



VADEMÉCUM **SAVAL**

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



www.savalcop.com



SAVAL

Siempre junto a ti



Vademecum SAVAL

Indice de productos

BECANTOX
BEQUIUM
BLOX
BLOX-D
BRIMOF
CALDEVAL
CELTUM
CIPROVAL OFTÁLMICO
DRONAVAl
DUOVAL
ETEROVAL
EUROCOR
EUROGREL
EUROPRES
EUROPRES D
FIBROTINA LIDOSE
IDON
KEVAL
LATOF
LATOF SP
LATOF-T
LATOF-T SP
LEOVAL
LEOVAL INYECTABLE
LEOVAL SOLUCION
LUDIUM 20 MG
LUDIUM 5 MG
MOXAVAL
MOXOF
MUXELIX
MUXOL
NEURUM COMPRIMIDOS
NICOTEARS
NIRVAN
OBEXOL
OFTAFILM
OFTAFILM SP
OFTAGEN
OFTOL / OFTOL FORTE
OFTOL PLUS
OLOF
PERTIUM
REALTA
RINOVAL
RIVOXA 10 mg
RIVOXA 15 mg y 20 mg
RUX
SOMNO
TIOF
TIOF PLUS
TRAVOF SP
TRAVOF T SP

TREX / TREX FORTE
TRIOVAL-NF
TRIOVAL-NF
VALAXAM
VALAXAM D

BECANTOX

Antitusivo



Composición:

Cada 10 mL de Jarabe contiene:
Levodropropizina 60 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 120 ml

Propiedades Farmacológicas:

Levodropropizina es una molécula de síntesis estereoespecífica que corresponde químicamente al S(-) 3-(4-fenilpiperacina-1-il) propano -1,2-diol.

La tos es una respuesta defensiva refleja del sistema traqueo-bronquial frente a estímulos químicos, mecánicos y/o bacteriales. El riesgo de controlar el reflejo de la tos radica en la supresión de la tos productiva, la cual contribuye a limpiar las vías respiratorias. La tos que debe ser controlada es la no productiva, la cual no contribuye a la aclaración bronquial. Existen una serie de antitusivos que actúan en el centro de la tos, suprimiendo este reflejo, sin embargo pueden presentar importantes efectos sobre el sistema nervioso central. Los antitusivos periféricos actúan sobre los receptores químicos y mecánicos localizados principalmente en la laringe y en la tráquea careciendo de efectos sobre el sistema nervioso central, lo que los hace más tolerables. Levodropropizina es el enantiómero levorrotatorio de dropropizina, un agente antitusivo racémico no opioide.

MECANISMO DE ACCION

Es un agente de acción periférica que actúa inhibiendo las vías aferentes que median la generación del reflejo de la tos. Comparado con el racémico, mantiene la actividad antitusiva, pero su acción depresora sobre el sistema nervioso central es considerablemente menor. Su mecanismo de acción es principalmente de tipo periférico a nivel traqueobronquial, asociado con actividad antialérgica y actividad antibroncoespástica.

Levodropropizina no posee efectos sobre el centro respiratorio, por lo tanto puede ser utilizada en pacientes que padezcan de depresión respiratoria junto con tos no productiva.

Levodropropizina es activa en el sistema broncopulmonar como inhibidor del broncoespasmo inducido por histamina, serotonina y bradiquinina.

FARMACOCINETICA

Levodropropizina es rápidamente absorbida y distribuida después de la administración oral. Presenta una biodisponibilidad de un 75% y un tiempo de vida media es de 1-2 horas y su excreción es principalmente urinaria. Levodropropizina se excreta en forma inalterada y como metabolito. La unión a proteínas plasmáticas humanas es de un 11-14%.

La excreción es mayoritariamente por vía urinaria, tanto como producto inalterado como en forma de metabolitos: levodropropizina conjugada y p-hidroxilevodropropizina libre y conjugada. En 48 horas la excreción del producto y los metabolitos indicados es de alrededor del 35% de la dosis administrada.

El perfil farmacocinético en niños, ancianos y en pacientes afectados por una leve a moderada insuficiencia renal no mostro diferencias significativas en comparación con la farmacocinética vista en pacientes sanos.

Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad oral aguda es de 886,5 mg/kg, 1287 mg/kg y 2492 mg/kg en la rata, ratón y cobayo respectivamente.

El índice terapéutico en el cobayo, después de la administración oral está comprendido entre 16 y 53 miligramos. Los tests de toxicidad después de dosis orales repetidas (4-26 semanas) han indicado que 24 mg/kg/día es la dosis sin efectos tóxicos en cobayos.

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de la tos no productiva.

Posología y Administración:

Vía de Administración : Oral

Dosis Usual:

Adultos y mayores de 12 años: 10 mL de jarabe 3 veces al día en intervalos no inferiores a 6 horas.

Niños mayores de 2 años: La dosis pediátrica es 1 mg / kg cada 8 horas; no administrar la dosis en intervalos menores a 6 horas. Para mayor comodidad se pueden utilizar las siguientes dosis aproximadas:

10-20 kg: 3 mL de jarabe cada 8 horas

20-30 kg: 5 mL de jarabe cada 8 horas

30-40 kg: 7 mL de jarabe cada 8 horas

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o algún componente de la formulación.

Contraindicado en pacientes que sufren de broncorrea o que tiene una función mucociliar afectada (síndrome de Kartagener, discinesia del cilio bronquial). Está contraindicado en el embarazo y período de lactancia.

Reacciones Adversas:

Se pueden presentar ocasionalmente reacciones adversas que desaparecen con la suspensión del tratamiento, como náuseas, pirosis, dolor gástrico, dolor abdominal, dispepsia, diarrea, vómitos, fatiga y/o astenia, somnolencia, cefalea y vértigo. Rara vez se han observado casos de alergia cutánea.

Problemas visuales, palpitaciones y dolor precordial de origen no específico se ha reportado ocasionalmente después de la ingesta de levodropropizina.

Precauciones y Advertencias:

Dado que este producto puede, aunque raramente, causar somnolencia, es conveniente prevenir a los pacientes que tengan la intención de conducir o manejar maquinaria.

No administrar a niños menores de 2 años

Precaución en pacientes que sufren insuficiencia hepática, insuficiencia renal grave (clearance de creatinina bajo 35 mL/minuto) y en ancianos

Embarazo y Lactancia:

Los estudios teratogénicos, de reproducción y fertilidad, y los realizados en el peri y post natal, 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 se ha estudiado.

Estudios realizados en ratas indican la presencia del fármaco en la leche materna a las 8 horas de ser administrado. Por este motivo, no se recomienda el uso durante el período de lactancia.

Interacciones:

No se han reportado interacciones medicamentosas. Se ha demostrado que Levodropropizina no potencia el efecto farmacológico de las sustancias que son activas sobre el sistema nervioso central (benzodiazepinas, alcohol, fenitoina, imipramina, etc.). En animales, levodropropizina no modifica la actividad de los anticoagulantes orales, tales como warfarina. Tampoco interfiere con la actividad hipoglucemiante de la insulina. En humanos, la asociación de levodropropizina con benzodiazepinas no modifica el EEG. Sin embargo, es necesario ser cauteloso al momento de administrar concomitantemente fármacos sedantes, en particular en pacientes sensibles.

No se han observado interacciones con medicamentos agonistas β_2 , metilxantinas, derivados corticosteroides, antibióticos, mucorreguladores y/o antihistamínicos.

Sobredosificación:

No se conocen casos de sobredosificación con levodropropizina. En caso de producirse se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas.

BEQUIUM

Antitusivo / Antihistamínico / Descongestionante



Descripción:

BEQUIUM contiene codeína, clorfenamina y pseudoefedrina. Un antitusígeno, antihistamínico y descongestionante.

Composición:

Cada 5 mL (una cucharadita) de jarabe contiene:
Clorfenamina Maleato 2 mg
Pseudoefedrina clorhidrato 30 mg
Codeína fosfato 10 mg
Excipientes c.s

Presentaciones:

Envase con 120 mL de solución

Propiedades Farmacológicas:

BEQUIUM es una asociación de un alcaloide opiáceo antitusivo derivado del fenantreno, un fármaco antialérgico H1 y un descongestionante agonista alfa adrenérgico.

La combinación de estos fármacos tiene el propósito de aportar un preparado de acción eficaz y segura, tanto para adultos como niños, para el manejo de los síntomas de la tos no productiva y la congestión de las vías respiratorias, independiente de su origen.

Los agonistas opiáceos, como codeína, son capaces de interactuar de manera saturable en el SNC y otros tejidos. Sus efectos pueden ser el resultado del mimetismo con las acciones de las encefalinas, beta-endorfinas y otros ligandos exógenos que parecen estar involucrados en las alteraciones en la tasa de liberación de distintos neurotransmisores. Codeína es un buen antitusivo, usado preferentemente debido a la baja tasa de efectos adversos (menos sedación, menos depresión respiratoria, menos efectos gastrointestinales, urinarios y pupilares) en comparación con otras drogas derivadas del fenantreno, como morfina.

Por otra parte pseudoefedrina actúa directamente sobre los receptores α -adrenérgicos en la mucosa del tracto respiratorio produciendo vasoconstricción en las membranas de la mucosa nasal, logrando la reducción de la hiperemia, edema y congestión nasal, junto con un aumento en la permeabilidad de las vías respiratorias nasales; dando como resultado un incremento del drenaje de las secreciones de los senos.

Por último, clorfenamina es un antagonista del receptor H1 de histamina con eficacia y seguridad similar a otros antihistamínicos convencionales en el tratamiento de la rinitis alérgica; bloquea la acción de la histamina, una sustancia endógena y fisiológicamente activa, sobre el sistema cardiovascular, músculo liso extravascular (por ejemplo, el árbol bronquial) y las glándulas exocrinas (por ejemplo, la estimulación de la saliva, secreciones

gástricas, secreciones lagrimales y las secreciones bronquiales).

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de codeína es causar la supresión del reflejo de la tos por un efecto directo en el centro de la tos en la médula del cerebro, junto con esto codeína parece ejercer un efecto de deshidratación sobre la mucosa del tracto respiratorio aumentando la viscosidad de las secreciones bronquiales.

Pseudoefedrina actúa como descongestionante estimulando los receptores alfa-adrenérgicos del músculo liso vascular, produciendo la constricción de las arteriolas de la mucosa nasal, y reduciendo el flujo sanguíneo en la zona.

Por último, clorfenamina es un antihistamínico que bloquea específicamente los receptores H1, inhibiendo la acción de la histamina. El efecto se puede apreciar sobre el músculo liso, incluidas las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal. Clorfenamina impide la vasodilatación inducida por histamina, suprimiendo la permeabilidad capilar resultando en la reducción de la formación de edemas y congestión nasal.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:

- Codeína: Es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal después de la administración oral del medicamento.
- Pseudoefedrina: La biodisponibilidad que alcanza pseudoefedrina después de la administración oral no ha sido cuantificada. La absorción no se ve afectada significativamente por la concomitancia con alimentos.
- Clorfenamina: Posee una buena absorción después de la administración oral del medicamento, la mayor absorción ocurre media hora después de la administración, la cual empieza a disminuir gradualmente por las próximas 46 horas. La biodisponibilidad no se ve afectada si se administra junto con las comidas.

Distribución

- Codeína: Se distribuye extensamente, es detectable en el tejido fetal, placenta, hígado, bazo y riñones, no posee unión a proteínas plasmáticas y no se acumula en ningún tipo de tejido.
- Pseudoefedrina: Posee un volumen de distribución entre 2.4 y 2.6 litros por kilogramo.
- Clorfenamina: se distribuye extensamente en el sistema nervioso central y otros tejidos como pulmones, riñones e hígado. Posee un volumen de distribución de 3.2 litros por kilogramo en adultos, mientras que en niños el volumen de distribución es de 1.2 a 4.6 litros por kilogramo.

Metabolismo:

- Codeína: Posee entre un 24% a un 89% de metabolización hepática siendo la glucuronidación la principal vía metabólica del medicamento. La desmetilación representa un 10% del total de metabolización, esta vía da lugar a morfina, uno de los metabolitos activos que posee la droga, esta reacción es catalizada a través de la enzima CYP2D6. Otros metabolitos activos producto del metabolismo de codeína son: o-demetilcodeína, norcodeína, normorfina, hidrocodona. Codeína posee un tiempo de vida media de 2.5 a 3.5 horas.
- Pseudoefedrina: Posee entre un 10% y un 30% de metabolización hepática. Pseudoefedrina es resistente al metabolismo de degradación realizado por las monoamino oxidasas. Posee un tiempo de vida media de 9 a 16 horas.
- Clorfenamina: Es extensamente metabolizado en el hígado. Una vez administrado, el medicamento sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso, el cual puede llegar a ser saturable. Posee un tiempo de vida media de 20 horas.

Excreción:

- Codeína: La excreción de codeína y sus metabolitos es principalmente renal, un 90% de la droga se excreta por esta vía dentro de las 24 horas posteriores a la administración del medicamento, siendo sólo entre un 3% a un 16% lo que se recupera como droga inalterada. Del total de lo excretado por vía renal, el metabolito glucoronizado representa el 70% de lo excretado, norcodeína ya sea como metabolito libre o conjugado, representa el 10%, la excreción como morfina, libre o conjugada, representa otro 10%, la excreción como normorfina, libre o conjugada, representa un 4% y la excreción como hidrocodona, libre o conjugada representa

un 1%. Aproximadamente el 10% de la dosis se excreta por las heces.

- Pseudoefedrina: Entre un 70% a un 90% de la droga se excreta como fármaco inalterado por la orina dentro de las 24 horas posteriores a la administración del medicamento. La alcalinización de la orina puede reducir ligeramente la excreción urinaria, en particular con un pH superior a 5.5. El clearance de pseudoefedrina es de 9.2 a 10.3 mL/min/kg.
- Clorfenamina: Aproximadamente el 50% de una dosis de clorfenamina se excreta por vía renal como metabolitos polares y no polares, y solo un 3% a 18% se puede recuperar como fármaco inalterado en la orina, dentro de las 12 horas posteriores a la administración del medicamento. Menos de un 1% de la dosis de clorfenamina se excreta por las heces. Clorfenamina posee un clearance de 234 a 470 mL/hr/kg.

Indicaciones:

En adultos y niños mayores de 12 años está indicado en el tratamiento sintomático de la tos no productiva, de origen alérgico, irritativo, asociada a bronquitis y/o resfriados que involucren congestión nasal.

Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica

Se calcula en base a la codeína

Dosis usual adultos y niños mayores de 12 años: 1 a 2 cucharaditas de 5 ml 3 veces al día

Uso prolongado: No tomar este medicamento por más de siete días, si los síntomas no mejoran o empeoran

Contraindicaciones:

La codeína no debe ser utilizada en niños menores de 12 años.

En niños entre 12 y 18 años, no debe ser utilizada para el manejo del dolor tras ser sometido el paciente a una intervención de amigdalectomía y/o adenoidectomía a causa del síndrome de apnea obstructiva del sueño.

La codeína está contraindicada en mujeres durante la lactancia y en pacientes para los que se haya comprobado que son del fenotipo metabolizadores ultrarrápidos de la CYP2D6.

Está contraindicada la administración de codeína a recién nacidos, a bebés prematuros o durante el trabajo de parto prematuro.

La administración de pseudoefedrina está contraindicada en pacientes con enfermedad coronaria grave, hipertensión severa o en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs).

Contraindicado en casos de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

Tos del asmático.

Reacciones Adversas:

Debido a que la pseudoefedrina es un agente simpaticomimético, se debe considerar la posibilidad de efectos adversos asociados a otros fármacos simpaticomiméticos, como miedo, ansiedad, tensión, temblores, alucinaciones, convulsiones, palidez, dificultad respiratoria, disuria y colapso cardiovascular. Grandes dosis de pseudoefedrina puede causar mareos, náuseas y / o vómitos.

Codeína presenta un mínimo de efectos adversos a las dosis habitualmente recomendadas, sin embargo producto de la administración de codeína se han reportado como reacciones adversas frecuentes la aparición de náuseas y vómitos. Somnolencia, sedación y retención urinaria también pueden aparecer tras la administración de codeína.

Además se han reportado casos de apnea, convulsiones, hipotensión, hipocalcemia, pancreatitis, hepatotoxicidad, miastenia gravis, disminución de las habilidades sicomotoras y edema pulmonar tras la administración de codeína. Se han descrito casos de reacciones de hipersensibilidad cruzada con otros analgésicos narcóticos. La administración de grandes dosis de codeína se ha asociado a la aparición de prurito y erupción cutánea en los pacientes.

Las reacciones adversas más comunes tras la administración de antagonistas H1 son anorexia, náuseas, vómitos dolor epigástrico, diarrea o estreñimiento, somnolencia y sedación. Además tras la administración de clorfenamina se han reportado casos aislados de disritmias cardíacas, hipotensión, agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, discinesia, alucinaciones, agitaciones, intranquilidad y ataxia.

Precauciones y Advertencias:

No se recomienda el uso de codeína en adolescentes entre 12 y 18 años cuya función respiratoria pudiera estar alterada, incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones de vías respiratorias altas o pulmonares, politraumatismo o procedimientos de cirugías importantes. Estos factores podrían empeorar los síntomas de toxicidad por codeína y su metabolito morfina.

Codeína debe ser administrado con precaución, preferentemente con una dosis inicial reducida, a pacientes con problemas abdominales agudos, enfermedad de Addison, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fiebre, lesiones en la cabeza o con incremento de la presión intracraneal, insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave, hipotiroidismo, depresión respiratoria preexistente, hipoxia, hipercapnia, hipertrofia prostática o estenosis uretral, operación reciente al tracto gastrointestinal o urinario, reducción del volumen circulante, convulsiones o colitis ulcerativa.

Codeína debe administrarse con cuidado a pacientes que sean metabolizadores ultrarrápidos, ya que la metabolización rápida de codeína a morfina puede causar una sobredosis caracterizada por mucho sueño, confusión y respiración acelerada.

Es muy difícil que codeína produzca dependencia física por su baja dosis. Sin embargo no se puede descartar el desarrollo de una potencial dependencia producto de la administración de codeína. Debe administrarse con precaución a pacientes adultos mayores o pacientes debilitados.

Pseudoefedrina debe administrarse con cuidado en pacientes con arritmias, diabetes mellitus, glaucoma, hipertiroidismo, enfermedad cardíaca isquémica, hipertrofia prostática y falla renal. Se debe tener especial precaución con los pacientes geriátricos ya que son más sensibles a los efectos de pseudoefedrina en el sistema nervioso central.

La administración de clorfenamina debe hacerse con cautela a pacientes con asma, obstrucción del cuello vesical, insuficiencia hepática, glaucoma de ángulo cerrado, obstrucción píloro-duodenal, úlcera péptica estenosante o sintomatología de una hipertrofia prostática. La administración de clorfenamina puede originar efectos sedativos, algunos pacientes puede que sean más o menos sensibles a estos efectos.

Se ha informado de casos de niños que han desarrollado efectos adversos graves o fatales después de tomar codeína para el alivio del dolor posterior a una amigdalectomía y/o adenoidectomía a causa de síndrome de apnea obstructiva del sueño. Se ha documentado en la literatura médica tres muertes y un caso de riesgo vital, por depresión respiratoria, todos en niños de dos a cinco años de edad que presentaban una enfermedad hereditaria que afecta la capacidad de metabolizar codeína en morfina, produciendo cantidades de esta última que son riesgosas para la vida o incluso fatales. Todos los niños habían recibido dosis de codeína que se encontraban dentro del rango de dosis habituales.

La codeína es metabolizada por el hígado y convertida en morfina por el sistema enzimático citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Algunas personas que se han denominado "metabolizadores ultrarrápidos", presentan variaciones

genéticas que hacen a esta enzima más activa, provocando una conversión más rápida de codeína en morfina. Es por ello que estos individuos están propensos a tener concentraciones plasmáticas más altas de morfina, las que pueden producir dificultad respiratoria que podría ser fatal. De esta forma, el uso de codeína después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía, puede aumentar el riesgo de problemas respiratorios, e incluso de muerte, en niños que son "metabolizadores ultrarrápidos". El número estimado de "metabolizadores ultrarrápidos" es generalmente de 1 a 7 por 100 personas, pero en algunos grupos étnicos puede ser tan alto como 28 por cada 100 personas.

Los profesionales de la salud deben estar conscientes de los riesgos del uso de codeína en niños, particularmente en aquellos que han sido sometidos a amigdalectomía y/o adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño. Si se decide prescribir codeína, ella debe darse a la menor dosis efectiva y por el menor tiempo posible.

Debe aconsejarse a los padres y cuidadores que observen somnolencia inusual, confusión, o respiración ruidosa o con dificultad en el niño, que deben dejar de administrar el medicamento y buscar atención médica inmediatamente, ya que esos son signos de sobredosis.

Las personas que son metabolizadores ultrarrápidos de codeína convierten rápidamente la codeína a morfina, resultando en niveles de morfina superiores a los esperados, aun cuando codeína se prescriba a las dosis autorizadas, por lo que en ellos aumenta el riesgo de depresión respiratoria y/o muerte.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. Debido a que los distintos componentes de este medicamento pueden llegar a ocasionar efectos adversos sobre el feto, se debe evitar la administración de este medicamento durante el embarazo.

Lactancia: Las pruebas disponibles son insuficientes para determinar el riesgo del lactante cuando se utiliza este medicamento durante la lactancia. El uso de este medicamento durante la lactancia solo se justifica si los beneficios potenciales de la terapia justifican los riesgos que corre el lactante.

Interacciones:

La administración concomitante de codeína con otros depresores del SNC (benzodiazepinas, barbitúricos, analgésicos narcóticos, relajantes musculares, etc.) puede producir efectos aditivos en la depresión del sistema nervioso central y la depresión respiratoria. Hipotensión, sedación profunda o coma puede deberse al uso concomitante de estos medicamentos con codeína.

También se ha descrito la interacción de codeína con otros analgésicos narcóticos produciendo la aparición de síntomas de abstinencia, los que incluyen calambres abdominales, náuseas, vómitos, lagrimeo, rinorrea, ansiedad, agitación, elevación de la temperatura o piloerección.

La administración concomitante de pseudoefedrina con los inhibidores de la monoamino oxidasa puede producir una severa hipertensión, junto con hiperpirexia y dolor de cabeza, posiblemente debido a un aumento de la biodisponibilidad de norepinefrina, efecto similar que puede producirse si se administran pseudoefedrina con furazolidona o nialamida.

Linezolid puede inhibir el metabolismo de pseudoefedrina, cuando se administran concomitantemente, incrementando la presión arterial. Al administrarlo con metildopa podría ocurrir una pérdida del control de la presión. El uso concomitante de pseudoefedrina con midodrina puede producir un aumento en el efecto hipertensor de midodrina.

La administración de clorfenamina junto a alcaloides de la belladonna podría producir una actividad anticolinérgica excesiva en el paciente, caracterizado por sequedad bucal, constipación, disminución de la orina, sedación excesiva y visión borrosa. La concomitancia de clorfenamina con fenitoína incrementa el riesgo de producir una intoxicación por fenitoína. La administración de procarbazona con clorfenamina puede producir depresión del sistema nervioso central.

Sobredosificación:

Dosis tóxicas de codeína puede producir euforia, excitación, convulsiones, delirio, hipotensión, miosis, bradicardia, taquicardia, narcosis, enrojecimiento facial, tinnitus, lasitud, debilidad muscular y colapso circulatorio o parálisis respiratoria.

Los síntomas de toxicidad por sobredosificaciones de clorfenamina incluyen pupilas dilatadas, alteraciones de los movimientos oculares, enrojecimiento facial, sequedad bucal, retención urinaria, fiebre, excitación, alucinaciones, desorientación, agitación, comportamiento extraño, confusión, temblores, inquietud, irritabilidad, hiperactividad, delirio, temblores, cansancio, alteración del movimiento de la lengua, la marcha inestable, temblor de extremidades, trastornos del habla, ataxia, incoordinación, atetosis, convulsiones tónico-clónicas y depresión postictal.

Tratamiento general de la sobredosis:

El tratamiento de sobredosis, independiente de que componente lo provoca, consiste en un tratamiento sintomático, tomando todas las medidas de apoyo necesarias, incluyendo la respiración artificial, si fuese necesario.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

No recomiende este medicamento a otra persona

BLOX

Antihipertensivo



Descripción:

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

Composición:

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

Candesartan cilexetil 16 mg
Excipientes c.s

Candesartan cilexetil 32 mg
Excipientes c.s

Presentaciones:

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

Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MECANISMO DE ACCIÓN

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

PERFIL FARMACOCINETICO

Absorción.

Luego de la administración oral, Candesartan Cilexetilo es convertido a la droga activa Candesartan. La biodisponibilidad absoluta promedio de Candesartan es aproximadamente ~~45%~~ 40% después de la administración oral de Candesartan. El peak de la concentración sérica promedio (C_{máx}) es alcanzada a las 3 - 4 horas siguiente a la administración oral.

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

Distribución

Candesartan posee una unión a proteínas plasmáticas de más del 99%, principalmente a la albumina. El volumen de distribución de Candesartan es 0,13 L/Kg.

Metabolismo y eliminación

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

El clearance plasmático total de Candesartan es alrededor de 0,37 mL/min/Kg, con un clearance renal de alrededor de 0,19 mL/min/Kg. Luego de una dosis oral de Candesartan Cilexetilo-C¹⁴, cerca de 30% y 70% de la radioactividad es recuperada en la orina y heces, respectivamente.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

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

Datos de seguridad preclínica

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

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

Indicaciones:

Esta indicado para:

Tratamiento de la hipertensión.

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

Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual:

Insuficiencia cardíaca:

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

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

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

Hipertensión:

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

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

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

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

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

Uso en el paciente con la función renal deteriorada:

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

Uso en el paciente con la función hepática deteriorada:

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

Terapia concomitante:

Candesartan puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos.

Uso en niños:

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

Uso en el anciano:

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

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con hipersensibilidad a candesartan o a cualquier otro componente de la fórmula.

No administrar en embarazo

No administrar durante la lactancia

Carcinogenesis:

No hay evidencias de mutagénesis, clastogénesis o carcinogénesis.

Reacciones Adversas:

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

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

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

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

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

Resultados de laboratorio:

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

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

Depleción del volumen intravascular

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

Embarazo y Lactancia:

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

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

Interacciones:

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

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

La hierba Ma Huang (efedra) puede disminuir la eficacia de diversos medicamentos antihipertensivos, incluyendo los 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



Bibliografía:

1. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, CANDESARTÁN CILEXETIL-HIDROCLOROTIAZIDA. Septiembre 2009.
2. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, Hidroclorotiazida. Septiembre 2009.
3. Monografía combinación Candesartán/Hidroclorotiazida publicado por la FDA. Agosto 2006.
4. Monografía combinación Candesartán/Hidroclorotiazida, publicado por AEMPS. Septiembre 2010

Descripción:

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

Composición:

Cada comprimido de BLOX-D 8/12,5 contiene:

Candesartán cilexetil 8 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes c.s

Cada comprimido de BLOX-D 16/12,5 contiene:

Candesartán cilexetil 16 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes c.s

Cada comprimido de BLOX-D 32/12,5 contiene:

Candesartán cilexetil 32 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes c.s

Presentaciones:

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

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

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

Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

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

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

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

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

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

MECANISMO DE ACCIÓN

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

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

PERFIL FARMACOCINETICO

Absorción:

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

Distribución:

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

Metabolismo:

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

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

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

Por el contrario hidroclorotiazida no muestra metabolización alguna.

Excreción:

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

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

Farmacocinética en poblaciones especiales:

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

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la C_{max} y la AUC de candesartán aumentaron durante la administración repetida aproximadamente en un 50% y 70%, respectivamente, pero la $t_{1/2}$ terminal no fue modificada, en comparación con pacientes con la función renal normal. Las correspondientes variaciones en pacientes con insuficiencia renal grave fueron aproximadamente del 50% y 110%, respectivamente. La $t_{1/2}$ terminal de candesartán fue aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave. La

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

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

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

Datos de seguridad preclínica:

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

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

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

Indicaciones:

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

Posología y Administración:

Uso oral

Dosis: según prescripción médica.

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

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

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

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

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

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

Uso en el paciente con la función renal deteriorada:

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

Uso en el paciente con la función hepática deteriorada:

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

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

Uso en niños:

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

Uso en el anciano:

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

Contraindicaciones:

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

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

Embarazo y lactancia, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min/1,73 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 candesarán, sin tener en cuenta

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

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

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

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

DESCRIPCIÓN DE DETERMINADAS REACCIONES ADVERSAS:

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

Alteración de las pruebas de laboratorio:

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Cáncer de piel no-melanoma:

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

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

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

Embarazo y Lactancia:

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

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

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

Interacciones:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sobredosificación:

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

Candesartán probablemente no es removido por hemodiálisis.

Almacenaje:

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

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.**

BRIMOF

Antiglaucomatoso



Bibliografía:

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, foliculos 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

CALDEVAL

Suplemento de vitaminas y minerales



Descripción:

CALDEVAL contiene calcio asociado a vitamina D

Composición:

Cada comprimido de CALDEVAL contiene:

Carbonato de calcio: 1250 mg
(Equivalente a 500 mg de Calcio)

Colecalciferol: 400 UI

Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Envase blister por 30 y 60 comprimidos masticables

Propiedades Farmacológicas:

Nuestro cuerpo contiene aproximadamente 1 a 1,5 kg de Calcio, 99% se almacena en los huesos y dientes. El remanente se distribuye a través del cuerpo en el torrente sanguíneo y en los fluidos extracelulares.

El Calcio desempeña importantes funciones fisiológicas; es el elemento esencial para la integridad funcional de los sistemas nervioso, esquelético y muscular. Interviene en la función cardíaca normal, renal, respiración, coagulación sanguínea, y en la permeabilidad capilar y de la membrana celular. Ayuda a regular la liberación y almacenamiento de neurotransmisores y hormonas; la captación y unión de aminoácidos; y la secreción de gastrina.

El Calcio del hueso está en constante intercambio con el plasmático. Cuando existe un trastorno en el equilibrio del Calcio, por una deficiencia de la dieta u otras causas, las reservas de Calcio en el hueso pueden depletarse para cubrir las necesidades agudas del organismo. El Calcio ionizado es la forma fisiológicamente activa.

Las sales de Calcio se emplean por vía oral como terapia dietética suplementaria, en aquellas personas que no ingieren suficiente Calcio en su dieta habitual. Estas normalmente incluyen mujeres embarazadas, mujeres en períodos próximos a la menopausia y en ancianos. El déficit de calcio se asocia con trastornos neuromusculares y con la desmineralización ósea.

Además de las funciones citadas, el Calcio ayuda a la absorción de muchos nutrientes especialmente vitamina B₁₂.

En general, de las sales de Calcio disponibles interesa principalmente la cantidad de Calcio que entrega y se absorbe.

Colecalciferol (vitamina D3) y/o ergocalciferol (vitamina D2) constituyen lo que se conoce biológica y comercialmente como "vitamina D", ambos compuestos son equivalentes en potencia y sufren las mismas conversiones metabólicas, no existe diferencias clínicas entre ellas. Vitamina D regula el metabolismo del calcio y fosfato manteniéndolos en niveles normales por medio de un aumento en la absorción de fosfato y calcio a nivel intestinal, movilización de calcio desde el hueso y una reducción de la excreción renal de estos. Un déficit grave de Vitamina D puede producir raquitismo u osteomalacia.

El colesterciferol es producido naturalmente por la irradiación ultravioleta del 7-dehidrocolesterol, provitamina que se encuentra en la piel, o por irradiación de los alimentos; ergocalciferol se obtiene por la irradiación de ergosterol, esteroide que se encuentra en hongos y levaduras. Una vez absorbido colesterciferol requiere activación metabólica. La vitamina circulante sufre una hidroxilación en el hígado formando el 25-hidroxicolesterciferol (calcifediol), que es el metabolito predominante en la circulación, sufre una hidroxilación más en el riñón (en respuesta a la necesidad de fósforo y calcio) formando el 1,25-dihidroxicolesterciferol (calcitriol). Calcifediol posee una actividad intrínseca, sin embargo calcitriol es el metabolito más activo de la vitamina D, con lo que respecta a la iniciación del transporte intestinal de calcio y fosfato; y la movilización de calcio de los huesos. Calcitriol se une a un receptor citosólico de la célula blanco, y luego este interacciona con el DNA ya sea para estimular o inhibir la transcripción génica. Junto con la hormona paratiroides el calcitriol regula el transporte del ión calcio desde el hueso al líquido extracelular, efectuando la homeostasis del calcio en ese líquido.

Calcitriol puede prevenir la fosfaturia mediante la inhibición de la secreción de la hormona paratiroidea. La conversión a calcitriol es estimulada por la hormona paratiroidea, así como por la disminución en los niveles de fosfato sérico. Una reducción en la conversión renal de calcifediol a calcitriol lleva a una alteración en la homeostasis de calcio y osteodistrofia en uremia.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Vitamina D.

Absorción:

La vitamina parece ser bien absorbida después de las dosis orales, y posiblemente más eficientemente que ergocalciferol, ambas se absorben en el intestino delgado, y la bilis es esencial para el proceso de absorción (principalmente de ácido deoxicólico). La absorción se altera en presencia de la disfunción biliar o hepática o síndromes de mala absorción de grasa.

Distribución:

Colesterciferol se une ampliamente a proteínas plasmáticas, enlazándose preferentemente a una alfa-globulina. Se distribuye ampliamente a los tejidos. Colesterciferol y ergocalciferol son transportados y almacenados en el hígado, tejido adiposo y tejido muscular.

Metabolismo:

Posee un extenso metabolismo hepático. Colesterciferol y ergocalciferol son inactivos hasta la conversión metabólica. En primer lugar, sufren hidroxilación en el hígado a través de la enzima vitamina D 25-hidroxilasa dando como resultado el 25-hidroxicolesterciferol (calcifediol); el subsiguiente metabolismo de calcifediol se produce en el riñón.

A raíz de la circulación enterohepática, calcifediol (formado a partir de la vitamina D en el hígado) sufre una 1-alfa hidroxilación renal, sitio donde también tiene un extenso metabolismo, dando como resultado el 1,25-dihidroxicolesterciferol (calcitriol) reacción mediada a través de la calcifediol-1-alfa hidroxilasa, sistema asociado a las mitocondrias en los tubulos. La actividad de la alfa 1-hidroxilasa es mayor en presencia de deficiencia de calcio en la dieta, vitamina D y fosfato; y es estimulado por la hormona paratiroidea y estrógeno. Hidroxilaciones renales adicionales de calcitriol dando 1, 24,25-trihidroxicolesterciferol y 24,25-dihidroxicolesterciferol pueden ocurrir.

Excreción:

Colesterciferol posee un tiempo de vida media de 19 a 48 horas, ergocalciferol presenta un tiempo de vida media de 19 días.

La excreción renal de la vitamina D es mínima, sólo un pequeño porcentaje de una dosis de colesterciferol o ergocalciferol se excreta en la orina. Se elimina extensamente a través de la bilis; tanto colesterciferol/ergocalciferol como sus metabolitos son objeto de una amplia circulación enterohepática

Calcio

Las concentraciones terapéuticas normales de Calcio para un adulto sano van entre 8.8 y los 10.3 mg/dL.

Absorción:

La biodisponibilidad oral de calcio va entre un 4% a un 45%. El porcentaje de absorción de Calcio depende de la sal de Calcio, la dosis, presencia de ácido clorhídrico y presencia de Vitamina D activada. La absorción dependiente de calcio de la vitamina D activa tiene lugar en el duodeno proximal por medio de difusión facilitada. La absorción de carbonato de calcio es entre un 10% a un 30% mayor, cuando se administra junto a alimentos. Dietas que contengan fitatos y oxalatos disminuyen la absorción de calcio. La absorción de calcio es menor con una dieta baja en proteínas que con una dieta alta en proteínas

Distribución:

Luego de la absorción el Calcio primero entra al fluido extracelular y es rápidamente incorporado al tejido esquelético. La unión a proteínas plasmáticas es alrededor de 45%. Se distribuye un 99% en los huesos y un 1% en el fluido extracelular e intracelular.

Excreción:

El clearance renal es de 50 a 300 mg/día. En la insuficiencia renal, la excreción de Calcio disminuye cuando decrece la velocidad de filtración. Sin embargo en acidosis renal, la excreción de calcio puede aumentar. El Calcio se excreta principalmente por las heces como Calcio no absorbido y como calcio endógeno en células intestinales desprendidas y por medio de secreciones biliares y de mucosas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática:

Vitamina D: Se carece de datos farmacocinéticos. Sin embargo, la absorción intestinal puede verse muy alterada, la conversión a calcifediol también puede reducirse significativamente, por lo que son necesarias dosis mayores.

Pacientes con alteraciones renales:

Vitamina D: Aunque sólo pequeñas cantidades de una dosis de vitamina D se recuperan en la orina, la conversión metabólica a calcitriol se reduce, por lo que generalmente dosis más altas se requiere en la mayoría de las condiciones.

Calcio: En pacientes con insuficiencia renal grave con un aclaramiento de creatinina inferior a 25 mililitros / minuto, puede ser necesario realizar ajustes de dosis dependiendo de los niveles de calcio sérico. Puede ser necesario reducir la dosis de calcio durante la hemodiálisis crónica debido a la posibilidad de desarrollar hipercalcemia.

Pacientes geriátricos:

Calcio: Los ancianos deben recibir 800 unidades de vitamina D al día para la profilaxis de la osteoporosis. Las pacientes postmenopáusicas deben recibir 1.500 mg / día de calcio elemental.

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de los estados carenciales de calcio que cursan con déficit de vitamina D. Indicado como estimulante de los procesos de consolidación de fracturas.

USOS: Osteoporosis, osteomalacia, raquitismo, en todas sus formas, hipocalcemia asociada con hipoparatiroidismo. Lactancia, embarazo, desmineralización pre y post menopáusica y vejez.

Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Comprimidos de agradable sabor, para disolver en la boca, o bien pueden fraccionarse e ingerir con 1 vaso de

agua.

Dosis usual adultos:

1 a 2 comprimidos al día, uno en la mañana y otro en la tarde.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, o pacientes con hipersensibilidad a los metabolitos de la vitamina D (por ejemplo, el calcitriol, calcifediol, alfacalcidol, calcipotriol).

No administrar a pacientes con hipercalcemia, (posible exacerbación con mayor toxicidad), pacientes con hipervitaminosis D (posible empeoramiento de la condición), pacientes con metástasis ósea, mieloma, y otras alteraciones óseas malignas, sarcoidosis, hiperparatiroidismo primario, hipercalciuria severa, síndrome de mala absorción.

No administrar a pacientes con insuficiencia renal grave, osteoporosis debida a inmovilización prolongada, litiasis cálcica, nefrocalcinosis y calcificaciones tisulares.

Reacciones Adversas:

Náusea, vómitos, estreñimiento, poliuria, polidipsia y nocturia se han reportado como efectos adversos producto de la terapia con vitamina D.

Puede ocurrir toxicidad por vitamina D, lo que incluye nefrocalcinosis / insuficiencia renal, hipertensión y psicosis con el uso prolongado de colecalciferol, las dosis relativamente bajas pueden producir toxicidad en los lactantes y los niños hipersensibles. Hipervitaminosis D es reversible tras la interrupción del tratamiento a menos que el daño renal sea grave.

La toxicidad de vitamina D asociada a la aparición de hipercalcemia puede ser fácilmente reconocida. Los síntomas iniciales relacionados con la hipercalcemia incluyen diarrea, estreñimiento (principalmente en niños y adolescentes), náuseas, vómitos, anorexia, poliuria, polidipsia, nicturia, debilidad / fatiga, dolor de cabeza y alteraciones mentales. Manifestaciones crónicas incluyen proteinuria e insuficiencia renal; calcificación de los tejidos en los riñones, el corazón, los vasos, y la piel, hipertensión y, posiblemente, arritmias, junto con el empeoramiento de los síntomas gastrointestinales, pancreatitis, y la sintomatología psicótica.

Puede producirse en mujeres menopáusicas la disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), tras la administración de la vitamina.

En los pacientes con hipotiroidismo, la ingestión de grandes cantidades de sales de calcio puede dar lugar a hipercalcemia. La hipercalcemia puede conducir al depósito de Calcio en la conjuntiva y córnea.

La administración de calcio puede causar irritación gastrointestinal. El estreñimiento es uno de los efectos secundarios más comunes asociados con la administración de calcio.

Precauciones y Advertencias:

La administración de distintas sales de calcio puede causar irritación gastrointestinal. El uso de suplementos de calcio/vitamina D o diuréticos tiazídicos; de manera concomitante con este medicamento aumento del riesgo de hipercalcemia.

Debe administrarse con precaución a pacientes que reciben tratamiento con digitalices (digoxina), existe un riesgo potencial en estos pacientes de desarrollar arritmias cardíacas asociadas con hipercalcemia.

En los pacientes con insuficiencia renal en fase terminal, existe el riesgo de desarrollar hipercalcemia si se administra con las comidas. Puede producirse hipercalcemia de manera aguda o crónica, la vigilancia de los

niveles plasmáticos es necesaria, la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento pueden ser necesarias.

Administrar con precaución medicamentos que contengan vitamina D a pacientes con arteriosclerosis, trastornos cardíacos, ya que en estos pacientes se puede producir una exacerbación potencial de los efectos relacionados con la persistencia de la hipercalcemia durante el uso terapéutico.

Pacientes con hiperlipidemia, pueden experimentar una potencial elevación del LDL, tras la administración de vitamina D. Pacientes con hiperfosfatemia presentan riesgo de calcificación metastásica; se deben normalizar los niveles de fosfato antes iniciar la terapia con vitamina D.

Administre con precaución a pacientes con enfermedad hepática, ya que estos pacientes pueden sufrir alteraciones de la absorción de vitamina D. Precaución en pacientes con insuficiencia renal, el uso de vitamina D puede exacerbar de los efectos relacionados con la hipercalcemia durante el uso terapéutico.

Se debe tener precaución con los pacientes con antecedentes de cálculos urinarios, o hipercalcemia leve. En caso de ser necesario se reducirá la dosis de calcio o se interrumpirá el tratamiento.

El exceso de vitamina D puede conducir a hipervitaminosis D manifestada por hipercalcemia.

En Pacientes con osteodistrofia renal u otras condiciones que requieren altas dosis de vitamina D se recomienda emplear los metabolitos de la vitamina D, como el calcitriol.

Si además de este medicamento se requiere la administración de suplementos de hierro, estos deben administrarse a diferentes tiempos.

Este medicamento no es recomendado para niños menores de 12 años.

Embarazo y Lactancia:

Durante el embarazo y la lactancia, los requerimientos de calcio y vitamina D aumentan, estos deben tratar de suplirse obteniéndose los elementos desde otras fuentes.

Embarazo: Las pruebas disponibles no son concluyentes o son inadecuadas para determinar el riesgo fetal asociado a la administración de calcio y vitamina D durante el embarazo.

Durante el embarazo la ingesta diaria no debe exceder los 1500 mg de calcio y 600 UI de vitamina D.

La sobredosis de vitamina D ha mostrado efectos teratogénicos en animales preñados. Sin embargo, no se cuenta con estudios de este producto en mujeres embarazadas ni nodrizas. En humanos, la hipercalcemia prolongada puede producir en el recién nacido retardo físico o mental, estenosis aortica y retinopatía. Este medicamento debe ser administrado sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Lactancia: Las pruebas disponibles no son concluyentes para determinar el riesgo infantil cuando se utiliza calcio durante la lactancia. La evidencia muestra que vitamina D posee un riesgo mínimo para el infante cuando es usado durante la lactancia. Sopesar los beneficios potenciales del tratamiento farmacológico con calcio contra los riesgos antes de recetar este medicamento durante la lactancia.

El calcio se excreta en la leche materna en cantidades significativas, mientras que la vitamina D en cantidades mínimas. Los efectos adversos en los lactantes, como resultado, no han sido reportados. No se sabe si el calcio afecta la cantidad o la composición de la leche materna.

Interacciones:

Alendronato: El Calcio disminuye la absorción de Alendronato. Se recomienda dejar un periodo mínimo de 4 horas para su administración, tras administrar el calcio.

Tetraciclinas : Disminuye la efectividad de la tetraciclina ya que altera su absorción. Separar la toma de ambos medicamentos entre 1 a 2 horas.

Fluoroquinolonas, Quinolonas: Pueden formar quelatos con el Calcio, lo que genera una disminución en la biodisponibilidad del antibiótico. Tomar Caldeval 3 horas después que el antibiótico.

Glucósidos Cardíacos: El Calcio y la Vitamina D aumentan el efecto de los glucósidos cardíacos en el corazón y puede precipitar arritmias. Es necesaria supervisión médica estricta, y si es necesario monitorizar los niveles de calcio y un ECG.

Aceite Mineral, Orlistat: Interfiere en la absorción de Vitamina D.

Anticonvulsivantes y Barbitúricos: Pueden acelerar la metabolización de la Vitamina D, reduciendo su eficacia.

Diuréticos Tiazídicos: Como Hidroclorotiazida, disminuye la excreción renal de Calcio, provocando hipercalcemia. En pacientes con hipoparatiroidismo la administración de vitamina D puede provocar hipercalcemia, debida probablemente a la liberación aumentada de calcio desde los huesos.

Fenobarbital o Fenitoína: La administración concomitante de estas drogas u otras que induzcan enzimas hepáticas, puede aumentar el metabolismo de la Vitamina D para inactivar los metabolitos.

Glucocorticoides: Disminuyen los efectos de la Vitamina D.

Calcitonina: El uso de suplementos de calcio puede antagonizar el efecto de la calcitonina en el tratamiento de la hipercalcemia.

Estrógenos: Pueden incrementar la absorción de calcio lo cual resulta beneficioso en el tratamiento de osteoporosis post-menopáusica y algunos alimentos (por ejemplo aquellos que contienen ácido oxálico (espinacas), fosfato o ácido fítico (cereales integrales)) pueden disminuir la absorción de calcio.

La administración concomitante de calcio con aspirina, atazanavir, tipranavir, atenolol, propranolol, bismuto, ceftidoren, eltrombopag, hiosciamina, hierro, itraconazol, ketoconazol, lansoprazol, levotiroxina, sucralfato y ticlopidina disminuye las concentraciones plasmáticas del medicamento concomitante, lo que conlleva una disminución de la efectividad de la terapia adjunta.

Este medicamento puede disminuir el efecto de medicamentos antihipertensivos como nifedipino, nitrendipino, verapamilo.

Sobredosificación:

La consecuencia más seria de una intoxicación aguda o crónica es la hipercalcemia debida a la toxicidad de vitamina D. Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, poliuria, anorexia, debilidad, apatía, sed y constipación. Una sobredosis crónica puede llevar a calcificación vascular y orgánica como resultado de la hipercalcemia.

Tratamiento:

Interrumpa totalmente la ingesta de calcio y vitamina D. El paciente debe ser rehidratado.

Almacenaje:

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

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

CELTIUM

Antidepresivo



Bibliografía:

1. Ficha técnica del producto Escitalopram comprimidos recubiertos con película publicada en la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Fecha revisión del texto: Septiembre 2022.
2. Monografía del producto original para escitalopram publicado por la FDA.

Descripción:

CELTIUM contiene escitalopram, un antidepresivo Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Celtium® 10 mg
Escitalopram (como oxalato) 10 mg.
Excipientes

Celtium® 20 mg
Escitalopram (como oxalato) 20 mg.
Excipientes

Presentaciones:

Celltium 10 mg: Envase con 30 y 60 comprimidos recubiertos

Celltium 20 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. Código ATC: N06AB10

Mecanismo de acción:

Escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (5-HT), con una alta afinidad por el sitio primario de unión. También se une a un sitio alostérico del transportador de la serotonina, con una afinidad 1000 veces menor.

Escitalopram posee una baja o nula afinidad por una serie de receptores como el 5-HT_{1A}, el 5-HT₂, los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂, el α ₁-, el α ₂-, los β -adrenérgicos, los histaminérgicos H₁, los colinérgicos

muscarínicos, los benzodiazepínicos y los opioides.

La inhibición de la recaptación de la 5-HT es el único mecanismo de acción probable que explique los efectos farmacológicos y clínicos de escitalopram.

Efectos farmacodinámicos:

En un estudio ECG doble-ciego y controlado con placebo en voluntarios sanos, el cambio en el QTc (con la corrección Friedericia) fue de 4,3 mseg (90% IC: 2,2-6,4) con dosis de 10 mg/día y de 10,7 mseg (90% IC: 8,6-12,8) con la dosis supratrapéutica de 30 mg/día (ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo, Interacciones, Reacciones adversas y Sobredosis).

Eficacia clínica:

Episodios depresivos mayores:

Escitalopram demostró ser eficaz en el tratamiento agudo de episodios depresivos mayores en 3 de los 4 estudios doble ciego, a corto plazo (8 semanas) comparando con placebo. En un estudio a largo plazo de prevención de recaídas, 274 pacientes que habían respondido durante una fase inicial abierta de tratamiento de 8 semanas con escitalopram 10 mg ó 20 mg al día, se distribuyeron aleatoriamente para continuar con escitalopram a la misma dosis, o placebo, hasta 36 semanas. En este estudio, en los pacientes que recibieron escitalopram continuamente, el tiempo hasta las recaídas en las 36 semanas siguientes fue significativamente más largo en comparación con los que recibieron placebo.

Trastorno de ansiedad social:

Escitalopram fue eficaz tanto en 3 estudios a corto plazo (12 semanas) como en un estudio de 6 meses de duración de prevención de recaídas en pacientes respondedores en el trastorno de ansiedad social. La eficacia de escitalopram a 5, 10 y 20 mg se ha demostrado en un estudio de búsqueda de dosis de 24 semanas.

Trastorno de ansiedad generalizada:

Escitalopram a dosis de 10 mg y 20 mg al día fue efectivo en 4 de los 4 estudios controlados con placebo. En datos combinados de 3 estudios de diseño similar que incluyeron 421 pacientes tratados con escitalopram y 419 pacientes tratados con placebo, se observaron tasas de respuesta del 47,5% y el 28,9%, respectivamente y 37,1% y 20,8% de remisión. Se observó un efecto sostenido desde la primera semana. El mantenimiento de la eficacia de escitalopram 20 mg al día fue demostrada en un estudio aleatorizado de mantenimiento de la eficacia de 24 a 76 semanas de duración, en 373 pacientes que habían respondido al tratamiento abierto inicial de 12 semanas de duración.

Trastorno obsesivo-compulsivo:

En un estudio aleatorizado, doble ciego, 20 mg/día de escitalopram se diferenció respecto a placebo en la puntuación total de la YBOCS después de 12 semanas. Después de 24 semanas, tanto 10 como 20 mg/día de escitalopram fueron superiores comparados con placebo.

La prevención de recaídas se demostró para 10 y 20 mg/día de escitalopram en pacientes que respondieron a escitalopram en un período abierto de 16 semanas y que iniciaron el período aleatorizado doble ciego controlado con placebo, de 24 semanas de duración.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

La absorción es casi completa e independiente de la ingestión de alimentos. (El tiempo medio para alcanzar la concentración máxima (T_{max} media) es de 4 horas tras dosis múltiples). Al igual que con citalopram racémico, la biodisponibilidad absoluta de escitalopram se espera que sea del 80% aproximadamente.

Distribución:

El volumen aparente de distribución (V_d, β/F) tras la administración oral es de 12 a 26 l/kg aproximadamente. La unión del escitalopram y de sus metabolitos principales a las proteínas plasmáticas es inferior al 80%.

Biotransformación:

Escitalopram se metaboliza en el hígado a los metabolitos desmetilado y didesmetilado. Ambos metabolitos son farmacológicamente activos. Por otro lado, el nitrógeno se puede oxidar para formar el metabolito N-óxido. Tanto la molécula original como los metabolitos se excretan parcialmente como glucurónidos. Tras la administración de dosis múltiples las concentraciones medias de los metabolitos desmetilado y didesmetilado suelen ser 28-31% y < 5% de la concentración de escitalopram, respectivamente. La biotransformación de escitalopram al metabolito desmetilado, está mediada principalmente por la CYP2C19, aunque es posible que las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 contribuyan a la misma.

Eliminación:

La vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) tras dosis múltiples es de 30 horas y el aclaramiento plasmático oral (Cloral) de 0,6 L/min, aproximadamente. Los principales metabolitos tienen una vida media significativamente más larga. Se supone que escitalopram y sus metabolitos principales se eliminan por vía hepática (metabólica) y vía renal. La mayor parte de la dosis se excreta en forma de metabolitos por la orina.

Linealidad:

La farmacocinética es lineal. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan en 1 semana aproximadamente. Las concentraciones medias en estado de equilibrio de 50 nmol/l (intervalo 20 a 125 nmol/l) se alcanzan a una dosis diaria de 10 mg.

Adolescentes:

El AUC de escitalopram disminuyó en un 19%, y la $C_{máx}$ aumentó un 26% en sujetos adolescentes sanos (de 12 a 17 años de edad) en comparación con sujetos adultos. Tras dosis múltiples, el tiempo de vida media, $C_{máx}$ al estado de equilibrio y el AUC de escitalopram fueron similares en pacientes adolescentes con trastorno depresivo mayor (12 a 17 años de edad) en comparación con pacientes adultos.

Personas de edad avanzada (> 65 años):

Escitalopram se elimina más lentamente en las personas ancianas que en personas jóvenes. La exposición sistémica (AUC) es aproximadamente un 50% mayor en personas ancianas comparado con voluntarios sanos jóvenes.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (criterios Child-Pugh A y B), la vida media de escitalopram fue aproximadamente dos veces más larga y la exposición fue aproximadamente un 60% mayor que en sujetos con función hepática normal.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal (CLcr 10-53 ml/min), se ha observado que el citalopram racémico presenta una vida media más larga y un menor incremento de la exposición. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos no han sido estudiadas pero podrían ser elevadas.

Polimorfismo:

Se ha observado que los metabolizadores lentos con respecto a la CYP2C19 presentan el doble de la concentración plasmática de escitalopram que los metabolizadores rápidos. No se observaron cambios significativos de la exposición en los metabolizadores lentos con respecto a la CYP2D6.

Datos preclínicos sobre seguridad:

No se realizó la batería convencional de estudios preclínicos con escitalopram porque los estudios de unión toxicológicos y toxicocinéticos realizados en ratas con escitalopram y citalopram mostraron un perfil similar. Como consecuencia, toda la información de citalopram puede ser extrapolada a escitalopram.

En estudios toxicológicos comparativos en ratas, tanto escitalopram como citalopram causaron toxicidad cardíaca, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, después del tratamiento durante varias semanas y utilizando dosis que causaron toxicidad general. La cardiotoxicidad pareció tener más relación con las concentraciones plasmáticas máximas que a las exposiciones sistémicas (AUC).

Las concentraciones plasmáticas máximas en el nivel sin efecto fueron muy superiores (8 veces) a las alcanzadas en el uso clínico, mientras que el AUC para escitalopram sólo fue 3 a 4 veces superior que la exposición alcanzada en el uso clínico. En citalopram los valores de AUC para el enantiómero S fueron 6 a 7 veces superiores a la exposición alcanzada en el uso clínico. Los hallazgos están probablemente relacionados con una influencia exagerada de aminas biogénicas, p.ej. secundarias a efectos farmacológicos primarios, dando como resultado efectos hemodinámicos (reducción del flujo coronario) e isquemia. No obstante, el mecanismo exacto de cardiotoxicidad en ratas no está claro. La experiencia clínica con citalopram y la experiencia de ensayos clínicos con escitalopram, no indica que estos hallazgos tengan una correlación clínica.

Se ha observado un contenido de fosfolípidos aumentado en algunos tejidos, p.ej. pulmones, epidídimos e hígado, después del tratamiento durante períodos más prolongados con escitalopram y con citalopram en ratas. Los hallazgos en epidídimos e hígado se observaron en exposiciones similares a las utilizadas en el tratamiento en el hombre. El efecto es reversible tras la interrupción del tratamiento. Se ha observado acumulación de

fosfolípidos (fosfolipidosis) en animales relacionada con muchos medicamentos catiónicos anfífilos. Se desconoce si este fenómeno tiene alguna relevancia significativa en el hombre.

En el estudio de toxicidad en el desarrollo en rata se observaron efectos embriotóxicos (peso fetal reducido y retraso reversible en la osificación) con exposiciones en términos de AUC superiores a la exposición alcanzada durante la utilización clínica. No se observó una frecuencia mayor de malformaciones. Un estudio pre y postnatal demostró una supervivencia reducida durante el período de lactancia con exposiciones en términos de AUC superiores a la exposición alcanzada durante la utilización clínica.

Datos en modelos de animales han mostrado que citalopram reduce el índice de fertilidad y de embarazo, reduce el número de implantaciones y provoca esperma anormal tras ser expuestos a dosis muy superiores a la exposición en humanos. No se disponen de datos similares en modelos animales con escitalopram.

Indicaciones:

Escitalopram está indicado en:

- Tratamiento agudo y de mantención del trastorno depresivo mayor en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad.
- Tratamiento de los trastornos de pánico con o sin agorafobia.
- Tratamiento de los trastornos de ansiedad social (fobia social).
- Tratamiento de los trastornos de ansiedad generalizada.
- Tratamiento de los trastornos obsesivo-compulsivos

Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Tratamiento del trastorno depresivo mayor:

Adolescentes de 12 a 17 años: la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Si la dosis es incrementada a 20 mg, se deberá esperar por lo menos 3 semanas.

Adultos: la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Si la dosis es incrementada a 20 mg, se deberá esperar por lo menos 3 semanas.

Generalmente el efecto antidepressivo se obtiene entre 2 y 4 semanas de tratamiento. El tratamiento de los episodios depresivos requiere de tratamiento inicial así como también de tratamiento de mantenimiento. Después de la resolución de los síntomas durante el tratamiento inicial, se requiere un periodo de tratamiento durante por lo menos 6 meses para consolidar la respuesta.

Tratamiento de los trastornos de pánico con o sin agorafobia:

Adultos: comenzar con 5 mg una vez al día durante la primera semana, antes de incrementar la dosis a 10 mg diarios. La dosis puede aumentarse a 20 mg diarios, según la respuesta individual del paciente.

La máxima eficacia en el tratamiento de los trastornos de pánico se alcanza al cabo de 3 meses de tratamiento aproximadamente. Es un tratamiento prolongado.

Tratamiento de los trastornos de ansiedad social:

Adultos: la dosis habitual es de 10 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg una vez al día, según respuesta individual del paciente. Generalmente, se observan síntomas de alivio a las 2 – 4 semanas de tratamiento. Se recomienda continuar el tratamiento durante por lo menos 12 semanas para consolidar la respuesta y controlar regularmente al paciente para evaluar los beneficios del tratamiento.

Tratamiento de la ansiedad generalizada:

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según respuesta individual del paciente.

Se recomienda continuar el tratamiento durante por lo menos 12 semanas para consolidar la respuesta. El tratamiento a largo plazo durante 6 meses ha mostrado prevenir las recaídas por lo que puede tomarse en consideración sobre la base de la respuesta individual del paciente. El beneficio del tratamiento debe

re-evaluarse a intervalos regulares.

Tratamiento de los trastornos obsesivo-compulsivos:

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día, según respuesta individual del paciente.

El tratamiento a largo plazo de pacientes que responden a una fase de tratamiento abierto de 16 semanas han sido estudiados durante por lo menos 24 semanas en pacientes que recibieron 10 ó 20 mg al día. Como el trastorno obsesivo-compulsivo es una enfermedad crónica, los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente como para asegurar la usencia de síntomas. Los beneficios del tratamiento y las dosis deben reevaluarse regularmente.

Dosis en paciente con insuficiencia renal:

Pacientes con daño renal leve o moderado no requieren ajuste de dosis. Debe usarse con precaución en pacientes con daño renal severo (clearance de creatinina menor a 20 ml/min).

Dosis en pacientes con insuficiencia hepática:

Escitalopram es extensamente metabolizado en el hígado; se ha visto que en pacientes con insuficiencia hepática el clearance de Escitalopram disminuyo en un 37 % y el tiempo de vida media se duplicó con respecto a pacientes con función hepática normal. Por lo tanto se debe reducir la dosis en los pacientes con daño hepático y comenzar con dosis bajas (10 mg al día).

Dosis en pacientes geriátricos:

Se debe administrar con precaución y en la dosis más baja posible (10 mg por día).

Si el paciente está tomando IMAO, deberá discontinuarse al menos 2 semanas antes de comenzar el tratamiento con Escitalopram.

Generalmente el efecto antidepressivo se alcanza a las 2 a 4 semanas de tratamiento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos al inicio en la sección "Composición".

El tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos, irreversibles de la monoaminoxidasa (inhibidores de la MAO) está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con agitación, temblor, hipertermia, etc (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Está contraindicada la combinación de escitalopram con inhibidores de la MAO-A reversibles (p.ej. moclobemida) o el inhibidor de la MAO no selectivo reversible, linezolida, debido al riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Escitalopram está contraindicado en pacientes con antecedentes de intervalo QT alargado o síndrome congénito del segmento QT largo.

Escitalopram está contraindicado en uso combinado con medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana del tratamiento y habitualmente disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado.

Tabla de reacciones adversas:

Las reacciones adversas conocidas de los ISRSs y también comunicadas para escitalopram en estudios clínicos controlados con placebo o como reacciones espontáneas postcomercialización se enumeran más abajo por sistemas orgánicos y frecuencia.

Las frecuencias se han obtenido de estudios clínicos; no son controladas con placebo.

Las frecuencias se definen como: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100, <1/10), poco frecuente (>1/1.000, <1/100), rara (>1/10.000, <1/1.000), muy rara (<1/10.000) o no conocida (no puede estimarse a partir de datos

disponibles).

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	No conocida	Secreción inadecuada de ADH
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Apetito disminuido, apetito aumentado, peso aumentado
	Poco frecuente	Peso disminuido
	No conocida	Hiponatremia, anorexia (1)
	Frecuente	Ansiedad, inquietud, sueños anormales, libido disminuida, Mujeres: anorgasmia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Bruxismo, agitación, nerviosismo, crisis de angustia, estado confusional
	Rara	Agresión, despersonalización, alucinación
	No conocida	Manía, ideación suicida, comportamiento suicida (2)
	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Insomnio, somnolencia, mareo, parestesia, temblor
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Alteración del gusto, trastorno del sueño, síncope
	Rara	Síndrome serotoninérgico
	No conocida	Discinesia, trastorno del movimiento, convulsión, inquietud psicomotora /acatisia (1)
Trastornos oculares	Poco frecuente	Midriasis, alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Acúfenos
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Taquicardia
	Rara	Bradycardia
	No conocida	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado, arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes
Trastornos vasculares	No conocida	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Sinusitis, bostezos
	Poco frecuente	Epistaxis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Sinusitis, bostezos
	Poco frecuente	Epistaxis
	Muy frecuente	Náuseas
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Diarrea, estreñimiento, vómitos, boca seca
	Poco frecuente	Hemorragias gastrointestinales (incluida hemorragia rectal)
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Hepatitis, prueba anormal de función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Sudoración aumentada
	Poco frecuente	Urticaria, alopecia, erupción, prurito
	No conocida	Equimosis, angioedemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente	Hombres: trastorno de la eyaculación, impotencia
	Poco frecuente	Mujeres: metrorragia, menorragia
	No conocida	

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
		Galactorrea, hemorragia posparto (3) Hombres: priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga, pirexia
	Poco frecuente	Edema

(1) Estos acontecimientos se han notificado para la clase terapéutica de los ISRS

(2) Se han comunicado casos de ideas suicidas y conductas suicidas durante el tratamiento con escitalopram o poco después de la discontinuación del tratamiento (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

(3) Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Fertilidad, embarazo y Lactancia”).

Prolongación del intervalo QT:

Durante el período postcomercialización se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, predominantemente en mujeres, con hipocalcemia o intervalo QT alargado pre-existente u otras enfermedades cardíacas.

Efectos de clase:

Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 o más años de edad, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo subyacente de este riesgo es desconocido.

Síntomas de retirada durante la suspensión del tratamiento:

La suspensión del tratamiento con ISRS/IRSN (particularmente si se realiza de forma brusca), frecuentemente, conlleva síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales.

En general, estos efectos son de leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto, se recomienda que se debería reducir la dosis gradualmente al suspender el tratamiento con escitalopram (ver secciones “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

Se debe instruir a los familiares o quienes estén a cargo de los pacientes tanto pediátricos como adultos, tratados con antidepresivos; reportar inmediatamente al médico tratante si el paciente desarrolla en forma abrupta o severa los siguientes síntomas: agitación irritabilidad, ansiedad, ataques de pánico, insomnio, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía, o manía, así como el surgimiento de ideas suicidas. Pacientes, tanto adultos como niños, con trastorno depresivo mayor pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o una exacerbación de la ideación y conducta suicida, estén o no tomando antidepresivos. Dicho riesgo puede persistir, aunque ocurra una remisión significativa del cuadro clínico. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de algunos otros desórdenes psiquiátricos, y estos desórdenes por si mismos son los más fuertes predictores del suicidio. Existe desde hace mucho tiempo la preocupación de que los antidepresivos puedan jugar un rol en la inducción del empeoramiento de la depresión y en la exacerbación de la ideación y conducta suicida en algunos pacientes durante las primeras fases del tratamiento. Aunque estudios controlados con placebo a corto plazo con antidepresivos (ISRS y otros) mostraron que éstos aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años de edad) con trastorno depresivo mayor y otros desórdenes psiquiátricos, estudios controlados con placebo a corto plazo no mostraron aumento en el riesgo de suicidalidad en adultos mayores de 24 años e incluso hubo una disminución en adultos mayores de 65 años tratados con antidepresivos.

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

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

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

No hubo suicidios en ninguno de los estudios con pacientes pediátricos. Hubo algunos suicidios en los estudios con pacientes adultos pero el número no fue suficiente como para llegar a una conclusión acerca del efecto de los antidepresivos en dichos suicidios. No se sabe si el riesgo de ideación suicida se extiende con el uso a largo plazo. Sin embargo, existe evidencia de que la dosis de mantención en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor y que el uso controlado de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión. Todos los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos para cualquier indicación, deben ser estrechamente observados respecto del empeoramiento clínico de su depresión, suicidalidad y cambios inusuales en su comportamiento, especialmente al inicio de la terapia o cuando se realizan cambios de dosis (incrementos o disminuciones). Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. Se cree en general (aunque no ha sido establecido en ensayos clínicos controlados) que el tratamiento de tal episodio con sólo un antidepresivo puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión es desconocido. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en riesgo de trastorno bipolar; tal examen incluye una historia psiquiátrica detallada, antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Cabe señalar que escitalopram no está aprobado para el tratamiento del trastorno bipolar. Se han informado sangrados anormales durante el tratamiento con antidepresivos como escitalopram. Por lo mismo se recomienda la monitorización del paciente al momento de instaurar la terapia y al momento de discontinuarla; misma recomendación se da si se requiere al administrar concomitantemente escitalopram con algún anti-inflamatorio no esterooidal, aspirina, o algún medicamento anticoagulante, como warfarina, o que altere la normal coagulación

de la sangre. Escitalopram debe usarse con precaución en pacientes que padezcan alguna enfermedad o condición que afecte su metabolismo o respuesta hemodinámica. Se han notificado casos raros de función plaquetaria alterada en pacientes que toman ISRS. Aunque ha habido reportes de sangrado anormal en varios pacientes tomando ISRS, no está claro si estos antidepresivos tuvieron un papel causal. El desarrollo de un potencial síndrome serotoninérgico o síndrome neuroléptico maligno amenazante para la vida podría suscitarse tras el tratamiento con los ISRS, incluido el tratamiento con escitalopram.

No es recomendable el uso de escitalopram con otros medicamentos que aumenten el tono serotoninérgico, como son los precursores de serotonina (triptófanos), agonistas serotoninérgicos (triptanos) antidepresivos (incluyendo IMAOs), antipsicóticos, entre otros. Administrar con precaución y monitorización a pacientes con síndrome neuroléptico maligno, ya que, en la concomitancia con esta enfermedad, se incrementa el riesgo de sufrir un síndrome serotoninérgico. Una vez terminado el tratamiento se recomienda retirar el medicamento de manera gradual y programada, debido a que existe evidencia de que retirar el medicamento de manera abrupta produce síndrome de retirada, el cual se caracteriza por irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales, ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, y la hipomanía. En muy pocos casos de pacientes tratados con escitalopram se ha descrito activación de manía/hipomanía. La activación de la manía/hipomanía también ha sido reportada en una pequeña proporción de pacientes tratados con la mezcla racémica de citalopram y otras drogas comercializadas para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Escitalopram debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

Escitalopram se debe administrar con precaución a pacientes con daño o insuficiencia hepática, debido a que en estos pacientes el clearance de escitalopram está disminuido, con lo cual se incrementan las concentraciones plasmáticas y el riesgo de intoxicación por escitalopram; por ello se recomienda administrar dosis más bajas o disminuir la frecuencia de administración del medicamento. La pérdida de peso significativa puede ser un resultado indeseable del tratamiento con escitalopram en algunos pacientes. Sólo en raras ocasiones los pacientes han descontinuado el tratamiento con escitalopram debido a pérdida de peso.

El tratamiento con escitalopram no ha sido evaluado en pacientes con desordenes convulsivos, sin embargo se recomienda que el inicio de la terapia con escitalopram se introduzca con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos.

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS, incluyendo escitalopram. En muchos casos esta hiponatremia parece ser el resultado del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Pacientes hipovolémicos, adultos mayores o en personas en tratamiento con diuréticos, son más propensos a experimentar hiponatremia o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Habitualmente escitalopram no produce alteraciones de la función intelectual o del rendimiento psicomotor. Sin embargo, debido a que cualquier psicofármaco puede alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, los pacientes deben tener cuidado si van a manejar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, hasta que tengan la certeza de que el tratamiento con escitalopram no afecta a su capacidad de realizar dichas actividades.

Se deben considerar las siguientes advertencias y precauciones relacionadas con el grupo terapéutico de los ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina).

Ansiedad paradójica:

Algunos pacientes con trastorno de angustia pueden presentar un aumento de los síntomas de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica normalmente desaparece en el plazo de 2 semanas, durante el tratamiento continuado. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico paradójico.

Crisis Convulsivas:

El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones por primera vez, o si se observa un aumento de la frecuencia de convulsiones (en pacientes con epilepsia diagnosticada previamente). Los ISRS no se deben administrar a pacientes con epilepsia inestable y los pacientes con epilepsia controlada deben ser monitorizados estrechamente.

Manía:

Los ISRS se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. La administración de ISRS se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle una fase maníaca.

Diabetes:

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina y/o de los hipoglucemiantes orales.

Suicidio/Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). El riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca esta mejoría. El posible incremento del riesgo de suicidio en las fases precoces de la recuperación es una experiencia clínica general.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram, pueden también asociarse con un incremento de hechos relacionados con el suicidio. Además, estas patologías pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor, deben realizarse cuando se traten pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Pacientes con historial de hechos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideas suicidas previo al inicio del tratamiento, se conoce que poseen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberían ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta análisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados con placebo en pacientes menores de 25 años. Un seguimiento cercano de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, debería acompañar al tratamiento farmacológico, especialmente, al inicio del tratamiento así como después de un cambio de dosis.

Los pacientes (y cuidadores de pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorizar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta, y buscar asesoramiento médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Acatisia/inquietud psicomotora:

El uso de ISRS/IRSN se ha asociado con el desarrollo de acatisia subjetivamente desagradable o preocupante, caracterizada por una inquietud y necesidad de movimiento, a menudo acompañada por una incapacidad para permanecer sentado o estar quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Hiponatremia:

Con el uso de ISRS se ha notificado raramente hiponatremia probablemente debida a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) y generalmente se resuelve con la interrupción del tratamiento. Se debe tener precaución en pacientes de riesgo, como ancianos, pacientes cirróticos o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se conoce que causan hiponatremia.

Hemorragia:

Con fármacos pertenecientes al grupo de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina se han descrito alteraciones hemorrágicas cutáneas, como equimosis y púrpura. Se recomienda precaución en pacientes tratados con ISRS, especialmente en aquellos tratados concomitantemente con anticoagulantes orales, con medicamentos que se conoce que afectan la función plaquetaria (p.ej. antipsicóticos atípicos y fenotiacinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipyridamol), así como en pacientes con tendencia a hemorragias. Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia" y "Reacciones adversas").

Terapia electroconvulsiva (TEC):

La experiencia clínica sobre la administración concomitante de ISRS y TEC es limitada, por lo que se recomienda precaución.

Síndrome serotoninérgico:

Se recomienda precaución si escitalopram se usa concomitantemente con medicamentos que tengan efectos serotoninérgicos tales como sumatriptán u otros triptanes, tramadol, buprenorfina y triptófano.

En casos raros, se ha notificado el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal en pacientes que tomaban ISRS concomitantemente con medicamentos serotoninérgicos (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Una combinación de síntomas tales como agitación, temblor,

mioclonía e hipertermia pueden indicar el desarrollo de este síndrome. Si esto sucede, el tratamiento con el ISRS y el medicamento serotoninérgico debe interrumpirse inmediatamente y debe iniciarse un tratamiento sintomático.

Hierba de San Juan:

La administración concomitante de ISRS y remedios a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden dar lugar a una mayor incidencia de reacciones adversas (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento:

Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca (ver “Reacciones adversas”). En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas durante la suspensión del tratamiento se presentaron en aproximadamente el 25% de los pacientes tratados con escitalopram y en el 15% de los pacientes que utilizaron placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración del tratamiento, la dosis utilizada y el ritmo de la reducción de dosis. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves.

Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de suspensión del tratamiento; sin embargo en muy raras ocasiones se han comunicado casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida.

Normalmente estos síntomas son autolimitados y se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Por lo tanto, es importante tener en cuenta que cuando se suspende el tratamiento con escitalopram debe reducirse gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o meses según las necesidades de cada paciente.

Enfermedad coronaria:

Debido a la limitada experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad coronaria (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Prolongación del intervalo QT:

Escitalopram ha demostrado causar una prolongación dosis dependiente del intervalo QT. Durante el periodo postcomercialización se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes, predominantemente en mujeres, con hipopotasemia o intervalo QT alargado pre-existente u otras enfermedades cardíacas.

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa, o en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardíaca descompensada.

Alteraciones electrolíticas como la hipopotasemia y hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben ser corregidas antes de iniciar tratamiento con escitalopram.

En pacientes con enfermedad cardíaca estable, debe considerarse la revisión del ECG antes de iniciar tratamiento con escitalopram.

Si durante el tratamiento con escitalopram aparecen signos de arritmia cardíaca, debe retirarse el tratamiento y realizar un ECG.

Glaucoma de ángulo cerrado:

Los ISRS, incluyendo escitalopram, pueden tener efecto en el tamaño de la pupila resultando en midriasis. Dicho efecto midriático tiene la capacidad de estrechar el ángulo del ojo, aumentando la presión intraocular y el glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes con predisposición. Por lo tanto, escitalopram debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con antecedentes de glaucoma.

Disfunción sexual:

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

Lactosa:

Celtium® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Abuso y dependencia de drogas:

Dependencia física y psicológica: estudios en animales sugieren que el riesgo de abuso de citalopram racémico es bajo. Escitalopram no ha sido estudiado sistemáticamente en seres humanos por su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Debido a que es una droga activa en el SNC, los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes tratados con escitalopram, que además presenten historia de abuso de drogas y hacerles seguimiento observando posibles signos de mal uso o abuso (por ejemplo, desarrollo de la tolerancia, incremento de la dosis, comportamiento de búsqueda de la droga).

Uso Pediátrico:

La eficacia de escitalopram para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) fue demostrada en un estudio controlado con placebo, en pacientes ambulatorios con edades entre 12 a 17 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pediatría, excepto en los pacientes pediátricos con TDM.

Uso geriátrico:

No se observaron diferencias en el patrón global de reacciones adversas entre pacientes geriátricos y pacientes jóvenes, y no se ha identificado diferencias en los patrones de seguridad entre ancianos y jóvenes.

Como con todos los medicamentos, no se puede descartar una mayor sensibilidad por parte de algunos individuos de edad avanzada.

Los ISRS, incluyendo escitalopram, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes ancianos, quienes pueden tener un mayor riesgo de padecer algún evento adverso.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

Escitalopram puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

Con escitalopram se dispone sólo de datos clínicos limitados respecto a la exposición en embarazos. En estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver "Datos preclínicos sobre seguridad"). Escitalopram no debería usarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario y sólo bajo una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio. Se debe vigilar a los recién nacidos si la madre continua tomando escitalopram durante las últimas etapas del embarazo, en particular en el tercer trimestre. Se debe evitar la suspensión brusca durante el embarazo. Los siguientes síntomas pueden aparecer en el recién nacido de madres que han utilizado ISRS/IRSN, durante las etapas finales del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad en la succión, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, hipotonía, hiperreflexia, temblores, tembleques, irritabilidad, letargo, lloro constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden ser debidos a efectos serotoninérgicos o síntomas de retirada. En la mayoría de los casos, las complicaciones aparecen inmediatamente o poco tiempo (<24h) después del alumbramiento.

Datos epidemiológicos han indicado que el uso de ISRS en el embarazo, particularmente en los últimos meses, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). El riesgo observado fue aproximadamente 5 casos por 1000 embarazos. En la población general la HPPN se producen de 1 a 2 casos por 1000 embarazos. Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/IRSN en el mes previo al parto (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas").

Lactancia:

Escitalopram puede ser excretado por la leche humana. En consecuencia, no está recomendada la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad:

Los datos en estudios con animales mostraron que citalopram puede afectar a la calidad del espermatozoides (ver “Datos preclínicos de seguridad”).

De acuerdo con informes de casos humanos con algunos ISRS, los efectos en la calidad del espermatozoides son reversibles.

Hasta el momento, no se ha observado impacto en la fertilidad humana.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Combinaciones contraindicadas:

IMAOs no selectivos irreversibles:

Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que recibían un ISRS en combinación con un inhibidor no selectivo, irreversible de la monoaminoxidasa (IMAO), y también en pacientes que han dejado de tomar un ISRS y han iniciado tratamiento con estos IMAO (ver “Contraindicaciones”). En algunos casos, el paciente desarrolló un síndrome serotoninérgico (ver “Reacciones adversas”).

Escitalopram está contraindicado en combinación con IMAOs no selectivos, irreversibles. El tratamiento con escitalopram se puede iniciar 14 días después de interrumpir el tratamiento con un IMAO irreversible. Debe respetarse un descanso mínimo de 7 días entre la retirada del tratamiento con escitalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo, irreversible.

Inhibidor selectivo reversible de la MAO-A (moclobemida):

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de escitalopram con un inhibidor de la MAOA, como moclobemida está contraindicada (ver “Contraindicaciones”). Si la combinación fuera necesaria, debería iniciarse con la dosis mínima recomendada y la monitorización clínica debería reforzarse.

Inhibidor no selectivo reversible de la MAO (linezolida):

El antibiótico linezolida es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y no debería administrarse a pacientes tratados con escitalopram. Si la combinación demuestra ser necesaria, debería darse a mínimas dosis y bajo estrecha monitorización clínica (ver “Contraindicaciones”).

Inhibidor selectivo irreversible de la MAO-B (selegilina):

En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAOB), se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico. Dosis de selegilina de hasta 10 mg al día, se han administrado conjuntamente con seguridad con citalopram racémico.

Prolongación del intervalo QT:

No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos con escitalopram combinado con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. No se puede excluir un efecto aditivo de escitalopram y estos medicamentos. Consecuentemente, está contraindicada la administración concomitante de escitalopram junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QT, como los antiarrítmicos de Clase IA y III, antipsicóticos (p.ej. derivados de fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, algunos agentes antimicrobianos (p.ej. esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, tratamiento antimalárico particularmente halofantrina) y algunos antihistamínicos (astemizol, mizolastina).

Combinaciones que requieren precauciones de uso:

Medicamentos serotoninérgicos:

La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (p.ej. tramadol, buprenorfina, sumatriptán y otros triptanes) puede provocar un síndrome serotoninérgico (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo:

Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se usan concomitantemente otros medicamentos capaces de disminuir este umbral (e.j. antidepresivos (tricíclicos, ISRS), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol).

Litio, triptófano:

Se ha informado de casos de potenciación de efectos, cuando los ISRS se han administrado con litio o triptófano,

por lo que la administración concomitante de ISRS con estos medicamentos debe realizarse con precaución.

Hierba de San Juan:

La administración concomitante de ISRS con remedios herbales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Hemorragia:

Puede producirse alteración de los efectos anticoagulantes cuando escitalopram se combina con anticoagulantes orales. En los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral la coagulación se debe monitorizar estrechamente cuando se inicia o interrumpe la administración de escitalopram (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). La administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) puede aumentar la tendencia a hemorragias (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Alcohol:

No se esperan interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre escitalopram y alcohol. Sin embargo, al igual que con otros medicamentos psicotrópicos, la combinación con alcohol no es aconsejable.

Medicamentos que inducen hipopotasemia/hipomagnesemia:

Se requiere precaución en el uso concomitante con medicamentos que inducen hipopotasemia/ hipomagnesemia dado que estas condiciones aumentan el riesgo de arritmias perjudiciales (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Interacciones farmacocinéticas

Influencia de otros medicamentos en la farmacocinética de escitalopram.

El metabolismo de escitalopram está mediado principalmente por la CYP2C19. Las CYP3A4 y CYP2D6 pueden también contribuir en menor grado a su metabolismo. El metabolismo de su metabolito principal, el S-DCT (desmetil escitalopram), parece ser parcialmente catalizado por la CYP2D6.

La administración conjunta de escitalopram con omeprazol 30 mg una vez al día (inhibidor de la CYP2C19) produjo un incremento moderado (aproximadamente 50%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram. La administración conjunta de escitalopram con cimetidina 400 mg dos veces al día (inhibidor enzimático general moderadamente potente) produjo un incremento moderado (aproximadamente 70%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram. Se recomienda precaución al administrar escitalopram y cimetidina. Puede ser necesario un ajuste de dosis.

Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de la CYP2C19 (e.j. omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Puede ser necesario reducir la dosis de escitalopram según la monitorización de efectos adversos durante el tratamiento concomitante (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Efecto de escitalopram sobre la farmacocinética de otros medicamentos:

Escitalopram es un inhibidor de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando escitalopram se administre conjuntamente con otros medicamentos que son metabolizados principalmente por esta enzima, y que tienen un margen terapéutico estrecho, p.ej. flecainida, propafenona y metoprolol (cuando se utiliza en insuficiencia cardíaca), o algunos medicamentos que actúan sobre el SNC que son metabolizados principalmente por la CYP2D6, p.ej. antidepresivos, tales como desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridacina y haloperidol. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación.

La administración conjunta con desipramina o metoprolol duplicó en ambos casos las concentraciones plasmáticas de estos dos sustratos de la CYP2D6.

Estudios in vitro han demostrado que escitalopram puede inhibir discretamente la CYP2C19. Se recomienda precaución en la utilización concomitante de medicamentos que son metabolizados por la CYP2C19.

Sobredosificación:

Toxicidad:

Los datos clínicos en sobredosis de escitalopram son limitados y en muchos casos están implicadas sobredosis concomitantes de otros fármacos. En la mayoría de los casos no se han observado síntomas o han sido leves.

Raramente se han observado casos fatales de sobredosis con escitalopram solo; la mayoría de los casos han implicado sobredosis con medicaciones concomitantes. Se han ingerido dosis entre 400 y 800 mg de escitalopram solo sin ningún síntoma grave.

Síntomas:

En los casos de sobredosis registrados con escitalopram, los síntomas observados incluyen principalmente los relacionados con el sistema nervioso central (desde mareos, temblor y agitación a casos raros de síndrome serotoninérgico, convulsiones y coma), el sistema gastrointestinal (náuseas/vómitos) y el sistema cardiovascular (hipotensión, taquicardia, prolongación del intervalo QT y arritmia) y estados del equilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, hiponatremia).

Tratamiento:

No existe un antídoto específico. Establecer y mantener la permeabilidad de las vías aéreas, asegurar la oxigenación adecuada y la función respiratoria. Se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activo. El lavado gástrico se debe realizar lo antes posible tras la ingestión oral del medicamento. Se recomienda la monitorización de los signos vitales y cardíacos además de establecer las medidas de apoyo sintomático. Se aconseja monitorizar el ECG en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva/bradiarritmias, pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que prolonguen el intervalo QT, o en pacientes con metabolismo alterado, p. ej. alteración hepática.

Almacenaje:

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

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

CIPROVAL OFTÁLMICO

Antibiótico oftálmico



Bibliografía:

Ficha técnica del producto Ciprofloxacino ungüento publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [en línea] https://cima.aemps.es/cima/dohtml/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/dohtml/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 \leq 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 mirabilis 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 estroma 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 medicadas 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 ($\geq 1/10$)

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

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

Raras ($\geq 1/10.000$ hasta $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

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: náuseas 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.

EFFECTO 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

DRONAVAL

Inhibidor selectivo de la resorción ósea



Descripción:

DRONAVAL® (ácido ibandrónico) es un bisfosfonato que contiene nitrógeno que inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Acido ibandrónico 150 mg
(Como ibandronato sódico monohidrato)
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Envase con 1 y 3 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

DRONAVAL® (ácido ibandrónico) es un bisfosfonato que contiene nitrógeno que inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos.

La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la masa ósea y un mayor riesgo de fracturas, con mayor frecuencia en la columna vertebral, caderas y muñecas. El diagnóstico se puede confirmar mediante un hallazgo de masa ósea baja, evidencia de fracturas en las radiografías, una historial de fracturas por osteoporosis, o pérdida de altura o cifosis indicativo de fractura vertebral.

El ácido Ibandrónico produce cambios bioquímicos indicativos de la inhibición dosis dependiente de la resorción ósea, incluyendo la disminución de los marcadores bioquímicos de la degradación del colágeno óseo (como la desoxipiridinolina y el c-telopéptido de colágeno tipo I).

MECANISMO DE ACCIÓN

La acción de ibandronato sobre el tejido óseo se basa en su afinidad por la hidroxiapatita, que es parte de la matriz mineral del hueso. El ibandronato inhibe la actividad de los osteoclastos y reduce la resorción e intercambio óseo. En las mujeres posmenopáusicas, se reduce la tasa de recambio óseo, lo que en promedio se traduce en una ganancia neta de masa ósea.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:

El ácido ibandrónico se absorbe en la parte alta del tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se observaron al cabo de 0,5 a 2 horas post administración oral del ácido ibandrónico en mujeres post-menopáusicas en ayunas. La biodisponibilidad oral media de 2,5 mg de ibandronato fue de aproximadamente 0,6%.

El grado de absorción se ve afectada por los alimentos o bebidas (excepto agua potable). La biodisponibilidad

oral se reduce en un 90% si ibandronato se administra de forma concomitante con el desayuno en comparación con la biodisponibilidad observada en sujetos en ayunas. No hay una reducción significativa en la biodisponibilidad cuando ibandronato se toma al menos 60 minutos antes de una comida. Sin embargo, tanto la biodisponibilidad como el efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) se reducen cuando los alimentos o las bebidas se toman menos de 60 minutos después de una dosis de ibandronato.

Distribución:

Después de alcanzar la circulación sistémica, el ácido ibandrónico se une rápidamente al hueso o se excreta en la orina. El volumen de distribución aparente es de 90 L y la cantidad de la dosis que llega al hueso se estima en un 40 % a 50 % de la dosis circulante. In vitro la unión a las proteínas en el plasma humano fue 90,9% a 99,5 %.

Metabolismo:

El ibandronato no sufre metabolismo hepático y no inhibe el sistema hepático del citocromo P450. El ibandronato se elimina por excreción renal. No hay evidencia que el ibandronato se metaboliza en los seres humanos

Excreción:

La fracción de ibandronato que no se elimina de la circulación a través de la absorción ósea, se elimina inalterado por el riñón (aproximadamente 50% a 60% de la dosis absorbida). Ibandronato no absorbido se excreta inalterado en las heces.

La excreción plasmática de ibandronato es multifásica. Su aclaramiento renal y distribución en los huesos contribuye a una disminución rápida y temprana de las concentraciones plasmáticas, alcanzando el 10% de la $C_{máx}$ dentro de 3 u 8 horas después de una administración intravenosa u oral, respectivamente. El tiempo de vida media aparente para el ibandronato es generalmente dosis-dependiente. La vida media terminal para un comprimido de 150 mg después de la administración oral a mujeres post menopáusica varía de 37 a 157 horas. El aclaramiento total del ibandronato es bajo, con valores promedio en el rango de 84 a 160 mL/min. La depuración renal (aprox. 60 mL/min en mujeres post-menopáusicas sanas) alcanza el 50% al 60% de la depuración total y se relaciona con el aclaramiento de creatinina.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica:

La farmacocinética de ibandronato no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años.

Población geriátrica:

Debido a que ibandronato no es metabolizado, la única diferencia en la excreción de ibandronato en pacientes geriátricos frente a pacientes más jóvenes son los cambios en la función renal relacionados a la edad.

Género:

La biodisponibilidad y la farmacocinética del ácido ibandrónico son similares en ambos sexos.

Raza:

No hay datos acerca de diferencias en la farmacocinética debido a la raza.

Pacientes con deterioro de la función renal:

El aclaramiento renal del ácido ibandrónico entre pacientes con distintos grados de insuficiencia renal se relaciona linealmente con el aclaramiento de creatinina.

Pacientes con deterioro de la función hepática:

No hay datos farmacocinéticos sobre el ácido ibandrónico en pacientes con alteraciones hepáticas debido a que ibandronato no se metaboliza hepáticamente.

Indicaciones:

DRONAVAL® está indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y reduce la incidencia de fracturas vertebrales.

Limitaciones de uso

La duración óptima de uso no se ha determinado. Todos los pacientes en tratamiento con bisfosfonatos deben

ser re-evaluados en forma periódica. Los pacientes que tienen un riesgo de fractura bajo se debe considerar la interrupción del tratamiento después de 3 a 5 años de uso. Los pacientes que discontinúan el tratamiento deben re-evaluar periódicamente el riesgo de fractura.

Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:

Administrar 150 mg una vez al mes (tomar el mismo día de cada mes).

Instrucciones importantes de administración

Instruir a los pacientes a hacer lo siguiente:

- Tome DRONAVAL® al menos 60 minutos antes de la primera comida o bebida (excepto agua) del día o antes de tomar cualquier medicamento o suplemento oral, incluyendo calcio, antiácidos o vitaminas para maximizar la absorción y el beneficio clínico. Evitar el uso de agua con suplementos incluyendo agua mineral, ya que pueden tener una mayor concentración de calcio.
- Trague enteros los comprimidos de DRONAVAL® con un vaso lleno de agua, mientras esté de pie o sentado en posición vertical para reducir la posibilidad de irritación esofágica. Evite acostarse durante 60 minutos después de tomar DRONAVAL®. No mastique ni chupe el comprimido debido al peligro potencial de ulceración orofaríngea.
- No coma, ni beba nada, excepto agua, ni tome otros medicamentos durante por lo menos 60 minutos después de tomar DRONAVAL®

Contraindicaciones:

DRONAVAL® está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Anormalidades esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico, como estenosis o acalasia.
- Pacientes imposibilitados de poder permanecer erguido, tanto de pie como sentado, durante al menos 60 minutos.
- Hipocalcemia
- Hipersensibilidad a ácido ibandronico o a alguno de los excipientes. Casos de anafilaxia han sido reportados.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis

Datos acerca de la carcinogenicidad en donde se administraron diferentes dosis por sonda oral a ratas de ambos sexos (dosis que equivalen a exposiciones sistémicas de hasta 3,5 (machos) y 2 (hembras) veces la exposición que se consigue con la administración mensual de 150 mg); no indican hallazgos tumorales importantes relacionados con la droga en ratas machos o hembras.

Datos de carcinogenicidad con dosis de 5, 20, ó 40 mg/kg/día administrado por sonda oral a ratones de ambos sexos (dosis que equivalen a exposiciones sistémicas de hasta 135 (machos) y 20 (hembras) veces la exposición que se consigue con la administración mensual de 150 mg), no indican hallazgos tumorales importantes relacionados con la droga en ratones machos o hembras.

Mutagénesis

No hay evidencia de potencial mutagénico o clastogénico para ibandronato. El ibandronato no fue genotóxico en ensayos de daño cromosómico in vivo en micronúcleos de ratón.

Deterioro de la fertilidad

En ratas hembras tratadas 14 días antes del apareamiento y durante la gestación, se observó disminución en la fertilidad, los cuerpos lúteos y los lugares de implantación con dosis orales de 16 mg/kg/día (dosis que equivalen a 13 veces la exposición obtenida en humanos tras la administración de una dosis oral mensual única de 150

mg).

Reacciones Adversas:

La seguridad del ácido ibandronico en el tratamiento y prevención de la osteoporosis postmenopáusica fue evaluada en pacientes entre 41 y 82 años, reportándose las siguientes reacciones adversas: dolor de espalda, dolor en las extremidades, astenia, reacciones alérgicas, dispepsia, diarrea, problemas dentales, vómitos, gastritis, mialgia, trastornos en las articulaciones, artritis, dolor de cabeza, mareos, vértigo, infecciones respiratorias, bronquitis, neumonía, faringitis e infecciones en el tracto urinario.

Reportes en la literatura médica indican que los bifosfonatos pueden ser asociados con inflamación ocular como iritis y escleritis. En algunos casos, estos eventos se resolvieron al discontinuarse el bifosfonato.

Experiencia Post-comercialización:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante la comercialización del ácido ibandronico. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento: reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilácticas/shock, en algunos casos fatales, angioedema, broncoespasmo, asma, rash, hipocalcemia, dolores musculoesqueléticos, osteonecrosis mandibular, fracturas femorales atípicas.

Osteonecrosis de la mandíbula (efecto de clase del grupo de los bifosfonatos), frecuencia rara.

Se han descrito casos de osteonecrosis de la mandíbula predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como Dronaval®. Muchos de estos pacientes también recibían tratamiento con quimioterapia y corticosteroides y presentaron signos de infección local, incluyendo osteomielitis. La mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer tras una extracción dentaria u otras cirugías dentales.

Osteonecrosis de la mandíbula (efecto de clase del grupo de los bifosfonatos), frecuencia muy rara.

Precauciones y Advertencias:

Osteonecrosis mandibular:

Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) de forma poco frecuente (1 de cada 1.000 a 1 de cada 100 pacientes) en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con Dronaval® comprimidos.

Se debe retrasar el inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento en pacientes con lesiones abiertas en los tejidos blandos sin cicatrizar en la boca, excepto en situaciones que supongan una urgencia médica. Se recomienda un examen dental con odontología preventiva adecuada y una valoración riesgo- beneficio individual antes del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes.

Se deben considerar los siguientes factores de riesgo al evaluar el riesgo individual de desarrollar ONM:

- Potencia del bifosfonato (mayor riesgo para los compuestos más potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulada de bifosfonato.
- Cáncer, condiciones co-mórbidas (p. ej. anemia, coagulopatías, infección), paciente fumador.
- Tratamientos concomitantes: quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cabeza y cuello, corticosteroides.
- Antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procesos dentales invasivos (p. ej. extracciones dentales) y dentaduras postizas mal ajustadas.

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, que se sometan a

chequeos dentales rutinarios y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma bucal, tales como, movilidad dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción durante el tratamiento con Dronaval®. Durante el tratamiento, se deben realizar los procedimientos dentales invasivos sólo después de una valoración cuidadosa y se debe evitar realizarlos próximo a la administración de Dronaval®. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen ONM durante la terapia con bifosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de ONM en pacientes que precisen procesos dentales.

Se debe establecer el plan de manejo de los pacientes que desarrollan ONM en estrecha colaboración entre el médico y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM. Siempre que sea posible, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ácido zoledrónico hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen a ella.

La osteonecrosis de mandíbula (ONM por sus siglas), que puede ocurrir de forma espontánea, se asocia generalmente con extracciones dentales y/o infecciones locales con retraso en la cicatrización y se ha informado en pacientes tratados con bisfosfonatos, incluyendo el ácido ibandronico. Los factores de riesgo conocidos para la osteonecrosis de mandíbula incluyen procedimientos invasivos dentales (por ejemplo, extracción de dientes, implantes dentales, cirugía), diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (por ejemplo, quimioterapia, corticosteroides), higiene oral deficiente y trastornos co-mórbidos (por ejemplo, enfermedad periodontal y/u otra enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección, prótesis mal ajustadas). El riesgo de osteonecrosis mandibular puede aumentar con la duración de la exposición a bisfosfonatos.

Para los pacientes que requieran intervenciones dentales invasivas, la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos puede reducir el riesgo de ONM. El juicio clínico del médico tratante y/o cirujano dental debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según el beneficio versus riesgo.

Los pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia con bisfosfonatos deben recibir atención por un cirujano dental. En estos pacientes, una extensa cirugía dental para el tratamiento de la ONM puede agravar la situación. La interrupción del tratamiento con bisfosfonatos debe considerarse sobre la base de la evaluación beneficio versus riesgo.

Osteonecrosis del canal auditivo externo:

Se han notificado casos de osteonecrosis del canal auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del canal auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del canal auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Dronaval®, como otros bisfosfonatos administrados oralmente, pueden causar irritación de la mucosa gastrointestinal superior. Debido a estos posibles efectos irritantes y al potencial de agravamiento de una enfermedad subyacente, se debe tener precaución cuando Dronaval® se administra a pacientes con problemas gastrointestinales superiores activos (tal como esófago de Barrett, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras). Se han reportado en pacientes que reciben tratamiento con bisfosfonatos orales reacciones adversas esofágicas, tales como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas, ocasionalmente con sangrado y raramente seguidas de estenosis esofágica o perforación.

Su médico debe estar atento a cualquier signo o síntoma que sugiera una posible reacción esofágica y los pacientes deben ser instruidos para interrumpir Dronaval® y buscar atención médica si desarrolla alguno de estos síntomas.

El riesgo de reacciones adversas esofágicas graves parece ser mayor en los pacientes que se acuestan después de tomar bisfosfonatos orales y/o que no pueden tragar el comprimido con el vaso lleno de agua recomendado y/o que siguen tomando bisfosfonatos orales después de desarrollar síntomas indicativos de irritación esofágica. Por lo tanto, es muy importante que las instrucciones completas de administración sean recibidas y entendidas por el paciente (ver Forma de Administración). En los pacientes que no pueden cumplir con las instrucciones de dosificación debido a una discapacidad mental, la terapia con ácido ibandronico debe utilizarse bajo la supervisión apropiada.

Hipocalcemia y Metabolismo Mineral:

Se ha informado hipocalcemia en pacientes tratados con ácido ibandronico. Se recomienda tratar la hipocalcemia

y otras alteraciones del metabolismo óseo y mineral antes de comenzar la terapia con ácido ibandronico. Instruya a los pacientes a tomar suplementos de calcio y vitamina D si el aporte dietético de estos elementos es insuficiente.

Dolor Musculoesquelético:

Severo y en ocasiones incapacitante dolor de huesos, de articulaciones y/o muscular han sido reportados en pacientes que toman ácido ibandronico y otros bisfosfonatos (ver Reacciones Adversas). El tiempo de aparición de los síntomas varió desde un día hasta varios meses después de comenzar con el medicamento. La mayoría de los pacientes aliviaron los síntomas después de interrumpir. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas cuando fue expuesto de nuevo al mismo medicamento u otro bisfosfonato. Considere la posibilidad de suspender el uso si se presentan síntomas graves.

Fracturas Femorales Inusuales:

Han sido reportados en pacientes tratados con bisfosfonatos fracturas inusuales de la diáfisis femoral. Estas fracturas pueden ocurrir en cualquier parte de la diáfisis femoral. La causalidad no ha sido establecida debido a que estas fracturas también se producen en pacientes con osteoporosis que no han sido tratados con bisfosfonatos.

Cualquier paciente con antecedentes de exposición a bisfosfonatos que presenta dolor en la ingle o el muslo se debe sospechar de tener una fractura atípica y debe ser evaluado para descartar una fractura de fémur incompleta. Los pacientes que presentan una fractura atípica también se deben evaluar los síntomas y signos de fractura de la extremidad contralateral. Se debe considerar la interrupción de la terapia con bisfosfonato y evaluar el riesgo/beneficio de la terapia para el paciente.

Insuficiencia Renal Grave:

El uso de ácido ibandronico no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

Uso Geriátrico:

No se observaron diferencias en eficacia o seguridad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero una mayor sensibilidad de algunos pacientes geriátricos no puede ser descartada.

Uso Pediátrico:

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no se ha establecido.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. No existen datos suficientes acerca del uso del ácido ibandronico en mujeres embarazadas. El ácido ibandronico debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre y el feto.

Lactancia: Se desconoce si el ácido ibandronico se excreta en la leche humana. Los estudios con ratas lactantes han demostrado la presencia de valores reducidos del ácido ibandronico en la leche después de su administración intravenosa. No se recomienda el uso de ibandronato durante la lactancia.

Interacciones:

Suplementos de calcio/antiácidos

Los productos que contienen calcio y otros cationes multivalentes (como aluminio, magnesio, hierro) son propensos a interferir con la absorción del ácido ibandronico. Por lo tanto, se debe instruir a los pacientes tomar DRONOVAL® al menos 60 minutos antes de los medicamentos orales, incluyendo los medicamentos que contienen cationes multivalentes (como los antiácidos, los suplementos o vitaminas). Además, los pacientes deben esperar por lo menos 60 minutos después de la administración antes de tomar otros medicamentos por vía oral.

Aspirina/AINES

Debido a que los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), aspirina y los bisfosfonatos son asociados con irritación gastrointestinal, se debe tener precaución con el uso concomitante de Aspirina o AINES con DRONOVAL®

Pruebas de laboratorio clínico

Los bisfosfonatos son conocidos por interferir con el uso de agentes utilizados en imágenes óseas. No hay estudios específicos con ibandronato.

Sobredosificación:

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de ácido ibandróxico. No obstante, según los datos conocidos sobre este grupo terapéutico, la sobredosis por vía oral puede ocasionar hipocalcemia, hipofosfatemia y complicaciones de la parte alta del tubo digestivo (dolor de estómago, dispepsia, esofagitis, gastritis o úlceras).

Tratamiento general de la sobredosis:

Se debe administrar leche o antiácidos que se fijan al ácido ibandróxico. Dado el riesgo de irritación esofágica, no se debe inducir el vómito y el paciente deberá permanecer totalmente erguido. La diálisis podría no ser beneficiosa.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.

DUOVAL

Antihistamínico / Descongestionante



Descripción:

DUOVAL es una asociación de pseudoefedrina y clorfenamina, con acción descongestionante y antihistamínica.

Composición:

Cada 5 mL de jarabe contiene:

Pseudoefedrina sulfato	30 mg
Clorfenamina maleato	2 mg
Excipientes c.s.p.	

Cada 1 mL de solución oral para gotas (24 gotas) contiene:

Pseudoefedrina sulfato	30 mg
Clorfenamina maleato	1 mg
Excipientes c.s.p.	

Presentaciones:

Jarabe: frasco con 120 ml

Gotas: frasco con 15 ml

Propiedades Farmacológicas:

DUOVAL es una asociación de clorfenamina maleato, fármaco antialérgico antagonista de los receptores H1 y pseudoefedrina, un descongestionante.

Esta combinación es de gran utilidad terapéutica en el alivio de los síntomas del resfrío común donde predomina la congestión de las vías respiratorias altas, de origen alérgico o de cualquier origen. La combinación de estos fármacos aporta un preparado de acción eficaz y segura el que es capaz de manejar fácilmente síntomas de congestión de las vías respiratorias altas y la inflamación de la mucosa nasal.

La clorfenamina es capaz de antagonizar muchas de las acciones estimulantes de la histamina a nivel de los vasos sanguíneos y músculo liso bronquial. Es un débil antagonista del broncoespasmo inducido por reacciones antígeno-anticuerpo. La clorfenamina es eficaz en antagonizar la histamina que produce un aumento en la permeabilidad capilar, formación de edema, rubor y prurito, síntomas que generalmente están presentes en el resfrío común asociado a tos.

La pseudoefedrina actúa como vasoconstrictor. Es un descongestionante sistémico que actúa sobre los receptores alfa-adrenérgicos de la mucosa del tracto respiratorio y produce vasoconstricción. Contrae las membranas mucosas nasales inflamadas, reduce la hiperemia, el edema y la congestión nasal, y aumenta la permeabilidad de las vías respiratorias nasales. Puede aumentar el drenaje de las secreciones de los senos y abrir los conductos obstruidos de las trompas de Eustaquio. La pseudoefedrina puede causar estimulación del

S.N.C. especialmente en pacientes que son sensibles a los efectos de las drogas simpaticomiméticas.

MECANISMO DE ACCIÓN

Clorfenamina es un antihistamínico derivado de propilamina de la clase alquilaminas. Este agente bloquea específicamente los receptores H₁, inhibiendo la acción de la histamina. Clorfenamina bloquea la histamina y sus efectos sobre el músculo liso, incluyendo el tracto gastrointestinal y respiratorio. Este agente impide la vasodilatación inducida por histamina, y suprime la permeabilidad capilar, resultando en la reducción del edema o la formación de ronchas.

La pseudoefedrina actúa directamente sobre los receptores α -adrenérgicos en la mucosa del tracto respiratorio produciendo vasoconstricción de las membranas mucosas nasales inflamadas.

La pseudoefedrina puede relajar el músculo liso bronquial por estimulación de los receptores adrenérgicos β_2 , sin embargo, no se ha demostrado broncodilatación sustancial consistente, tras la administración oral de la droga.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:

Después de la administración de Clorfenamina; la absorción máxima se produce dentro de una hora y media, y la concentración plasmática máxima a las 2 horas, para luego caer en las próximas 46 horas. Administrarlo junto con los alimentos retrasa su absorción, pero no afecta su biodisponibilidad. Tras la administración de clorfenamina la respuesta inicial es apreciable a los 30 minutos con un efecto que dura entre 3 a 6 horas.

La biodisponibilidad oral de pseudoefedrina no ha sido cuantificada. La absorción no es afectada significativamente por la concomitancia con los alimentos. La concomitancia con hidróxido de aluminio aumenta la absorción de la pseudoefedrina. Después de la administración oral de pseudoefedrina la concentración máxima se alcanza a las 1.5 a 2.4 horas. El inicio de acción es apreciable a los 30 a 60 minutos; con un efecto que dura 3 a 4 horas.

Distribución

La distribución de clorfenamina en el cuerpo humano no se ha caracterizado completamente. Tras la administración intravenosa en conejos, las concentraciones más altas de la droga se alcanzan en los pulmones, corazón, riñones, cerebro, intestino delgado y el bazo, con menores concentraciones en el intestino grueso, los músculos, el estómago, las glándulas suprarrenales, la grasa, el hígado y mesenterio.

Tras la administración IV en humanos, la distribución de clorfenamina es rápida y extensa. Clorfenamina se distribuye en el sistema nervioso central, lo que se demuestra por la somnolencia que provoca. Posee un volumen de distribución de 3.21 L / kg en adultos y 1.2 a 5.46 L / kg en los niños. Clorfenamina posee una vida media de distribución de 15 minutos.

In vitro, la clorfenamina posee entre un 69-72% de unión a proteínas plasmáticas.

Pseudoefedrina posee un volumen de distribución de 2.4 a 2.6 L/Kg.

Metabolismo:

Clorfenamina es extensamente metabolizado en el hígado, sufre un extenso metabolismo de primer paso, dando lugar a metabolitos mono-desmetilados y di-desmetilados los cuales son inactivos. Posee un tiempo de vida media de 20 horas.

Entre un 10% y un 30% del metabolismo de pseudoefedrina se realiza a nivel hepático. Pseudoefedrina es resistente al metabolismo de las monoamino-oxidasas. Producto de su metabolismo se produce el nor-pseudoefedrina, el cual es activo y también es capaz de estimular el SNC. Pseudoefedrina posee un tiempo de vida media de 9 a 16 horas.

Excreción:

Aproximadamente el 50% de una dosis de clorfenamina se excreta dentro de las 12 horas posteriores a la administración como metabolitos polares y el 3% al 18% como fármaco inalterado, todos por vía renal. Menos de un 1% se excreta por las heces. Posee un clearance total de 234 a 470 mL/hr/Kg (pediátrico).

Entre un 70% y un 90% de pseudoefedrina, se excreta como fármaco inalterado por la orina dentro de las 24 horas posteriores a la administración. La alcalinización de la orina, puede reducir ligeramente la excreción urinaria de pseudoefedrina, en particular con un pH superior a 5.5. Posee un clearance total de 9,2 a 10,3 mL / min / Kg (pediátrico).

Indicaciones:

Congestión de las vías respiratorias altas (incluyendo los senos paranasales y las trompas de Eustaquio), resfrío común, fiebre del heno, rinitis alérgica y vasomotora.

Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis pediátrica usual:

DUOVAL SOLUCIÓN GOTAS

Niños de 2 a 5 años: 15 mg de Pseudoefedrina y 0,5 mg de Clorfenamina (12 gotas), 3-4 veces al día. Se recomienda no exceder los 60 mg de pseudoefedrina por día

DUOVAL JARABE

Niños de 6 a 12 años: 1 cucharadita (5 mL) 3 a 4 veces al día

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a algunos de los principios activos, a dexclorfenamina, a medicamentos simpaticomiméticos o cualquier otro componente de la fórmula.

No administrar a pacientes con enfermedad arterial coronaria severa, hipertensión severa o a pacientes que se encuentran en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa. En recién nacidos y prematuros

No administrar durante el embarazo o período de lactancia.

Esta contraindicado para el tratamiento de los síntomas respiratorios de las vías aéreas bajas, incluyendo el asma.

Reacciones Adversas:

Tras la administración de clorfenamina las reacciones adversas más comúnmente descritas son náuseas, anorexia, vómitos, dolor epigástrico, somnolencia y diarrea o constipación. Las reacciones adversas comúnmente reportadas tras la administración de pseudoefedrina son alteraciones del gusto, insomnio, agitación, nerviosismo, irritabilidad y tensión.

Se han reportado otras reacciones adversas, menos frecuentes, tras la administración de clorfenamina, estas son agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, discinesia, sedación, alucinaciones.

Otras reacciones adversas, menos frecuentes, reportadas tras la administración de pseudoefedrina incluyen fibrilación atrial, hipertensión, taquicardia menor, hipotensión, infarto al miocardio, contracciones ventriculares prematuras, erupciones cutáneas, hipertermia, sacudidas mioclónicas, pensamiento bizarro, alucinaciones, comportamiento hiperactivo.

Precauciones y Advertencias:

Administrar con precaución a pacientes con enfermedades cardiovasculares, asma, obstrucción del cuello de la vejiga, insuficiencia hepática, glaucoma, obstrucción piloroduodenal, úlcera, hipertrofia de próstata sintomática, diabetes mellitus, hipertiroidismo o insuficiencia renal.

La administración de clorfenamina puede ocasionar efectos sedantes, algunos pacientes pueden ser más o menos susceptibles a estos efectos. Algunos pacientes pueden ser sensibles a los efectos activadores de pseudoefedrina sobre el SNC.

Interacciones:

La administración concomitante de pseudoefedrina con los inhibidores de la monoamino oxidasa puede producir una severa hipertensión, hiperpirexia y dolor de cabeza, posiblemente debido a un aumento de la biodisponibilidad de norepinefrina, misma situación que podría suscitarse con la administración concomitante de pseudoefedrina con furazolidona.

La eliminación renal de efedrina y la pseudoefedrina son dependientes del pH y del flujo de orina. La concomitancia de pseudoefedrina con bicarbonato de sodio puede aumentar el pH de la orina disminuyendo la eliminación renal de este fármaco; con lo cual se puede prolongar la vida media de pseudoefedrina aumentando su posible toxicidad.

El uso concomitante de pseudoefedrina con linezolid puede incrementar la presión arterial debido a una inhibición del metabolismo de pseudoefedrina. Al administrarlo con metildopa podría ocurrir una pérdida del control de la presión e incrementa el riesgo de una urgencia hipertensiva. El uso concomitante de pseudoefedrina con midodrina puede aumentar el efecto hipertenso de midodrina.

La administración de clorfenamina junto a alcaloides de la belladonna podría producir un actividad anticolinérgica excesiva. La concomitancia de clorfenamina con fenitoina incrementa el riesgo de producir una intoxicación por fenitoina. La administración de procarbazina concomitantemente con clorfenamina puede producir depresión del sistema nervioso central.

Sobredosificación:

Los síntomas de toxicidad por antihistamínicos en niños pueden parecerse a una sobredosis de atropina; que incluyen pupilas dilatadas, movimientos oculares anormales, cara enrojecida, sequedad de boca, retención urinaria, fiebre, excitación, alucinaciones, desorientación, agitación, comportamiento extraño, confusión, nerviosismo, inquietud, irritabilidad, hiperactividad, delirio, espasmos musculares, cansancio, movimiento anormal de la lengua, marcha inestable, temblor de las extremidades, problemas del habla, ataxia, incoordinación, atetosis, convulsiones tónico-clónicas y depresión postictal. Los niños se recuperaron gradualmente por lo general dentro de las 24-48 horas tras la retirada de todos los preparados que contenían el antihistamínico.

Tratamiento general de la sobredosis:

El tratamiento de la sobredosis por antihistamínicos consiste en el tratamiento sintomático y de soporte del paciente, incluyendo respiración artificial, si fuese necesario. Si el paciente está consciente, no ha perdido el reflejo nauseoso y no está teniendo convulsiones, puede inducirse el vómito.

Almacenaje:

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

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.**

ETEROVAL

Analgésico / Antiinflamatorio no esterooidal



Bibliografía:

1. Monografía producto, ETORICOXIB, publicado por AEMPS, Marzo 2016.

Descripción:

Eteroval contiene Etericoxib, pertenece al grupo farmacoterapéutico: productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos, coxibs.

Composición:

Cada comprimido recubierto de ETEROVAL 60 mg contiene:
Etoricoxib 60 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de ETEROVAL 90 mg contiene:
Etoricoxib 90 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de ETEROVAL 120 mg contiene:
Etoricoxib 120 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Eteroval 60 mg: Envase con 14 comprimidos recubiertos

Eteroval 90 mg: Envase con 14 comprimidos recubiertos

Eteroval 120 mg: Envase con 7 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:

Etoricoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), dentro del intervalo de dosis terapéuticas, por vía oral.

En farmacología, etoricoxib produjo una inhibición dosis dependiente de la COX-2 sin inhibir la COX-1 a dosis de hasta 150 mg al día. Etoricoxib no inhibió la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tuvo efecto sobre la función plaquetaria.

La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. Se ha demostrado que la COX-2 es la isoforma de la enzima que resulta inducida por los estímulos proinflamatorios y ha sido propuesta como principal responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 también interviene en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterioso, la regulación de la función renal y en las funciones del sistema nervioso central (inducción de

la fiebre, percepción del dolor y función cognoscitiva). También puede intervenir en la cicatrización de una úlcera. Se ha identificado la COX-2 en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en humanos, pero no se ha establecido su relevancia en la cicatrización de las úlceras.

En pacientes con osteoartritis, etoricoxib 60 mg una vez al día, logró mejorías importantes en el dolor y en las evaluaciones por parte del paciente en el estado de la enfermedad. Estos efectos beneficiosos se observaron ya desde el segundo día de tratamiento y se mantuvieron hasta 52 semanas. En un estudio de búsqueda de dosis, etoricoxib 60 mg demostró una mejoría significativamente mayor que la dosis de 30 mg en las 3 variables primarias tras 6 semanas de tratamiento.

En pacientes con artritis reumatoide (AR), tanto la administración de etoricoxib 60 mg como 90 mg una vez al día proporcionó mejorías significativas en el dolor, la inflamación y la movilidad. En los estudios que evaluaron las dosis de 60 mg y 90 mg, estos efectos beneficiosos se mantuvieron durante los periodos de tratamiento de 12 semanas.

En pacientes con crisis de artritis gotosa aguda, etoricoxib 120 mg una vez al día durante un periodo de tratamiento de ocho días, alivió el dolor y la inflamación moderados a severos de la articulación de modo comparable a indometacina 50 mg tres veces al día. El alivio del dolor se observó a las cuatro horas del inicio del tratamiento.

En pacientes con espondilitis anquilosante, 90 mg de etoricoxib una vez al día, dio lugar a la mejoría significativa del dolor, la inflamación, la rigidez y la función de la columna vertebral. Se observó el beneficio clínico de etoricoxib al segundo día, después de iniciar el tratamiento y se mantuvo a lo largo del tratamiento por un periodo de 52 semanas. En un segundo estudio que evaluó la dosis de 60 mg en comparación con la dosis de 90 mg, etoricoxib 60 mg al día y 90 mg al día demostraron una eficacia similar en comparación con naproxeno 1.000 mg al día. Entre los pacientes que respondieron de forma insuficiente a 60 mg al día durante 6 semanas, un aumento de la dosis a 90 mg al día, mejoró la puntuación de la intensidad del dolor espinal (escala analógica visual de 0-100 mm) en comparación a continuar con 60 mg al día, con una mejoría promedio de -2,70 mm (IC al 95%: -4,88 mm, -0,52 mm).

En un estudio que evaluaba el dolor dental postoperatorio, se administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día, durante un periodo de hasta tres días. En el subgrupo de pacientes con dolor basal moderado, etoricoxib 90 mg demostró un efecto analgésico similar al de ibuprofeno 600 mg (16,11 frente a 16,39; $P=0,722$), y superior al de paracetamol/codeína 600 mg/60 mg (11,00; $P<0,001$) y placebo (6,84; $P<0,001$) medido como el alivio del dolor total durante las primeras 6 horas (TOPAR6). La proporción de pacientes que comunicaron la utilización de medicación de rescate dentro de las primeras 24 horas de la dosificación fue del 40,8% para etoricoxib 90 mg, 25,5% para ibuprofeno 600 mg cada 6 horas y del 46,7% para paracetamol/codeína 600 mg/60 mg cada 6 horas, comparado con un 76,2% para placebo. En este ensayo, la mediana del comienzo de acción (alivio del dolor apreciable) de 90 mg de etoricoxib fue de 28 minutos después de la administración de la dosis.

Programa multinacional con etoricoxib y diclofenaco en la artritis a largo plazo (MEDAL):

El programa MEDAL fue un programa de seguridad cardiovascular (CV) prospectivo, que incluyó los datos agrupados de tres ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con un comparador activo, los estudios MEDAL, EDGE II y EDGE.

El estudio MEDAL evaluó la incidencia de eventos CV junto con otros parámetros de seguridad y eficacia, en 17.804 pacientes con artrosis y 5.700 pacientes con artritis reumatoide tratados con etoricoxib 60 (artrosis), 90 mg (artrosis y artritis) o diclofenaco 150 mg al día, durante un periodo medio de 20,3 meses (un máximo de 42,3 meses, mediana de 21,3 meses). En este ensayo clínico, sólo se registraron los acontecimientos adversos graves y los abandonos debidos a cualquier tipo de acontecimiento adverso.

Los estudios EDGE y EDGE II compararon la tolerabilidad gastrointestinal de etoricoxib versus diclofenaco. El estudio EDGE incluyó a 7.111 pacientes con artrosis tratados con una dosis de etoricoxib de 90 mg al día (1,5 veces la dosis recomendada en la artrosis) o diclofenaco 150 mg al día, durante un periodo medio de 9,1 meses (máximo 16,6 meses, mediana 11,4 meses). El estudio EDGE II incluyó a 4.086 pacientes con artritis reumatoide tratados con etoricoxib 90 mg al día o diclofenaco 150 mg al día, durante un periodo medio de 19,2 meses (máximo 33,1 meses, mediana 24 meses).

En el programa agrupado MEDAL, 34.701 pacientes con artrosis o artritis reumatoide fueron tratados durante un periodo medio de 17,9 meses (máximo 42,3 meses, mediana 16,3 meses). De éstos, aproximadamente 12.800 pacientes recibieron tratamiento durante más de 24 meses. Los pacientes incluidos en este Programa presentaban un amplio abanico de factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal en el momento basal. No podían participar en el estudio los pacientes con historia reciente de infarto de miocardio, by-pass coronario o

intervención coronaria percutánea en los 6 meses previos al reclutamiento. En los estudios se permitió el uso de fármacos gastroprotectores y de aspirina a dosis bajas.

No hubo diferencias significativas entre etoricoxib y diclofenaco en la tasa de acontecimientos cardiovasculares trombóticos. Los eventos adversos cardiorrenales se observaron con mayor frecuencia con etoricoxib que con diclofenaco, y este efecto fue dosis dependiente. Los eventos adversos gastrointestinales y hepáticos se observaron con una frecuencia significativamente mayor con diclofenaco que con etoricoxib. La incidencia de eventos adversos en EDGE y EDGE II, de eventos adversos considerados graves o que provocaron la interrupción del tratamiento en el estudio MEDAL fue mayor con etoricoxib que con diclofenaco.

En dos estudios endoscópicos, doble ciego de 12 semanas de duración, la incidencia acumulada de úlcera gastroduodenal fue significativamente menor en pacientes tratados con etoricoxib 120 mg una vez al día, que en los pacientes que recibieron naproxeno 500 mg dos veces al día o ibuprofeno 800 mg tres veces al día.

Etoricoxib tuvo una incidencia de úlcera mayor que placebo.

Función renal en personas de edad avanzada:

Un estudio se evaluó los efectos de 15 días de tratamiento con etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg, 2 veces al día), naproxeno (500 mg, 2 veces al día) y placebo, en la excreción urinaria de sodio, la presión arterial y otros parámetros de la función renal, en sujetos de 60 a 85 años de edad con una dieta de sodio de 200 mEq/día. Etoricoxib, celecoxib y naproxeno tuvieron efectos similares en la excreción urinaria de sodio después de 2 semanas de tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción:

Administrado por vía oral, etoricoxib se absorbe bien. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 100 %. Tras administrar 120 mg una vez al día hasta alcanzar el estado estacionario, la concentración plasmática máxima (media geométrica C_{max} = 3,6 µg/mL) se observó aproximadamente 1 hora después de la administración en adultos en ayunas (T_{max}). La media geométrica del área bajo la curva (AUC_{0-24h}) fue de 37,8 µg·hr/mL. La farmacocinética de etoricoxib es lineal en el rango de dosis clínica.

Dosis con alimentos (una comida rica en grasas) no tuvieron efecto sobre el grado de absorción de etoricoxib después de la administración de una dosis de 120 mg. El índice de absorción se vio afectado, resultando en un descenso del 36% en la C_{max} y en un aumento en el T_{max} a las 2 horas. Estos datos no se consideran clínicamente significativos. En ensayos clínicos, etoricoxib se administró sin tener en consideración la ingesta de alimento.

Distribución:

Etoricoxib se une a proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 92% en el rango de concentraciones de 0,05 a 5 µg/mL. El volumen de distribución (V_{dss}) en el estado estacionario es de unos 120 litros en seres humanos.

Etoricoxib atraviesa la placenta en ratas, conejos y la barrera hematoencefálica en ratas.

Metabolismo:

Etoricoxib es intensamente metabolizado, de forma que < 1% de una dosis se recupera en orina como fármaco original. La principal vía metabólica para formar el 6'-hidroximetil derivado es la catalizada por las enzimas del CYP. La CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib in vivo. Los estudios in vitro indican que la CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19, también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero cuantitativamente sus funciones no se han estudiado in vivo.

Se han identificado cinco metabolitos en el hombre. El principal metabolito es el derivado de etoricoxib, ácido 6'-carboxílico, formado por la posterior oxidación del 6'-hidroximetil derivado. Estos metabolitos principales no demuestran actividad medible o son sólo débilmente activos como inhibidores de la COX-2. Ninguno de estos metabolitos inhibe la COX-1.

Eliminación:

Tras la administración por vía intravenosa de una dosis radiomarcada de 25 mg de etoricoxib a sujetos sanos, se recuperó el 70% de la radiactividad en orina y el 20% en heces, principalmente como metabolitos. Menos del 2% se recuperó como fármaco sin metabolizar.

La eliminación de etoricoxib se produce casi exclusivamente por el metabolismo, seguido por la eliminación renal. Las concentraciones de etoricoxib alcanzan el estado estacionario en un plazo de siete días tras la administración de una dosis única diaria de 120 mg, con un cociente de acumulación de aproximadamente 2, que corresponde a una semivida de unas 22 horas. Se calcula que el aclaramiento plasmático después de una dosis intravenosa de 25 mg es de aproximadamente unos 50 mL/min.

Características en los pacientes:

- Pacientes de edad avanzada: la farmacocinética en personas de edad avanzada (65 años o más) es similar a la de personas jóvenes.

- Sexo: la farmacocinética de etoricoxib es similar en hombres y mujeres.
 - Insuficiencia hepática: los pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis diaria de 60 mg de etoricoxib, presentaron un AUC medio aproximadamente un 16% superior al de sujetos sanos a los que se les administró la misma dosis. Los pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis de 60 mg de etoricoxib cada dos días tuvieron un AUC medio similar al de los sujetos sanos a los que se les administraron 60 mg de etoricoxib una vez al día. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación ≥ 10 en la clasificación de Child-Pugh).
 - Insuficiencia renal: la farmacocinética de una dosis única de 120 mg de etoricoxib en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave y pacientes con enfermedad renal en fase terminal tratados con hemodiálisis, no fue significativamente diferente de la correspondiente a sujetos sanos. La hemodiálisis no contribuyó significativamente a la eliminación (aclaramiento con diálisis aproximadamente 50 mL/min).
 - Pacientes pediátricos: no se ha estudiado la farmacocinética de etoricoxib en pacientes pediátricos (< 12 años de edad).
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de etoricoxib en pacientes pediátricos.

Indicaciones:

ETEROVAL está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16 años de edad para:

Dosis de 60 mg

- Alivio sintomático de la osteoartritis y de la artritis reumatoide (AR).
- Tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA).
- Tratamiento de la dismenorrea primaria.
- Tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía dental.
- Dolor y signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda.

Dosis de 90 mg

- Alivio sintomático de la artritis reumatoide (AR).
- Tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA).
- Tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía dental.
- Tratamiento moderado a severo del dolor agudo postoperatorio asociado a cirugía ginecológica abdominal.

Dosis de 120 mg

- Tratamiento de la a la artritis gotosa aguda.
- Alivio del dolor agudo.
- Tratamiento de la dismenorrea primaria.

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe basarse en una valoración individual de los riesgos globales del paciente.

Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Posología:

Dado que los riesgos cardiovasculares de ETEROVAL pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja y durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento del paciente, especialmente en pacientes con Osteoartritis.

Osteoartritis:

La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día. Se puede incrementar la dosis hasta 60 mg. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Artritis reumatoide:

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. Se puede incrementar la dosis hasta 90 mg. Una vez que el paciente se estabilice clínicamente, puede ser adecuado un ajuste descendente de la dosis a 60 mg una vez al día. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Espondilitis anquilosante:

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. Se puede incrementar la dosis hasta 90 mg. Una vez que el paciente se estabilice clínicamente, puede ser adecuado un ajuste descendente de la dosis a 60 mg una vez al día. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Situaciones de dolor agudo: En las situaciones de dolor agudo, ETEROVAL sólo debe utilizarse durante el periodo sintomático agudo.

- Artritis gotosa aguda:

La dosis recomendada no debe exceder los 120 mg una vez al día. En ensayos clínicos de artritis gotosa aguda, se administró etoricoxib durante 8 días.

- Dolor postoperatorio tras cirugía dental:

La dosis recomendada no debe exceder los 90 mg una vez al día, limitada a un máximo de 3 días. Algunos pacientes pueden necesitar otra analgesia postoperatoria además de ETEROVAL durante el periodo de tres días de tratamiento.

Dolor Ginecológico Postoperatorio: La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día, limitada a un máximo de 3 días. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Dismenorrea Primaria

La dosis recomendada no debe exceder los 120 mg una vez al día. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado eficacia adicional o no han sido estudiadas. Por tanto:

- La dosis para osteoartritis no debe superar los 60 mg al día.
- La dosis para artritis reumatoide y para espondilitis anquilosante no debe superar los 90 mg al día.
- La dosis para dolor agudo postoperatorio tras cirugía dental no debe superar los 90 mg al día, limitada a un máximo de 3 días.
- La dosis para dolor agudo postoperatorio tras cirugía ginecológica abdominal no debe superar los 90 mg al día.
- La dosis para gota aguda no debe superar los 120 mg al día, limitada a un máximo de 8 días de tratamiento.
- La dosis para el dolor agudo y dismenorrea primaria no debe exceder los 120 mg al día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Como ocurre con otros fármacos, pero si tener precaución.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Independientemente de la indicación, en pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh), no debe superarse la dosis de 60 mg una vez al día. En pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh), independientemente de la indicación, no debe superarse la dosis de 30 mg una vez al día.

No hay experiencia clínica en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación ≥ 10 en la clasificación de Child-Pugh); por tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina de ≥ 30 mL/min. El uso de ETEROVAL está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min.

Población pediátrica:

ETEROVAL está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

Forma de administración:

ETEROVAL se administra por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos. La aparición del efecto del medicamento puede ser más rápida si ETEROVAL se administra sin alimentos. Esto se debe tener en cuenta cuando se necesita un alivio sintomático rápido.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula.
- Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI) activa.
- Pacientes que después de tomar ácido acetilsalicílico o AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2), experimenten broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico.
- Embarazo y lactancia.
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/L o puntuación de Child-Pugh ≥ 10).
- Aclaramiento de creatinina renal estimado <30 mL/min.
- Niños y adolescentes menores de 16 años de edad.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (Escala NYHA II-IV).
- Pacientes con hipertensión cuya presión arterial esté constantemente elevada por encima de 140/90 mm de Hg y no haya sido controlada adecuadamente.
- Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.

Carcinogenesis:

En estudios preclínicos, se ha demostrado que etoricoxib no es genotóxico. Etoricoxib no fue cancerígeno en ratones. Las ratas desarrollaron adenomas hepatocelulares y de las células foliculares de la tiroides a > 2 veces la dosis diaria humana (90 mg) basada en la exposición sistémica cuando se administraron diariamente durante aproximadamente dos años. Los adenomas hepatocelulares y de las células foliculares de la tiroides observadas en ratas se consideran una consecuencia del mecanismo específico de las ratas relacionado con la inducción de la enzima hepática CYP. No se ha demostrado que etoricoxib cause inducción de la enzima hepática CYP3A en humanos.

En la rata, la toxicidad gastrointestinal de etoricoxib aumentó con la dosis y el tiempo de exposición. En el estudio de toxicidad de 14 semanas, etoricoxib causó úlceras gastrointestinales a exposiciones superiores a las observadas en el hombre a la dosis terapéutica. En el estudio de toxicidad de 53 y 106 semanas, también se observaron úlceras gastrointestinales a exposiciones comparables a las observadas en el hombre a la dosis terapéutica. En perros, se observaron anomalías renales y gastrointestinales a exposiciones elevadas.

Etoricoxib no fue teratógeno en estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas a 15 mg/kg/día (esto representa aproximadamente 1,5 veces la dosis diaria humana [90 mg] basada en la exposición sistémica). En conejos, a niveles de exposición inferiores a la exposición clínica de la dosis diaria humana (90 mg), se observó un aumento relacionado con el tratamiento en las malformaciones cardiovasculares. Sin embargo, no se observaron malformaciones fetales externas o esqueléticas relacionadas con el tratamiento. En ratas y conejos, hubo un aumento dependiente de la dosis en la pérdida post implantación a exposiciones mayores o iguales a 1,5 veces la exposición humana.

Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes a concentraciones aproximadamente dos veces la del plasma. Hubo un descenso en el peso de las crías tras la exposición de las crías a la leche de madres lactantes a las que se les administró etoricoxib durante la lactancia.

Reacciones Adversas:

Se comunicaron las siguientes reacciones adversas en los siguientes estudios: estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 30 mg, 60 mg o 90 mg de etoricoxib, hasta la dosis recomendada, durante un periodo de hasta 12 semanas; en los estudios del Programa MEDAL durante un periodo de hasta tres años y medio; en estudios a corto plazo en dolor agudo durante un periodo de hasta 7 días; experiencia post-comercialización, con una incidencia mayor que placebo en pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante.

Frecuencia definida para cada experiencia adversa: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), Muy raras ($<1/10.000$).

Infecciones:

Frecuentes: osteitis alveolar

Poco frecuentes: gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección del tracto urinario.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: hipersensibilidad.

Raras: angioedema/reacciones anafilácticas/anafilactoides incluyendo shock.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: edema/retención de líquidos.

Poco frecuentes: apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones.

Raras: confusión, inquietud.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareo, cefalea.

Poco frecuentes: disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: visión borrosa, conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: acúfenos, vértigo.

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: palpitaciones, arritmia.

Poco frecuentes: fibrilación auricular, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho, infarto de miocardio.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipertensión.

Poco frecuentes: rubefacción, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: broncoespasmo.

Poco frecuentes: tos, disnea, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: dolor abdominal.

Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal.

Poco frecuentes: distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, pancreatitis.

Trastornos hepato biliares:

Frecuentes: ALT elevada, AST elevada.

Raras: hepatitis, insuficiencia hepática, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: equimosis.

Poco frecuentes: edema facial, prurito, erupción, eritema, urticaria.

Raras síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción fija medicamentosa.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuentes: calambre/espasmo muscular, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia/fatiga, enfermedad tipo gripal.

Poco frecuentes: dolor torácico.

Exploraciones complementarias:

Poco frecuentes: nitrógeno ureico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado.

Raras: sodio disminuido en sangre.

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas graves asociadas con el uso de AINEs y no pueden ser excluidas para etoricoxib: nefrotoxicidad incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico.

Precauciones y Advertencias:

Efectos gastrointestinales:

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs; personas de edad avanzada, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico concomitantemente, pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI.

Hay un aumento adicional del riesgo de efectos adversos gastrointestinales (úlceras gastroduodenales u otras complicaciones gastrointestinales) cuando etoricoxib se toma en conjunto con ácido acetilsalicílico (incluso a dosis bajas). En estudios clínicos a largo plazo, no se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico frente a AINEs + ácido acetilsalicílico.

Efectos cardiovasculares:

Estudios sugieren que la clase de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 puede asociarse con un riesgo de acontecimientos trombóticos (principalmente infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular), comparado con placebo y algunos AINEs. Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja, y durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad del paciente de obtener alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis.

Los pacientes con factores de riesgo significativos para acontecimientos cardiovasculares (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo), sólo deben ser tratados con etoricoxib después de una cuidadosa evaluación.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetilsalicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por tanto, no deben interrumpirse los tratamientos antiagregantes plaquetarios.

Efectos renales:

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. Por eso, en condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de etoricoxib puede producir una reducción de la formación de prostaglandinas y secundariamente, una reducción del flujo sanguíneo renal, en consecuencia, una alteración de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de presentar esta respuesta son los que padecen de antemano de alteraciones significativas de la función renal, insuficiencia cardíaca no compensada o cirrosis hepática. En estos pacientes se debe considerar la monitorización de la función renal.

Retención de líquidos, edema e hipertensión:

Como ocurre con otros medicamentos con capacidad conocida para inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes tratados con etoricoxib. Todos los AINEs, incluido etoricoxib, pueden asociarse con insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición o recurrente. Debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa. Si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas adecuadas, incluso suspender el tratamiento con etoricoxib.

Etoricoxib puede asociarse con hipertensión más frecuente y grave que la asociada a algunos otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, especialmente a dosis altas. Por tanto, antes de empezar el tratamiento con etoricoxib debe controlarse la hipertensión y se debe prestar especial atención al control de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Se debe vigilar la presión arterial durante las dos semanas después de iniciado el tratamiento y controlarla periódicamente. Si la presión arterial aumenta significativamente, deberá considerarse un tratamiento alternativo.

Efectos hepáticos:

Cualquier paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática o del que se haya obtenido una prueba funcional hepática anómala, debe ser vigilado. Si aparecen signos de insuficiencia hepática o si se detectan pruebas funcionales hepáticas anómalas persistentes (tres veces el límite superior de la normalidad), se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

General:

Debe mantenerse la adecuada supervisión médica cuando etoricoxib se utiliza en personas de edad avanzada y

en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca.

Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con etoricoxib en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratar a los pacientes antes de empezar el tratamiento con etoricoxib.

Se han comunicado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs y algunos inhibidores selectivos de la COX-2, durante el seguimiento postcomercialización. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estos eventos al inicio del tratamiento, en especial a lo largo del primer mes de tratamiento, en la mayoría de los casos. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes recibiendo etoricoxib. Se ha asociado a algunos inhibidores selectivos de la COX-2, con un mayor riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de alergia a cualquier fármaco. Etoricoxib debe dejar de administrarse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier signo de hipersensibilidad.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales.

No se recomienda el uso de etoricoxib, como el de cualquier fármaco capaz de inhibir la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandinas, en mujeres que intenten concebir.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

Los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman ETEROVAL deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: ETEROVAL está contraindicado en el embarazo. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

Lactancia: Se desconoce si etoricoxib se excreta en la leche materna. No se recomienda su uso durante la lactancia.

Fertilidad: No se recomienda el uso de etoricoxib, ni el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir.

Interacciones:

Anticoagulantes orales: en los pacientes tratados con anticoagulantes orales, debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días tras el inicio de tratamiento con etoricoxib o tras el cambio de dosis de etoricoxib.

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p.ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa, puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que es generalmente reversible. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, en lo sucesivo, periódicamente.

Ácido acetilsalicílico: Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetilsalicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con etoricoxib puede dar lugar a un mayor número de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetilsalicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs.

Ciclosporina y tacrolimus: aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o de tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal cuando etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usen en combinación.

Litio: los AINEs disminuyen la excreción renal de litio y por lo tanto aumentan los niveles plasmáticos de litio. Puede ser necesario vigilar estrechamente el litio sanguíneo y ajustar la dosis de litio mientras se esté tomando la combinación y cuando se interrumpa el AINE.

Metotrexato: dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90 ó 120 mg, administrado una vez al día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg, una vez a la semana para artritis reumatoide. Etoricoxib 60 y 90 mg no tuvieron efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el aclaramiento renal. En un estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib 120 mg aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el aclaramiento renal de metotrexato en un 13%. Se recomienda monitorizar adecuadamente la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente etoricoxib y metotrexato.

Anticonceptivos orales: Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 mcg de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE del 50% al 60%. Debe considerarse este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p.ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

Terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración de etoricoxib 120 mg con terapia hormonal sustitutiva que contenía estrógenos conjugados 0,625 mg durante 28 días, aumentó el AUC_{0-24h} medio del estado estacionario de la estrona (41%), equilina (76%) y 17- β -estradiol (22%) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de etoricoxib (30, 60 y 90 mg). Los efectos de etoricoxib 120 mg sobre la exposición (AUC_{0-24h}) a estos componentes estrogénicos (estrógenos conjugados 0,625 mg) fue menos de la mitad de la observada cuando los estrógenos conjugados 0,625 mg se administraron solos y la dosis se aumentó de 0,625 a 1,25 mg. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal post-menopáusica para usar con etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos asociados a la terapia hormonal sustitutiva.

Prednisona/prednisolona: etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

Digoxina: los pacientes con un alto riesgo de presentar toxicidad por digoxina deben ser monitorizados cuando se administren concomitantemente etoricoxib y digoxina.

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas:

Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SULT1E1 y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas es actualmente limitado y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre etoricoxib concomitantemente con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p.ej., salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP:

Según los estudios in vitro, no se espera que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático, determinada por la prueba del aliento con eritromicina.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib:

La vía principal del metabolismo de etoricoxib es dependiente de las enzimas CYP. El CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib in vivo. Los estudios in vitro indican que el CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero cuantitativamente, sus funciones no se han estudiado in vivo.

Ketoconazol: inhibidor potente del CYP3A4, no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de etoricoxib (aumento del AUC del 43%).

Voriconazol y Miconazol: la administración conjunta de voriconazol oral o miconazol gel oral (uso tópico), inhibidores potentes del CYP3A4, con etoricoxib causó un ligero aumento en la exposición a etoricoxib, pero no se considera clínicamente significativo según los datos publicados.

Rifampicina: la administración conjunta de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción podría producir la reaparición de los síntomas cuando etoricoxib se administra conjuntamente con rifampicina. Mientras que esta información podría sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina y por tanto no se recomiendan.

Antiácidos: los antiácidos no afectan a la farmacocinética de etoricoxib de forma clínicamente relevante.

Sobredosificación:

La administración de dosis únicas de etoricoxib de hasta 500 mg y de dosis múltiples de hasta 150 mg/día durante 21 días no produjo toxicidad significativa. Ha habido informes de sobredosis aguda con etoricoxib, aunque en la mayoría de los casos las experiencias adversas no se comunicaron. Las experiencias adversas observadas con más frecuencia, fueron coherentes con el perfil de seguridad de etoricoxib (p.ej., acontecimientos gastrointestinales, acontecimientos cardiorrenales).

En caso de sobredosis es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p.ej., retirar el medicamento no absorbido del tracto GI, monitorizar clínicamente e instaurar tratamiento de soporte si es necesario.

Etoricoxib no es dializable por hemodiálisis, se desconoce si puede serlo por diálisis peritoneal.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MEDICA.

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

EUROCOR

Antihipertensivo



Descripción:

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 cardíaca 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 cardíaca 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 cardíaca crónica estable en combinación con inhibidores ACE, diuréticos y opcionalmente glucósidos cardíacos

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 cardíaca crónica estable

El tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca 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 cardíaca 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 cardíaca, presión arterial) y síntomas de empeoramiento de insuficiencia cardíaca 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 cardíaca, 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 discontinuación.

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 discontinuación 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 cardíaca 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 cardíaca aguda o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca 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 ($\geq 1/10$)

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

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

Raras ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$)

Muy 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 Prinzmetal)
- 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 cardíaca

La estimulación simpática es un componente vital de apoyo a la función circulatoria en el entorno de la insuficiencia cardíaca 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 cardíaca congestiva evidente. Sin embargo, en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca 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 cardíaca. 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 alérgenos 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 cardíaca 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 cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca 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 esteroideos (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.

Moxisylyate: 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:

Bradycardia

Administrar atropina intravenosa. Si la respuesta es inadecuada, isoproterenol o cualquier otro agente con propiedades cronotrópicas positivo pueden ser administrados 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

EUROGREL

Antitrombótico



Descripcion:

Eurogrel contiene clopidogrel, un inhibidor de la agregación plaquetaria

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Clopidogrel 75 mg

Excipientes: croscarmelosa de sodio, almidón de maíz, behenato de glicerilo, hipolosa, estearato de magnesio, colorante FD&C amarillo N°5 (36%) laca alumínica, colorante FD&C amarillo N°6 (40%) laca alumínica, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 8000, lactosa monohidrato c.s.

Presentaciones:

Envase con 35 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:

Clopidogrel es un profármaco que debe metabolizarse a través del CYP450 para dar lugar a su metabolito activo, el cual inhibe selectivamente la unión del adenosindifosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y12 y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas durante el resto de su vida (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende del grado de renovación de las plaquetas.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: Clopidogrel se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg/día. El promedio de los niveles plasmáticos de clopidogrel inalterado (aproximadamente 2,2-2,5 ng/mL después de una única dosis oral de 75 mg) aparecieron aproximadamente a los 45 minutos después de la dosis. La absorción es al menos del 50% calculada en función de la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

Distribución: Clopidogrel y el metabolito principal circulante (inactivo) se unen de forma reversible in vitro a proteínas plasmáticas humanas (98% y 94%, respectivamente). In vitro, la unión no es saturable para un amplio rango de concentraciones.

Biotransformación: Clopidogrel es ampliamente metabolizado en el hígado. El fármaco se metaboliza principalmente a través de dos rutas metabólicas: una mediada por esterasas, que conducen a la hidrólisis en su derivado carboxílico (85% de los metabolitos circulantes) y otra mediada por citocromos P450. Clopidogrel se metaboliza al intermediario 2-oxo clopidogrel. Posteriormente el metabolismo de 2-oxo-clopidogrel da lugar a la formación de un metabolito activo, un tiol derivado del clopidogrel. El metabolito activo se forma mayoritariamente

por el CYP2C19 con contribución de varias enzimas CYP, incluyendo CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. La C_{máx} del metabolito activo es duplicada luego de una dosis de carga única de 300 mg de clopidogrel, tras cuatro días de dosis de mantenimiento de 75 mg. La C_{máx} aparece aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la administración.

Eliminación: Tras una dosis oral de clopidogrel, aproximadamente el 50% se excreta por la orina y aproximadamente el 46% por vía fecal, en las 120 horas siguientes a la administración. Después de una dosis oral única de 75 mg, clopidogrel tiene una vida media de aproximadamente 6 horas.

Farmacogenética:

CYP2C19 está implicado en la formación del metabolito activo y del metabolito intermediario 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética y los efectos antiagregantes del metabolito activo de clopidogrel, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria ex vivo, varían en función del genotipo CYP2C19.

El alelo CYP2C19*1 conlleva a un metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 no son funcionales. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan la mayoría de los alelos en metabolizadores lentos caucásicos (85%) y asiáticos (99%).

Otros alelos asociados con el metabolismo ausente o reducido son menos frecuentes e incluyen CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8. Las frecuencias publicadas para los metabolizadores lentos del CYP2C19 son aproximadamente del 2% en caucásicos, el 4% en negros y el 14% en chinos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina entre 5 y 15 mL/min) la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menor (25%) que la observada en voluntarios sanos, sin embargo la prolongación del tiempo de hemorragia fue similar a la observada en voluntarios sanos, a quienes se les administró 75 mg/día de clopidogrel. La tolerancia clínica fue buena en todos los pacientes.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática grave, la inhibición plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en sujetos sanos. La prolongación del tiempo de hemorragia fue similar en ambos grupos.

Raza: La prevalencia de los alelos CYP2C19 que dan lugar a metabolismos del CYP2C19 lentos e intermedios, varía en función de la raza/etnia.

Población pediátrica: Clopidogrel no debe utilizarse en niños por motivos de eficacia.

Indicaciones:

EUROGREL está indicado en adultos para la prevención secundaria de los siguientes eventos aterotrombóticos:

Infarto de miocardio (IM) reciente, accidente cerebro vascular isquémico reciente o enfermedad arterial periférica establecida. Para pacientes con las patologías descritas, clopidogrel ha demostrado que reduce la tasa de un parámetro combinado de nuevo infarto cerebral isquémico (fatal o no), nuevo IM (fatal o no) y otras muertes vasculares.

Síndrome coronario agudo:

- En los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable / IM sin cambio en onda Q) incluyendo a pacientes que han estado manejados médicamente y aquellos que han sido manejados con una intervención coronaria percutánea (con o sin stent) o cirugía de by-pass arterial coronario.
- En pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS), en pacientes tratados médicamente, elegibles para terapia trombolítica.

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, se ha demostrado que EUROGREL disminuye la tasa de muerte por cualquier causa y la tasa de eventos finales combinados de muerte, re-infarto e ictus.

EUROGREL está indicado en adultos para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en:

Fibrilación auricular: En pacientes con fibrilación auricular (FA) que tienen al menos un factor de riesgo para eventos cardiovasculares y que el uso de AVK no es apropiado.

Clopidogrel está indicado en combinación con AAS para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, inclusive accidente cerebrovascular.

Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Puede administrarse con o sin alimentos.

Dosis usual adultos: Infarto reciente del miocardio, accidente cerebrovascular isquémico reciente o enfermedad arterial periférica establecida. La dosis recomendada de EUROGREL comprimidos recubiertos es de 75 mg una vez al día.

Síndrome coronario agudo:

- Para los pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable/IM sin onda Q), el tratamiento con EUROGREL debe iniciarse con una dosis de carga única de 300 mg, seguida luego por la administración de 75 mg una vez al día. El ácido acetilsalicílico (75 mg- 325 mg una vez al día) debe iniciarse y continuarse en combinación con EUROGREL.
- Para los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la dosis recomendada de EUROGREL es de 75 mg una vez al día, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) con o sin trombolíticos. EUROGREL puede iniciarse con o sin una dosis de carga.

Fibrilación auricular:

Clopidogrel debe administrarse en una toma única diaria de 75 mg. Debe iniciarse AAS (75-100 mg) y continuarse en combinación con clopidogrel.

Si se olvida una dosis:

- Dentro de las 12 horas siguientes al momento programado habitualmente para la toma: los pacientes deberían tomar la dosis inmediatamente y tomar la dosis siguiente en el momento que esté normalmente programado.
- Después de 12 horas: los pacientes deberían tomar la siguiente dosis en el momento programado y no deberían doblar la dosis.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación.

Clopidogrel no debe ser administrado en pacientes con: Hemorragia patológica activa, tal como hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal o úlcera péptica. Insuficiencia hepática severa.

Carcinogenesis:

No se observó ningún efecto sobre las enzimas metabólicas hepáticas en humanos que recibieron clopidogrel a dosis terapéuticas.

No se evidenciaron efectos carcinogénicos al administrar clopidogrel a ratones y a ratas a dosis de hasta 77 mg/kg/día, lo que representa un nivel de exposición de al menos 25 veces el observado en humanos a la dosis clínica de 75 mg/día.

Clopidogrel en diferentes estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo no mostró actividad genotóxica.

Se ha observado que clopidogrel no ejerce ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas machos ni de las hembras y que no posee efecto teratógeno en ratas ni en conejos. Cuando se administró a ratas en período de

lactancia, clopidogrel causó un ligero retraso en el desarrollo de las crías. Estudios farmacocinéticos han mostrado que clopidogrel o sus metabolitos son excretados en la leche.

Reacciones Adversas:

La hemorragia fue la reacción adversa más frecuente notificada, en la que se informó principalmente durante el primer mes de tratamiento.

A continuación se incluyen las reacciones adversas observadas durante estudios clínicos o procedentes de notificaciones espontáneas. Su frecuencia se define utilizando los siguientes criterios: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Poco frecuentes: Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia.

Raras: Neutropenia, incluyendo neutropenia grave.

Muy raras: Púrpura trombótica trombocitopénica (TTP), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, hemofilia adquirida A, granulocitopenia, anemia.

Trastornos cardíacos:

Frecuencia no conocida: Síndrome Kounis (angina alérgica vasoespástica/infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a clopidogrel.

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel).

Trastornos psiquiátricos:

Muy Raras: Confusión, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuente: Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte), cefalea, parestesias, mareo.

Muy Raras: Alteración del gusto.

Trastornos oculares:

Poco frecuente: Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana).

Trastornos del oído y del laberinto:

Raras: Vértigo.

Trastornos vasculares:

Muy frecuente: Hematomas.

Muy raras: Hemorragia grave, hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión.

Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:

Muy frecuente: Epistaxis.

Muy raras: Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, neumonitis intersticial, neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuente: Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia

Frecuente: Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencia.

Rara: Hemorragia retroperitoneal.

Muy raras: Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal que puede producir la muerte, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuente: Hematomas.

Frecuente: Rash, prurito, hemorragia cutánea (púrpura).

Muy raras: Dermatitis bullosa (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme, pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP)), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción eritematosa o exfoliativa, urticaria, eczema, liquen plano.

Trastornos del sistema reproductivo y la mama:

Raras: Ginecomastia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Muy raras: Hemorragia musculoesquelética (hemartrosis), mialgias, artralgia, artritis.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuente: Hematuria.

Muy raras: Glomerulopatía, aumento de los niveles de creatinina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuente: Sangrado en el lugar de inyección.

Muy raras: Fiebre.

Exploraciones complementarias:

Frecuente: Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas.

Precauciones y Advertencias:

Hemorragia y trastornos hematológicos:

Al igual que ocurre con otros medicamentos antiagregantes, clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes que presenten un riesgo incrementado de hemorragia, debido a traumatismo por cirugía o bien derivado de otras patologías, así como en pacientes a los que se les administra clopidogrel junto con AAS, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los inhibidores de la COX-2, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) u otros medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia tales como pentoxifilina. Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados con el fin de detectar cualquier signo de hemorragia, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento, tras cirugía cardíaca invasiva o cirugía en general. Si el paciente se va a someter a una intervención quirúrgica programada y temporalmente no se desea un efecto antiagregante, la administración de clopidogrel se debe suspender 7 días antes de la intervención.

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT):

Muy raramente se han notificado casos de púrpura trombocitopénica trombótica tras la administración de clopidogrel.

Hemofilia adquirida:

Se han notificado casos de hemofilia adquirida después de la administración de clopidogrel. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser controlados, tratados por especialistas y el tratamiento con clopidogrel debe interrumpirse.

Infarto cerebral isquémico reciente:

Debido a la falta de datos, no se puede recomendar la administración de clopidogrel durante los 7 días posteriores a sufrir un infarto cerebral isquémico agudo.

Citocromo P450 (CYP2C19):

En pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2C19, clopidogrel a dosis recomendadas es metabolizado en menor cantidad al metabolito activo de clopidogrel y tiene un menor efecto sobre la función plaquetaria.

Sustratos del CYP2C8:

Se requiere precaución en pacientes tratados de forma concomitante con clopidogrel y medicamentos sustratos del CYP2C8.

Reacciones cruzadas entre tienopiridinas:

Se debe evaluar si los pacientes tienen antecedentes de hipersensibilidad a tienopiridinas, debido a que se ha notificado reactividad cruzada entre estos. Se aconseja la monitorización de los signos de hipersensibilidad en pacientes con alergia conocida a tienopiridinas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Puesto que no se dispone de datos clínicos sobre exposición a clopidogrel durante el embarazo, como medida preventiva es preferible no administrarlo. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario, parto o desarrollo postnatal.

Lactancia: Se desconoce si clopidogrel se excreta en la leche materna humana. Estudios en animales han mostrado que clopidogrel se excreta en la leche materna. Como medida de precaución, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con este medicamento.

Interacciones:

Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia:

Existe un riesgo incrementado de hemorragia debido al potencial efecto aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia se debe realizar con precaución.

Anticoagulantes orales: No se recomienda la administración concomitante de clopidogrel y anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias.

Ácido acetilsalicílico (AAS): AAS no modificó la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potenció el efecto del AAS en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. La administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución.

Heparina: La administración de clopidogrel no requirió la modificación de la dosis de heparina, ni alteró el efecto de ésta sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. La administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): La administración concomitante de clopidogrel y naproxeno produjo un aumento de presencia de sangre oculta en heces. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros AINEs, en la actualidad no está claro si se produce un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINEs. Por consiguiente, la administración de clopidogrel y AINEs, incluidos los inhibidores de la COX-2, debe realizarse con precaución.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Como los ISRS afectan a la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel debe realizarse con precaución.

Inhibidores del CYP2C19: Se recomienda como precaución no utilizar de forma concomitante inhibidores potentes o moderados del CYP2C19.

Entre los medicamentos que son inhibidores potentes o moderados del CYP2C19 se incluyen, omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, carbamazepina y efavirenz.

Medicamentos sustratos del CYP2C8: La administración concomitante de clopidogrel y medicamentos metabolizados principalmente por el metabolismo del CYP2C8 (p.ej., repaglinida, paclitaxel) se debe realizar con precaución.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP):

El uso de un inhibidor de la bomba de protones con clopidogrel puede disminuir la capacidad de clopidogrel de inhibir la agregación plaquetaria. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol. Se han observado reducciones menos pronunciadas de la exposición al metabolito con pantoprazol o lansoprazol.

No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen los ácidos del estómago como los antagonistas H₂ o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

Otros medicamentos:

No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas al administrar de forma conjunta clopidogrel y atenolol, nifedipino o ambos. Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración concomitante de fenobarbital o estrógenos.

Tras la administración conjunta con clopidogrel no se observaron cambios en la farmacocinética de digoxina o teofilina. Los antiácidos no modificaron la absorción de clopidogrel.

Datos obtenidos en estudio indican que fenitoína y tolbutamida, que son metabolizadas por el CYP2C9, pueden administrarse junto con clopidogrel de forma segura.

Sobredosificación:

La sobredosis por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangría y, en consecuencia, complicaciones hemorrágicas.

El tratamiento es sintomático y de soporte. Si se requiere una corrección rápida de la prolongación del tiempo de sangría, la transfusión de plaquetas puede revertir los efectos del fármaco.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C.

EUROPRES

Antihipertensivo



Bibliografía:

1. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, Valsartán.
2. Monografía FDA, publicado 15 de junio del 2009.
3. Resumen de las características del producto, Valsartán, EMEA, EPARs, anexo III.

® Marca Registrada

Descripción:

EUROPRES contiene valsartan, un antihipertensivo antagonista no peptídico de angiotensina II.

Composición:

Cada comprimido recubierto de Europres 80 mg contiene:
Valsartán 80 mg
Excipientes c.s.p.

Cada comprimido recubierto de Europres 160 mg contiene:
Valsartán 160 mg
Excipientes c.s.p.

Cada comprimido recubierto de Europres 320 mg contiene:
Valsartán 320 mg
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

FARMACOLOGÍA

Valsartán es un antagonista no peptídico, específico, del receptor de la angiotensina II. La administración de Valsartán a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca. 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 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 Valsartán (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 cardíaca son similares a los tiempos observados en voluntarios sanos. Aparentemente la edad no afecta la depuración en pacientes con insuficiencia cardíaca.

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 Cardíaca

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca estadios II-IV (clasificación de la New York Heart Association), en pacientes que reciben un tratamiento habitual, por ejemplo con diuréticos, digitálicos o betabloqueadores. 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:

Uso 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 se puede administrar junto con otros agentes antihipertensivos, con o sin alimentos.

Insuficiencia Cardíaca

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 se puede iniciar 12 horas después de un infarto al miocardio. La dosis inicial recomendada de Valsartán es de 20 mg dos veces al día. La dosis se debe incrementar 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 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).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas descritas tras la administración de Valsartán 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, también se han reportado como reacciones adversas 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.

Musculoesqueléticas: 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 cardíaca o en post-infarto miocárdio.

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 cardíaca.

Nitrógeno ureico en sangre (BUN): en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca, hubo de 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. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca 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 ha 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 esteroideos (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 ARAll 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.

EUROPRES D

Antihipertensivo / Diurético



Bibliografía:

Ficha Técnica de producto Valsartán/Hidroclorotiazida, AEMS publicado en Abril del 2015 en su página web www.aemps.gob.es

Descripción:

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

Composición:

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

Valsartán 160 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de EUROPRES D 160/25 contiene:

Valsartán 160 mg
Hidroclorotiazida 25 mg
Excipientes c.s.

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

Valsartán 80 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

MECANISMO DE ACCIÓN

Valsartán

Es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Ang II) potente y específico con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras un bloqueo del receptor AT1 con valsartán pueden estimular al receptor AT2 que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT1. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT1 y muestra una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT1 que por el receptor AT2. Valsartán no se une ni bloquea otros

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

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

Hidroclorotiazida

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na^+Cl^- , tal vez compitiendo por el lugar del Cl^- , por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico. El enlace renina-aldosterona está mediado por la angiotensina II, de manera que con la administración concomitante de valsartán, la reducción de potasio sérico es menos marcada que la observada con la monoterapia con hidroclorotiazida.

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

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

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

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

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Valsartán/hidroclorotiazida

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

Absorción:

Valsartán

Tras la administración oral de valsartán en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartán en 2-4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de valsartán en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) en un 50% aproximadamente, aunque a partir de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de

valsartán son similares en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico y por tanto valsartán puede administrarse con o sin comida.

Hidroclorotiazida:

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

Distribución:

Valsartán

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

Hidroclorotiazida

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

Metabolismo

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

Excreción:

Valsartán

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

Hidroclorotiazida

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

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

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

Insuficiencia renal:

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

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

Insuficiencia hepática:

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

no afecta de forma significativa la farmacocinética de hidroclorotiazida.

Indicaciones:

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

Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual:

La dosis recomendada de EUROPRES®-D es de un comprimido recubierto una vez al día.

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

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

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

Dosificación en Insuficiencia renal:

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

Dosificación en Insuficiencia hepática:

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

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

Dosificación en Pacientes de edad avanzada:

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

Dosificación en Pacientes pediátricos:

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

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a valsartán, hidroclorotiazida, a otros medicamentos derivados de la sulfonamida o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y Lactancia.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), anuria.
- Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- El uso concomitante de EUROPRES®-D con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).

Carcinogenesis:

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

Los cambios producidos por la combinación en los estudios de toxicidad crónica parecen causados probablemente por valsartán. El órgano diana toxicológico era el riñón, siendo la reacción más marcada en monos títies que en ratas. La combinación dio lugar a una lesión renal (nefropatía con basofilia tubular, aumentos de la urea plasmática, la creatinina plasmática y el potasio sérico, aumentos del volumen de orina y de electrolitos urinarios desde 30 mg/kg/día de valsartán + 9 mg/kg/día de hidroclorotiazida en ratas y 10 + 3 mg/kg/día en monos títies), probablemente debido a una hemodinamia renal alterada. Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m². En monos títies, estas dosis representan, respectivamente, 0,3 y 1,2 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m² (los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

Dosis altas de la combinación valsartán – hidroclorotiazida causaron disminuciones en los índices eritrocitarios (recuento de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, a partir de 100 + 31 mg/kg/día en ratas y 30 + 9 mg/kg/día en monos títies). Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 3,0 y 12 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m². En monos títies, estas dosis representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m² (los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

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

La combinación también dio lugar a hiperplasia de las arteriolas aferentes renales (con 600 + 188 mg/kg/día en ratas y a partir de 30 + 9 mg/kg/día en monos títies). Estas dosis en monos títies representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida en base a mg/m². Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 18 y 73 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m² (los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

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

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

En ratas, unas dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) en la descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m² (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). Hallazgos similares se observaron con valsartán/hidroclorotiazida en ratas y en conejos. En estudios sobre el desarrollo embrio-fetal (segmento II) con valsartán/hidroclorotiazida en ratas y conejos, no hubo evidencia de teratogénesis; sin embargo, se observó fetotoxicidad asociada a toxicidad maternal.

Reacciones Adversas:

A continuación se presentan las reacciones adversas al medicamento clasificadas por sistemas de órganos notificadas más frecuentemente en los ensayos clínicos o en los hallazgos de laboratorio con valsartán más

hidroclorotiazida frente a placebo o procedentes de informes de casos individuales postcomercialización. Durante el tratamiento con valsartán/ hidroclorotiazida pueden aparecer reacciones adversas al medicamento debidas a la administración de solamente uno de sus componentes, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Reacciones adversas al medicamento

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Frecuencia de reacciones adversas con valsartán/hidroclorotiazida:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: deshidratación.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras: mareo; Poco frecuentes: parestesia; Frecuencia no conocida: síncope.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: tinnitus.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: tos; Frecuencia no conocida: edema pulmonar de origen no cardiogénico.

Trastornos gastrointestinales

Muy raras: diarrea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: mialgia; Muy raras: artralgia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: deterioro de la función renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: fatiga.

Exploraciones complementarias

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

Información adicional sobre los componentes por separado

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

Frecuencia de reacciones adversas con valsartán:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo.

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: vasculitis.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: dolor abdominal.

Trastornos hepato biliares:

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: insuficiencia renal.

Frecuencia de reacciones adversas con hidroclorotiazida:

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: trombocitopenia, a veces con púrpura;

Muy raras: agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, insuficiencia de la médula ósea; Frecuencia no conocida: anemia aplásica.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Frecuentes: hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia;

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

Muy raras: alcalosis hipoclorémica.

Trastornos psiquiátricos

Raras: depresión, alteraciones del sueño.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: dolor de cabeza, mareos, parestesia.

Trastornos oculares

Raras: deterioro visual;

Frecuencia no conocida: glaucoma de ángulo cerrado agudo.

Trastornos cardíacos

Raras: arritmias cardíacas.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión postural.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: pérdida de apetito, ligeras náuseas y vómitos;

Raras: estreñimiento, molestias gastrointestinales, diarrea;

Muy raras: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Raras: colestasis intrahepática o ictericia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: disfunción renal, insuficiencia renal aguda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: urticaria y otras formas de erupción cutánea;

Raras: fotosensibilización;

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

Frecuencia no conocida: eritema multiforme.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: pirexia, astenia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: espasmo muscular.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: impotencia.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos). Frecuencia "no conocida":

Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Descripción de determinadas reacciones adversas:

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una

población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (-25000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (-100000 mg).

Precauciones y Advertencias:

Alteraciones de las concentraciones séricas de electrolitos:

Valsartán

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

Hidroclorotiazida

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

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen:

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

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

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

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

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

Insuficiencia hepática:

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

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

Estenosis de la arteria renal:

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

Hiperaldosteronismo primario:

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

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:

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

Insuficiencia renal:

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

Trasplante renal:

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

Fotosensibilidad:

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

Antecedentes de angioedema:

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

Lupus eritematoso sistémico:

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

Otras alteraciones metabólicas:

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

General:

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

Glaucoma de ángulo cerrado agudo:

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

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

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal

(incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén.

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

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

Como todos los fármacos que actúan directamente en el SRAA, EUROPRES®-D no se debe emplear durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARAII y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Lactancia:

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

Interacciones:

Interacciones relacionadas con valsartán e hidroclorotiazida.

Uso concomitante no recomendado:

Litio

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

Uso concomitante que requiere precaución:

Otros agentes antihipertensivos

VALAX®-D puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (p.ej., guanetidina,

metildopa, vasodilatadores, inhibidor de la ECA, ARAll, betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio e inhibidores de la recaptación de dopamina).

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

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

Interacciones relacionadas con valsartán

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

Uso concomitante no recomendado

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

Transportadores

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

No interacción

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

Interacciones relacionadas con hidroclorotiazida.

Uso concomitante que requiere precaución

Medicamentos que afectan los niveles séricos de potasio

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

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

Medicamentos que pueden inducir torsades de pointes

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

Medicamentos que afectan los niveles séricos de sodio

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

Glucósidos digitálicos

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

Sales de calcio y vitamina D

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

Agentes antidiabéticos (agentes orales e insulina)

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

Betabloqueantes y diazóxido

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

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

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

Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que pueden alterar la motilidad gástrica

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

Amantadina

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

Resinas de intercambio iónico

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

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

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

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

Ciclosporina

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

Alcohol, barbitúricos o narcóticos

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

Metildopa

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

Contrastes yodados

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

Sobredosificación:

Síntomas:

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

Tratamiento:

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

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

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

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

Mantener lejos del alcance de los niños

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

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

No repita el tratamiento sin indicación médica

No recomiende este medicamento a otra persona

FIBROTINA LIDOSE

Hipolipemiante



Bibliografía:

1. Folleto producto Pravastatina/Fenofibrato (PRAVAFENIX), publicado por la EMA con fecha Mayo de 2011.

Descripción:

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 fibríco cuyos efectos hipolipemiantes descritos en el ser humano están mediados por la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo alfa (PPAR α). 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 α). 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 α 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 fenofibrato 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 C_{máx} del ácido fenofibrato (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 C_{máx} 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 hipocolesterolemizante

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 (C_{máx}) 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 fenofibrato 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 fenofibrato. 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 fenofibrato y su conjugado glucurónico. En pacientes de edad avanzada, no se modifica el aclaramiento plasmático total aparente de ácido fenofibrato. La semivida de eliminación plasmática del ácido fenofibrato 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 fenofibrato 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 fosfoquinasa (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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); muy raras ($\leq 1/10.000$).

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Diabetsmellitus 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 ($CK \geq 3$ 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 ($CK \geq 5$ 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 ($CK \geq 10$ 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 $AST \geq 3$ 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	Polineuropatía periférica	Muy raras 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	Ictericia, necrosis hepática fulminante	Poco frecuentes Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, reacciones de fotosensibilidad	Erupción cutánea, anomalías del cuero cabelludo/cabello (incluida la alopecia)	Raras Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conjuntivo y de los huesos	Trastornos musculares (por ejemplo, miositis, debilidad muscular)	Rabdomiólisis, que pueden acompañarse de insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, miopatía; miositis, polimiositis. Casos aislados de trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con rotura.	Poco frecuentes Muy raras
Trastornos renales y urinarios	Rabdomiólisis	Micción anormal (como disuria, frecuencia, nicturia)	No se conoce 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 $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², 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 C_{máx} (121 %) en el grupo de pravastatina. En un estudio similar con claritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (110 %) y de la C_{máx} (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.

IDON

Antiemético / Procinético



Bibliografía:

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

Descripcion:

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

Composición:

Cada cápsula contiene de Idon contiene:

Domperidona 10 mg

Excipientes: c.s.

Cada ml (31 gotas) de Idon suspensión oral para gotas contiene:

Domperidona 10 mg

Excipientes c.s.

Cada 100 mL de Idon suspensión oral para gotas contienen:

Domperidona 1 g

Excipientes: c.s.

Cada 5 ml de suspensión (1 cucharadita) de Idon suspensión oral contienen:

Domperidona 5 mg

Excipientes: c.s.

Cada 100 mL de Idon suspensión oral contienen:

Domperidona 100 mg

Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Cápsulas: Envase con 30 y 60 cápsulas

Gotas: Frasco de 15 ml

Suspensión Oral: Envase de 100 ml

Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

MECANISMO DE ACCIÓN:

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

PERFIL FARMACOCINETICO

Absorción:

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

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

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

Distribución:

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

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

Metabolismo:

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

Excreción:

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

Indicaciones:

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

Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

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

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

Contraindicaciones:

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

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

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

Reacciones Adversas:

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

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

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

Uso en trastornos hepáticos:

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

Insuficiencia renal:

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

Embarazo y Lactancia:

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

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

Interacciones:

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

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

Sobredosificación:

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

Tratamiento:

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

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

Almacenaje:

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

indicada en el envase.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

KEVAL

Antimigrañoso



Bibliografía:

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-HT_{1B} vascular y 5-HT_{1D} neuronal, con acción anti-migrañoso.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Eletriptán (como bromhidrato) 40 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 2 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-HT_{1B} vascular y 5-HT_{1D} neuronal. Eletriptán. Además, tiene una elevada afinidad por el receptor 5-HT_{1F}, que puede contribuir a su mecanismo de acción antimigrañoso. Eletriptán tiene una escasa afinidad por los receptores humanos recombinantes 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{1E} 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 T_{max} 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 C_{max} 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 T_{max} 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, vasoespasmos de las arterias coronarias.
- Arritmias significativas o insuficiencia cardíaca.
- 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 $\geq 1\%$ y superior a placebo). Los acontecimientos se categorizan según la frecuencia como frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

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		Bradycardia, 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 cardíacos: isquemia o infarto de miocardio, arteriospasma 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 cardíaca:

KEVAL® no debe administrarse sin una evaluación previa en pacientes con una posible enfermedad cardíaca 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 cardíacos no identifiquen a todos los pacientes que padecen una enfermedad cardíaca y, en casos muy raros, han aparecido alteraciones cardíacas 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".

EFFECTOS 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 pivotaes 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 C_{max} 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 C_{max} (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 t_{1/2} 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 inhibitoras 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 30°C, 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

Antiglaucosomatoso



Bibliografía:

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

Descripción:

Latof contiene latanoprost, un análogo de la Prostaglandina F2 alfa, indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto.

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Latanoprost 0,005 g
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Frasco gotario de 2,5 ml

Propiedades Farmacológicas:

Latanoprost es un análogo de la Prostaglandina F2 alfa indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto. Es un agonista del receptor prostanoide de la Prostaglandina F2 alfa (PG F2 alfa), que se considera reductor de la presión intraocular al aumentar el drenaje del humor acuoso. Puede originar un cambio gradual del color del ojo incrementando la cantidad de pigmento pardo en el iris. Este efecto se produce por el aumento de la melanina en los melanocitos del estroma del iris y es más evidente en los ojos de color mixto.

PG F2 alfa y su éster simple (PG F2 alfa - isopropil éster), son capaces de inducir efectos hipotensores oculares después de una aplicación tópica y han sido evaluados en pacientes con hipertensión intraocular y glaucoma. Las prostaglandinas fenilsustituidas fueron desarrolladas como prodrogas con la finalidad de mejorar su tolerancia.

MECANISMO DE ACCIÓN

Latanoprost disminuye la presión intraocular debido, principalmente, a un aumento del flujo de salida de humor acuoso a nivel uveoescleral. Latanoprost no altera la producción del humor acuoso. Este mecanismo parece aplicarse a otros ésteres PG F2 alfa y es diferente al mecanismo de otros agentes antiglaucosomatosos, lo que posibilita el uso efectivo de Latanoprost en algunas combinaciones.

Estudios realizados en pacientes tratados durante 6 meses una vez al día con Latanoprost experimentaron una reducción de la presión intraocular de 6 a 8 mmHg. Latanoprost una vez al día ha sido por lo menos tan efectivo

como timolol dos veces al día en reducir la presión intraocular. Se ha observado efectos aditivos sobre la presión intraocular con el uso combinado de timolol y Latanoprost en pacientes con glaucoma no controlado.

FARMACOCINÉTICA

Absorción:

Latanoprost se absorbe a través de la córnea, donde el profármaco en forma de éster isopropílico se hidroliza a la forma de ácido, para llegar a ser biológicamente activo. Latanoprost es altamente lipofílico y se hidroliza a ácidos libres que difunden desde la córnea hacia el humor acuoso. Los estudios en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente dos horas después de la administración tópica, observándose una respuesta inicial para el tratamiento del glaucoma en 3 a 4 horas.

Se ha descrito una reducción significativa de la presión intraocular desde las 6 hasta las 24 horas después de la dosis inicial de Latanoprost solución oftálmica, en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma. La respuesta máxima se manifiesta entre las 8 y 12 horas.

Reducciones significativas en la presión intraocular se han observado 20 a 23 horas después de la administración una vez al día de Latanoprost solución oftálmica. La razón de la larga duración del efecto de Latanoprost no está clara, pero puede estar relacionada con su efecto sobre la salida del flujo uveoescleral. Se ha sugerido que la eficacia comparable de Latanoprost aplicado una vez al día versus dos veces al día, podría estar relacionada con el desarrollo de algún grado de tolerancia a nivel de receptor.

Distribución:

El volumen de distribución en humanos es de $0,16 \pm 0,02$ L/Kg. El ácido biológicamente activo de latanoprost puede ser medido en el humor acuoso durante las primeras 4 horas, y en el plasma sólo durante la primera hora después de la administración local.

Los ácidos libres de Latanoprost sirven como sustratos para los sistemas de transporte de prostaglandinas, lo que impide su acumulación en la retina o cerebro.

Metabolismo:

Latanoprost es hidrolizado por las 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 ω -oxidación de ácidos grasos.

Excreción:

La eliminación del ácido de latanoprost a partir de plasma humano es rápida ($t_{1/2} = 17$ min) después de la administración tanto por vía intravenosa como por aplicación tópica. El clearance total es de aproximadamente 7 mL/min /Kg.

Después de la ω -oxidación hepática, los metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. Aproximadamente 88% y 98% de la dosis administrada se recupera en la orina tras la administración tópica y por vía intravenosa, respectivamente.

Indicaciones:

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular en pacientes que presentan intolerancia a otros fármacos que disminuyen la presión intraocular.

Posología y Administración:

Dosis : Según prescripción médica

Vía : Ocular

Forma farmacéutica : Solución Oftálmica

Dosis usual en adultos:

Administrar 1 gota de solución oftálmica al día en cada ojo afectado, de preferencia durante las primeras horas de la noche.

En caso de usarse más de un medicamento oftálmico tópico, éstos deberán aplicarse con un lapso de por lo

menos 5 minutos entre ellos.

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a los derivados de las prostaglandinas. No administrar a pacientes con hipersensibilidad al cloruro de benzalconio o a cualquier otro ingrediente de la fórmula.

Carcinogenesis:

Latanoprost no fue mutagénico en bacterias, en el linfoma de ratón o en ensayos de micronúcleos de ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas in vitro con linfocitos humanos.

Latanoprost no fue carcinogénico en ratones o ratas cuando se administró por sonda oral a dosis de hasta 170 mg/Kg/día (aproximadamente 2.800 veces la dosis recomendada máxima en humanos) durante un máximo de 20 - 24 meses.

No se ha encontrado ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios con animales, tras la administración de latanoprost.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas oculares reportadas con una incidencia entre un 5 y un 15% fueron: visión borrosa, ardor, hiperemia conjuntival, sensación de cuerpo extraño, prurito, aumento de la pigmentación del iris y queratitis punctata.

Otros eventos adversos reportados con una incidencia entre el 1% y el 4% son: ojo seco, dolor ocular, lagrimeo excesivo, formación de costras palpebrales, malestar, dolor o edema palpebral, eritema, y fotofobia.

Las reacciones adversas, que se presentan en menos del 1% de los pacientes son: conjuntivitis y diplopía.

Reacciones adversas consideradas muy raras son: embolia arterial de la retina, desprendimiento de retina y hemorragia vítrea en retinopatía diabética.

A nivel sistémico, las reacciones adversas reportadas más comúnmente son: infección del tracto respiratorio superior/resfriado o gripe, (4%). Dolor en el pecho/angina de pecho/ dolor de espalda y reacción alérgica en la piel (1 a 2%).

También se ha reportado asma y exacerbación del asma, disnea, edema corneal y erosiones, queratitis por herpes, necrólisis epidérmica tóxica.

Precauciones y Advertencias:

Se ha informado de casos en los que latanoprost solución oftálmica ha causado pigmentación de tejidos. Los cambios reportados con mayor frecuencia han sido el incremento en la pigmentación del iris, tejidos periorbitarios (párpados) y pestañas. Se espera que la pigmentación aumente en relación al tiempo de administración de latanoprost.

Después de la interrupción del tratamiento con latanoprost, la pigmentación del iris probablemente no revierta, en tanto la pigmentación del tejido periorbitario y los cambios en las pestañas suelen ser reversibles. Los pacientes que reciben tratamiento con latanoprost deben ser informados de la posibilidad del aumento de la pigmentación. Los efectos del aumento de la pigmentación más allá de 5 años no se conocen.

Latanoprost puede alterar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado aumentando la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas o pelos. Estos cambios son generalmente reversibles al suspender el

tratamiento.

Latanoprost se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de inflamación intraocular (iritis/uveítis) y no debe utilizarse en pacientes con inflamación intraocular activa. Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular quístico durante el tratamiento con latanoprost. Estos informes han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con desgarramiento en la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular. Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes que no tienen una cápsula posterior intacta o que poseen factores de riesgo de edema macular.

No hay experiencia en el uso de latanoprost en glaucoma inflamatorio, neovascular, de ángulo estrecho o congénito y la experiencia es limitada en el glaucoma de ángulo abierto con pseudofaquia y en el glaucoma pigmentario.

La combinación de dos o más prostaglandinas o análogos de prostaglandinas, incluido latanoprost, no es recomendable. Se ha visto que la administración de estos productos más de una vez al día podría disminuir la presión intraocular o causar una paradójica elevación de la PIO.

Administrar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, o con glaucoma neovascular.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso geriátrico: No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre las personas de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

Los lentes de contacto se deben retirar antes de la administración de latanoprost y pueden volver a colocarse 15 minutos después de la administración.

Los pacientes también deben ser advertidos de que si desarrollan una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, o bien van a someterse a una cirugía ocular, inmediatamente deben buscar el consejo de su médico sobre la continuidad del tratamiento.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos u otros) con dosis muy superiores a las máximas recomendadas en humanos; sin embargo no hay estudios controlados en mujeres. Por esa razón, latanoprost puede ser administrado en mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia: Se desconoce si este fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando latanoprost necesita ser administrado a una mujer que está amamantando o planea hacerlo, e informar a la paciente.

Interacciones:

La administración concomitante de pilocarpina junto con latanoprost reduce la efectividad terapéutica de este último. Estudios in vitro han demostrado que el uso combinado de latanoprost con gotas para los ojos que contienen timerosal provoca la precipitación de latanoprost en el ojo.

Medicamentos con acción hipotensora ocular (timolol, adrenalina y acetazolamida) pueden potenciar el efecto de Latanoprost.

Se debe esperar por lo menos 5 minutos entre las aplicaciones de dos diferentes gotas oftálmicas.

Sobredosificación:

Aparte de la irritación ocular, la hiperemia conjuntival o epiescleral, los efectos de una sobredosis de latanoprost administrado por vía ocular no se conocen. La administración intravenosa de altas dosis de latanoprost en monos se ha asociado con broncoconstricción transitoria, sin embargo, en 11 pacientes con asma bronquial tratados con latanoprost, no hubo broncoconstricción inducida. La perfusión intravenosa de hasta 3 mg/Kg en voluntarios sanos produce concentraciones plasmáticas 200 veces mayor que durante el tratamiento clínico, y no se observaron reacciones adversas. Dosis intravenosas de 5,5 a 10 mg/Kg causó dolor abdominal, mareo, fatiga, sofocos, náuseas y sudoración.

En caso de ocurrir una sobredosis con latanoprost solución oftálmica estéril, el tratamiento debe ser sintomático.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

No recomiende este medicamento a otra persona

LATOF SP

Antiglaucomatoso



Bibliografía:

1) Ficha técnica producto LATANOPROST solución oftálmica, publicado por la AEMPS, con fecha, diciembre del 2016.

Descripción:

Latof SP contiene latanoprost, un análogo de la Prostaglandina F2 alfa, indicado para reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular en pacientes que presenten intolerancia a otros fármacos que disminuyen la presión intraocular. Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes pediátricos con presión intraocular elevada y glaucoma pediátrico.

Composición:

Latof SP no contiene preservantes.

Cada 1 mL (32 gotas) de solución oftálmica estéril de LATOF SP contiene:

Latanoprost: 0,05 mg

Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril de LATOF SP contiene:

Latanoprost: 0,005 g

Excipientes: cloruro de sodio, bifosfato de sodio anhidro, fosfato bisódico anhidro, aceite de ricino, hipromelosa 2910, agua purificada c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario de 2,5 ml

Propiedades Farmacológicas:

Latanoprost, es un análogo de la prostaglandina F2, agonista selectivo del receptor prostanoide FP, que reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso. La reducción de la presión intraocular en seres humanos comienza alrededor de las tres o cuatro horas después de la administración y el efecto máximo se alcanza entre las ocho y las doce horas. La disminución de la presión se mantiene durante al menos 24 horas.

Estudios indican que el principal mecanismo de acción consiste en un aumento del drenaje uveoescleral, aunque se ha observado que en el hombre existe un cierto aumento en la facilidad de salida (disminución de la resistencia a la salida).

Se ha demostrado que latanoprost es eficaz en monoterapia y cuando se administra en combinación con antagonistas beta-adrenérgicos (timolol). Estudios a corto plazo (1 ó 2 semanas) sugieren que el efecto de latanoprost es aditivo en combinación con agonistas adrenérgicos (dipivalil epinefrina), inhibidores de la anhidrasa carbónica orales (acetazolamida) y al menos parcialmente aditivo con agonistas colinérgicos (pilocarpina).

Latanoprost no ejerce un efecto significativo sobre la producción de humor acuoso. No se ha observado que latanoprost ejerza algún efecto sobre la barrera hemato-acuosa.

No se ha observado que la administración de latanoprost a dosis clínicas tenga efectos farmacológicos significativos sobre los sistemas cardiovascular o respiratorio.

Población pediátrica:

La eficacia de latanoprost en pacientes pediátricos menores de 18 años fue demostrada en un estudio clínico de 12 semanas de duración, doble ciego, donde se comparó latanoprost con timolol en 107 pacientes con diagnóstico de hipertensión ocular y glaucoma pediátrico (requisito para neonatos: haber superado como mínimo 36 semanas de gestación).

Los pacientes recibieron una vez al día latanoprost 0,005% o dos veces al día timolol 0,5% (u opcionalmente 0,25% en el caso de individuos menores de 3 años de edad). La variable principal de eficacia fue la reducción media en la presión intraocular (PIO), desde el inicio hasta el término del estudio. Las reducciones medias de la PIO en los grupos de latanoprost y timolol fueron similares. En todos los grupos de edad estudiados (de 0 a menores de 3 años, de 3 a menores de 12 años y de 12 a 18 años de edad), la reducción media de la PIO en el grupo de latanoprost fue similar a la del grupo de timolol, en la semana 12. Sin embargo, los datos de eficacia en el grupo de edad de 0 a menores de 3 años de edad, se basaron en sólo 13 pacientes tratados con latanoprost y no se observó una eficacia relevante en los 4 pacientes que representaban el grupo de edad de 0 a menores de 1 año de edad en el estudio. No hay datos disponibles para prematuros (nacidos antes de las 36 semanas de gestación).

Las reducciones de la PIO entre individuos en el subgrupo de glaucoma congénito/infantil primario (GCP) fueron similares entre el grupo de latanoprost y el grupo de timolol. El subgrupo no-GCP (p.ej., glaucoma juvenil de ángulo abierto, glaucoma afáquico) mostró unos resultados similares a los del subgrupo con GCP. El efecto sobre la PIO se observó tras la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo del periodo de 12 semanas del estudio, como en los adultos.

Propiedades farmacocinéticas:

Latanoprost es un profármaco en forma de éster isopropílico, inactivo por sí mismo, pero que después de su hidrólisis al ácido de latanoprost, se transforma en una molécula biológicamente activa.

El profármaco se absorbe bien a través de la córnea y todo el fármaco que llega al humor acuoso se hidroliza durante su paso a través de la córnea.

Estudios realizados en seres humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente a las dos horas de la administración tópica. Después de la administración tópica en monos, latanoprost se distribuye fundamentalmente por el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados. Al segmento posterior llegan cantidades mínimas del fármaco.

En el ojo no se produce prácticamente ningún metabolismo del ácido de latanoprost. El metabolismo principal tiene lugar en el hígado. La semivida plasmática es de 17 minutos en humanos. Estudios en animales indican que los principales metabolitos, 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor, ejercen actividad biológica nula o débil, y su excreción tiene lugar fundamentalmente en la orina.

Población pediátrica:

En un estudio abierto de farmacocinética de concentraciones plasmáticas del ácido de latanoprost en 22 pacientes adultos y 25 pacientes pediátricos (desde el nacimiento a menores de 18 años de edad) con hipertensión ocular y glaucoma. Todos los grupos de edad fueron tratados con latanoprost 0,005%, una gota diaria en cada ojo durante un mínimo de 2 semanas. La exposición sistémica al ácido de latanoprost fue aproximadamente 2 veces superior en niños de 3 a menores de 12 años de edad y 6 veces superior en niños menores de 3 años de edad en comparación con los adultos, aunque se mantuvo un amplio margen de seguridad para los efectos adversos sistémicos. El tiempo medio en alcanzar la concentración plasmática máxima fue de 5 minutos tras la aplicación de la dosis en todos los rangos de edad. La semivida de eliminación

plasmática media fue corta (inferior a 20 minutos), similar en pacientes pediátricos y adultos, no dando lugar a que el ácido de latanoprost se acumulara en la circulación sistémica bajo las condiciones del estado estacionario.

Indicaciones:

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular en pacientes que presenten intolerancia a otros fármacos que disminuyen la presión intraocular.
Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes pediátricos con presión intraocular elevada y glaucoma pediátrico.

Posología y Administración:

Dosis: Según prescripción médica.

Uso: Ocular.

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica.

Dosis usual en adultos (incluidos ancianos):

La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el (los) ojo(s) afectado(s) una vez al día. El efecto óptimo se obtiene si LATOF SP se administra por la noche.

La dosificación de LATOF SP no debe exceder de una vez al día, ya que, se ha demostrado que una administración más frecuente reduce el efecto de disminución de la presión intraocular.

Si se olvida administrar una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual.

Al igual que ocurre con cualquier otro colirio, se recomienda comprimir el saco lagrimal a la altura del canto medial (oclusión puntal) durante un minuto, con el fin de reducir una posible absorción sistémica. Esto debe realizarse inmediatamente después de la instilación de cada gota.

Las lentes de contacto se deben retirar antes de instilar las gotas y pueden volver a colocarse después de transcurridos 15 minutos.

En el caso de estar utilizando más de un medicamento oftálmico tópico, estos medicamentos deberán administrarse con un intervalo de al menos cinco minutos.

Población pediátrica:

LATOF SP puede utilizar en pacientes pediátricos con la misma posología que en adultos. No hay datos disponibles para prematuros (nacidos antes de las 36 semanas de gestación). Los datos del grupo de menores de 1 año de edad son muy limitados.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a los derivados de las prostaglandinas o a alguno de los excipientes de la fórmula.

Carcinogenesis:

La toxicidad ocular y sistémica de latanoprost se ha estudiado en varias especies animales. En términos generales, latanoprost se tolera bien, con un margen de seguridad entre la dosis clínica ocular y la toxicidad sistémica de al menos 1.000 veces. Se ha observado que dosis elevadas de latanoprost, aproximadamente 100 veces la dosis clínica/kg de peso corporal, administradas por vía intravenosa en monos no anestesiados, producían un aumento de la frecuencia respiratoria, lo que probablemente refleja una broncoconstricción de corta

duración. En estudios animales, no se ha observado que latanoprost tenga propiedades sensibilizantes. En los ojos de conejos y de monos, no se han podido detectar efectos tóxicos con dosis de hasta 100 microgramos/ ojo/día como máximo (dosis clínica, aproximadamente 1,5 microgramos/ ojo/día). En monos, sin embargo, se ha observado que latanoprost induce un aumento de la pigmentación del iris. El mecanismo del aumento de la pigmentación parece ser por la estimulación de la producción de melanina en los melanocitos del iris, sin que se observen cambios proliferativos. El cambio del color del iris puede ser permanente.

Estudios de toxicidad ocular crónica han demostrado que la administración de 6 microgramos/ ojo/día de latanoprost también produce un aumento de la hendidura palpebral. Este efecto es reversible y se produce con dosis superiores a las dosis clínicas. Este efecto no se ha observado en humanos.

Latanoprost ha dado un resultado negativo en los ensayos de mutación inversa en bacterias, de mutación genética en el linfoma murino y de micronúcleos en ratones. Se observaron aberraciones cromosómicas en los estudios in vitro con linfocitos humanos. Se han reportado efectos similares con la prostaglandina F₂ (natural), lo que indica que es un efecto propio de esta clase de compuestos.

Estudios de mutagenicidad adicionales sobre la síntesis de ADN no programada in vitro/in vivo en ratas fueron negativos e indicaron que latanoprost no posee potencial mutagénico.

Los estudios de carcinogenicidad en ratones y en ratas fueron negativos.

En estudios en animales no se ha observado que latanoprost afecte la fertilidad masculina o femenina. En estudios en ratas no se observó embriotoxicidad a dosis intravenosas (5, 50 y 250 microgramos/kg/día) de latanoprost. Sin embargo, latanoprost indujo efectos embriocetales en conejos tratados con dosis iguales o superiores a 5 microgramos/kg/día.

La dosis de 5 microgramos/kg/día (aproximadamente 100 veces la dosis clínica) causó toxicidad embrifetal significativa caracterizada por un aumento en la incidencia de resorciones tardías y de abortos, así como por una reducción en el peso fetal.

No se ha observado potencial teratogénico.

Reacciones Adversas:

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En un estudio abierto sobre la seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris. Otras reacciones adversas oculares son, por lo general, transitorias y ocurren con la administración de la dosis.

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Infecciones e infestaciones:

Raras: Queratitis herpética*.

- Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: Cefalea*, mareo*.

- Trastornos oculares:

Muy frecuentes: Aumento de la pigmentación del iris; hiperemia conjuntival de leve a moderada; irritación ocular (escozor, sensación de arenilla, prurito, dolor y sensación de cuerpo extraño); cambios en las pestañas y el vello del párpado (incremento de la longitud, grosor, pigmentación y de la cantidad).

Frecuentes: Erosiones epiteliales puntiformes transitorias, queratitis puntiforme, generalmente asintomáticas; blefaritis; dolor ocular, fotofobia; conjuntivitis*.

Poco frecuentes: Edema palpebral; ojo seco; queratitis; visión borrosa; edema macular incluyendo edema macular quístico*; uveítis*.

Raras: Edema corneal*; erosión corneal; edema periorbitario; triquiasis*; distiquiasis; quiste del iris*; reacción cutánea localizada en los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados; pseudopenfigoide de la conjuntiva ocular*.

Muy raras: Cambios periorbitales y en los párpados que ocasionan una mayor profundidad del surco del párpado.

- Trastornos cardíacos:

Poco frecuente: Angina; palpitaciones*.

Muy raras: Angina inestable

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuente: Asma*; disnea*.

Raras: Asma, exacerbación de asma.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: Erupción.

Raras: Reacción localizada en la piel de los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuencia no conocida: Mialgia*, artralgia*.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuente: Dolor torácico*.

Muy raras: Dolor torácico.

*RAM identificada en la experiencia postcomercialización.

Población pediátrica:

En dos estudios a corto plazo (≤ 12 semanas), con 93 pacientes pediátricos, el perfil de seguridad fue similar al de los adultos y no se identificaron nuevos acontecimientos adversos. Los perfiles de seguridad a corto plazo en los diferentes subgrupos pediátricos también fueron similares. Los acontecimientos adversos que se observaron con mayor frecuencia en la población pediátrica en comparación con los adultos fueron: nasofaringitis y pirexia.

Precauciones y Advertencias:

Latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. Antes de comenzar el tratamiento debe informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color del ojo. El tratamiento unilateral puede dar lugar a una heterocromía permanente.

Este cambio en el color de los ojos se ha observado fundamentalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, azul-marrón, gris-marrón, amarillo-marrón y verde-marrón. Se ha observado que el inicio del cambio tiene lugar normalmente durante los ocho primeros meses de tratamiento, raramente durante el segundo o tercer año, y no se ha observado más allá del cuarto año de tratamiento. La velocidad de progresión de la pigmentación del iris disminuye con el tiempo y se estabiliza a los cinco años. No se han evaluado los efectos del incremento de la pigmentación más allá de los cinco años.

El cambio de color del iris es muy ligero en la mayoría de los casos y con frecuencia no se observa clínicamente. Este cambio no se ha observado en los pacientes que presentan un color de ojos homogéneamente azul. En los pacientes que poseen un color de ojos homogéneamente gris, verde o marrón este cambio se ha observado raramente.

El cambio en el color de los ojos se debe a un aumento del contenido de melanina en los melanocitos del estroma del iris y no a un aumento en el número de melanocitos.

Una vez interrumpido el tratamiento, no se ha observado un incremento posterior de la pigmentación marrón del iris. Hasta la fecha, este cambio no se ha asociado con ningún síntoma ni alteración patológica.

Los nevus y las pecas del iris no se han visto afectados por el tratamiento. No se ha observado una acumulación de pigmento en la malla trabecular, ni en ninguna otra parte de la cámara anterior.

En base a la experiencia clínica obtenida durante 5 años, no se ha demostrado que el incremento de la pigmentación del iris produzca alguna secuela clínica negativa, por lo que el tratamiento con latanoprost puede continuar en el caso de que siga produciéndose una pigmentación del iris. No obstante, los pacientes deben ser monitorizados regularmente y si la situación clínica así lo aconseja, deberá interrumpirse el tratamiento con latanoprost.

Existe una experiencia limitada relativa al uso de latanoprost en los casos de glaucoma de ángulo cerrado crónico, glaucoma de ángulo abierto en pacientes pseudofáquicos y de glaucoma pigmentario. No existe experiencia sobre la utilización de latanoprost en glaucoma inflamatorio y neovascular, en condiciones de inflamación ocular o en glaucoma congénito. Latanoprost ejerce muy poco o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia en los casos de ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado. Por consiguiente, en

estos casos se recomienda utilizar latanoprost con precaución.

Existen datos limitados sobre la utilización de latanoprost durante el periodo peri-operatorio de la cirugía de cataratas. Latanoprost debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética y debe evitarse su utilización en casos de queratitis activa por herpes simple y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con análogos de prostaglandinas.

Se han notificado casos de edema macular principalmente en pacientes afáquicos, pseudofáquicos con rotura de cápsula posterior, con lentes intraoculares de cámara anterior o en pacientes con factores de riesgo conocidos para desarrollar edema macular cistoide (tales como retinopatía diabética y oclusión venosa retiniana). Por tal razón, latanoprost debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

En pacientes con factores de riesgo conocido (predisposición a iritis y uveítis), latanoprost debe utilizarse con precaución.

La experiencia en pacientes con asma es limitada, pero en la experiencia post-comercialización se han notificado casos de exacerbación de asma y/o disnea. Por lo tanto, los pacientes asmáticos deben ser tratados con precaución.

Se ha observado una decoloración de la piel periorbitaria (la mayor parte de las notificaciones fue en pacientes japoneses). La experiencia disponible hasta la fecha muestra que la decoloración de la piel periorbitaria no es permanente, revirtiéndose en algunos casos en los que se mantuvo el tratamiento con latanoprost.

Latanoprost puede producir cambios graduales en las pestañas y el vello del párpado del ojo tratado y zonas circundantes; estos cambios incluyen el incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad de pestañas o del vello palpebral, así como crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles una vez que se interrumpe el tratamiento.

Población pediátrica:

Los datos de eficacia y seguridad del grupo de menores de 1 año de edad (4 pacientes) son muy limitados. No hay datos disponibles para prematuros (nacidos antes de las 36 semanas de gestación).

En niños desde los 0 hasta los 3 años de edad que padecen principalmente GCP (Glaucoma Congénito Primario), la cirugía (p.ej., trabeculotomía/goniotomía) se sigue manteniendo como la primera línea de tratamiento.

No se ha establecido la seguridad a largo plazo en niños.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Como ocurre con otros colirios, la instilación de gotas oftálmicas puede producir una visión borrosa transitoria. Hasta que esto se haya resuelto, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso en mujeres embarazadas. Este medicamento presenta efectos farmacológicos potencialmente peligrosos que pueden afectar al desarrollo del embarazo, feto o neonato. Por lo tanto, LATOF SP no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia: LATOF SP y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que no debe administrarse en mujeres en periodo de lactancia, o bien la lactancia debe ser interrumpida.

Fertilidad: En estudios en animales no se ha observado que latanoprost tenga algún efecto sobre la fertilidad en machos y hembras.

Interacciones:

No se dispone de datos definitivos sobre la interacción del medicamento.

Se han notificado elevaciones paradójicas de la presión intraocular tras la administración oftálmica concomitante de dos análogos de prostaglandinas. Por ello, no se recomienda el uso de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas.

Población pediátrica:

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Sobredosificación:

Aparte de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares debido a una sobredosis con latanoprost.

Más del 90% se metaboliza por efecto de primer paso a través del hígado. La perfusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos no produjo síntomas, pero una dosis de 5,5-10 microgramos/kg causó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofocos y sudoración. En monos, el latanoprost se ha administrado por perfusión intravenosa a dosis de 500 microgramos/kg como máximo, sin producir efectos importantes sobre el sistema cardiovascular.

La administración intravenosa de latanoprost a monos, se ha asociado con la aparición de broncoconstricción transitoria. Sin embargo, en pacientes con asma bronquial moderada que recibieron una dosis de latanoprost tópico siete veces superior a la dosis clínica de latanoprost, no se indujo broncoconstricción.

En caso de sobredosis con LATOF SP, el tratamiento debe ser sintomático.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

No recomiende este medicamento a otra persona

LATOF-T

Antiglaucomatoso



Bibliografía:

1. Drugdex evaluations monographs, Micromedex, Latanoprost / timolol.
2. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2009, Selected Revisions January 2009. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814; TIMOLOL OPHTHALMIC.
3. Monografía producto original, timolol de uso oftálmico, publicado por la FDA con fecha: 24 de junio del 2006.
4. Monografía producto original, latanoprost, publicado por la FDA con fecha: 20 de diciembre del 2002.

Descripción:

LATOF-T es una asociación de timolol y latanoprost para el tratamiento del glaucoma. Timolol es un beta-bloqueador adrenérgico no selectivo. Por otra parte Latanoprost es un análogo de la Prostaglandina F2 alfa.

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Latanoprost: 0,005 g
Timolol (Como maleato): 0,5 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario de 2,5 ml

Propiedades Farmacológicas:

Timolol y latanoprost están disponibles en una asociación oftálmica para el tratamiento del glaucoma. Timolol es un beta-bloqueador adrenérgico no selectivo sin propiedades de estabilizador de membrana, y sin actividad simpaticomimética intrínseca. Por otra parte Latanoprost es un análogo de la Prostaglandina F2 alfa indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto. Es un agonista del receptor prostanoide de la Prostaglandina F2 alfa (PG F2 alfa), que se considera reductor de la presión intraocular al aumentar el drenaje del humor acuoso. Puede originar un cambio gradual del color del ojo incrementando la cantidad de pigmento pardo en el iris. Este efecto se produce por el aumento de la melanina en los melanocitos del estroma del iris y es más evidente en los ojos de color mixto.

Los diferentes mecanismos de acción de estos agentes proporcionan la justificación de su uso combinado en el tratamiento del glaucoma e hipertensión ocular. Al parecer, timolol reduce la presión intraocular mediante la inhibición de la producción de humor acuoso, junto con un ligero aumento en el drenaje de humor acuoso, sin afectar la capacidad de adaptación o el tamaño de la pupila. Por otra parte, latanoprost produce la reducción de

la presión intraocular aumentando el drenaje uveoescleral.

Dado que ambos agentes, timolol y latanoprost, administrados por vía oftálmica, poseen eficacia demostrada en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y en la hipertensión ocular; estudios comparativos en pacientes, con estas patologías, han indicado que latanoprost es al menos tan eficaz como el timolol en el control del glaucoma y de la hipertensión ocular. El uso combinado de estos agentes ha producido efectos aditivo-reductores sobre la presión intraocular.

Prostaglandina (PG) F2 alfa y su éster simple (PG F2 alfa - isopropil éster), son capaces de inducir efectos hipotensores oculares después de una aplicación tópica y han sido evaluados en pacientes con hipertensión intraocular y glaucoma.

Las prostaglandinas fenilsustituidas fueron desarrolladas como prodrogas con la finalidad de mejorar su tolerancia.

Por otra parte, timolol es capaz de reducir la presión intraocular elevada (PIO) tanto en pacientes con glaucoma como en pacientes normotensos ocularmente. Timolol ha demostrado ser aproximadamente ocho veces más potente que el clorhidrato de propranolol cuando se administra de manera sistémica, así como ha demostrado poseer un gran margen de seguridad cuando se administra por diferentes vías.

Timolol disminuye la PIO en voluntarios sanos sin afectar el tamaño, la capacidad adaptación de la pupila, la agudeza visual y la presión sanguínea. De los alfa bloqueadores que han sido estudiados, timolol parece ser el que posee mayores efectos hipotensores oculares.

MECANISMO DE ACCIÓN

Latanoprost disminuye la presión intraocular debido, principalmente, a un aumento del flujo de salida de humor acuoso a nivel uveoescleral. Latanoprost no altera la producción del humor acuoso. Este mecanismo parece aplicarse a otros ésteres PG F2 y es diferente al mecanismo de otros agentes antiglaucomatosos, lo que posibilita el uso efectivo de latanoprost en algunas combinaciones.

Timolol es un bloqueador beta adrenérgico que compete con las catecolaminas para ocupar los sitios de unión del receptor beta simpático. Bloquea receptores beta1 y beta2, por lo tanto, no es cardiosselectivo; timolol no posee actividad simpaticomimética intrínseca ni efecto anestésico local o estabilizante de membranas. El mecanismo exacto por el cual los β -bloqueadores, como timolol, reducen la PIO no está claramente establecido. Estudios de fluorofotometría sugieren que la reducción en la producción de humor acuoso es el efecto predominante. Timolol parece causar poco efecto sobre la salida del humor acuoso.

FARMACOCINÉTICA

Latanoprost

Absorción:

Latanoprost se absorbe a través de la córnea, donde el profármaco en forma de éster isopropílico se hidroliza a la forma de ácido para llegar a ser biológicamente activo. Latanoprost es altamente lipofílico y se hidroliza a ácidos libres que difunden desde la córnea hacia el humor acuoso. Los estudios en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente dos horas después de la administración tópica, observándose una respuesta inicial para el tratamiento del glaucoma en 3 a 4 horas.

Se ha descrito una reducción significativa en la presión intraocular desde las 6 hasta las 24 horas después de la dosis inicial de Latanoprost solución oftálmica en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma. La respuesta máxima se manifiesta entre las 8 y 12 horas.

Reducciones significativas en la presión intraocular, se han observado 20 a 23 horas después de la administración una vez al día de Latanoprost solución oftálmica. La razón de la larga duración del efecto de latanoprost no está clara, pero puede estar relacionada con su efecto sobre la salida del flujo uveoescleral. Se ha sugerido que la eficacia comparable de latanoprost una vez al día versus dos veces al día puede estar basada en el desarrollo de algún grado de tolerancia a nivel de receptor.

Distribución

El volumen de distribución en humanos es de $0,16 \pm 0,02$ L/Kg. El ácido biológicamente activo de latanoprost puede ser medido en el humor acuoso durante las primeras 4 horas, y en el plasma sólo durante la primera hora después de la administración local. Los ácidos libres de Latanoprost sirven como sustratos para los sistemas de transporte de prostaglandinas, lo que impide su acumulación en la retina o cerebro.

Metabolismo

Latanoprost es hidrolizado por las esterasas en la córnea, convirtiéndolo en un ácido biológicamente activo. El ácido activo de latanoprost alcanza la circulación sistémica y es principalmente metabolizado por el hígado hasta el 1,2-dinor y 1,2,3,4- tetranor metabolitos a través de β -oxidación de ácidos grasos.

Excreción

La eliminación del ácido de latanoprost a partir de plasma humano es rápida ($t_{1/2} = 17$ min) después de la administración tanto por vía intravenosa como por aplicación tópica. El clearance total es de aproximadamente 7 mL/min /Kg.

Después de la β -oxidación hepática, los metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. Aproximadamente 88% y 98% de la dosis administrada se recupera en la orina tras la administración tópica y por vía intravenosa, respectivamente.

Timolol

Absorción

El grado de absorción sistémica de timolol tras la aplicación oftálmica no ha sido completamente establecido; sin embargo, la absorción puede efectivamente ocurrir, lo que se corrobora debido a los efectos adversos sistémicos descritos después de la administración oftálmica de la droga. Tras la administración tópica de solución de timolol 0,5% dos veces al día, las concentraciones plasmáticas máximas se encontraron entre los 0,46 y 0,35 ng/mL. En las personas que reciben timolol 0,5% una vez al día, las concentraciones máximas promedio son de 0,28 ng/mL. Tras la aplicación tópica en el ojo de una solución de timolol 0,5% la reducción de la PIO generalmente ocurre dentro de 15-30 minutos, alcanza el efecto máximo en 1 a 5 horas y persiste por alrededor de 24 horas.

Indicaciones:

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.

Posología y Administración:

Dosis : Según prescripción médica.

Vía : Ocular

Forma farmacéutica : Solución Oftálmica

Dosis usual en adultos:

Administrar 1 gota de solución oftálmica al día en cada ojo afectado, de preferencia durante las primeras horas de la noche.

En caso de usarse más de un medicamento oftálmico tópico, éstos deberán aplicarse con un lapso de por lo menos 5 minutos entre ellos.

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida a latanoprost, timolol o a los derivados de las prostaglandinas o a algún otro beta-bloqueador. No administrar a pacientes con hipersensibilidad al cloruro de benzalconio o a cualquier otro ingrediente de la fórmula.

No administrar a pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no administrar a pacientes con manifiesta insuficiencia cardíaca, bradicardia sinusal grave, shock cardiogénico, o bloqueo AV de segundo o tercer grado: la administración de timolol podría producir una exacerbación de cualquiera de estas patologías.

Carcinogenesis:

Latanoprost no fue mutagénico en bacterias, en el linfoma de ratón o en ensayos de micronúcleos de ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas in vitro con linfocitos humanos.

Latanoprost no fue carcinogénico en ratones o ratas cuando se administró por sonda oral a dosis de hasta 170 mg/Kg/día (aproximadamente 2.800 veces la dosis recomendada máxima en humanos) durante un máximo de 20 - 24 meses.

No se ha encontrado ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios con animales, tras la administración de latanoprost.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más comúnmente reportados tras la administración de la asociación oftálmica de latanoprost/timolol fueron: ardor (11% de los pacientes) y hiperemia conjuntival (9%). Mientras que el prurito local, la sensación de ojo seco y el excesivo lagrimeo sólo se observaron ocasionalmente. No hubo cambios significativos en la córnea, la cámara anterior, el iris, el cristalino, o en el segmento posterior durante el tratamiento.

En un estudio que incluyó pacientes con glaucoma, tratados con la combinación latanoprost/timolol en un régimen de una vez al día (latanoprost 0.005%/timolol al 0,5%) no se informaron efectos adversos sistémicos significativos.

Se ha informado pigmentación del iris en un 16 – 20% de todos los pacientes tratados con latanoprost. Esta pigmentación es más común en pacientes con color de ojos mixtos azul/pardo, verde/pardo o amarillo/pardo. Además se ha observado oscurecimiento, enrojecimiento y alargamiento de las pestañas en un 37,4% de los pacientes tratados con latanoprost.

Se ha informado la sensación de cuerpo extraño y visión borrosa durante la administración, irritación local (que no impide que se siga aplicando), blefaritis, conjuntivitis, trastornos corneales, dolor ocular.

Se ha reportado bradicardia. En personas asmáticas puede producir broncoespasmo.

Otras manifestaciones reportadas son: cefalea, rash, dolor de espalda, de las articulaciones y musculares, erosiones dérmicas, uveítis. Para Latanoprost se ha reportado casos de oscurecimiento de la piel palpebral.

Precauciones y Advertencias:

Como ocurre con muchos medicamentos oftálmicos tras la aplicación tópica, este medicamento se absorbe a nivel sistémico. Las mismas reacciones adversas encontradas con la administración sistémica de beta-bloqueadores pueden ocurrir con la administración oftálmica, incluyendo reacciones respiratorias y cardíacas graves e incluso el fallecimiento debido a broncoespasmo en pacientes con asma o con insuficiencia cardíaca.

Se ha informado de casos en los que latanoprost solución oftálmica estéril ha causado pigmentación de tejidos. Los cambios reportados con mayor frecuencia han sido el incremento en la pigmentación del iris, tejidos periorbitarios (párpados) y pestañas. Se espera que la pigmentación aumente en relación al tiempo de administración de latanoprost.

Después de la interrupción del tratamiento con latanoprost, la pigmentación del iris probablemente no revierta, en tanto la pigmentación del tejido periorbitario y los cambios en las pestañas suelen ser reversibles. Los pacientes que reciben tratamiento con latanoprost deben ser informados de la posibilidad del aumento de la pigmentación. Los efectos del aumento de la pigmentación más allá de 5 años no se conocen.

Latanoprost puede alterar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado aumentando la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas o pelos. Estos cambios son generalmente reversibles al suspender el tratamiento.

Latanoprost se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de inflamación intraocular (iritis/uveítis) y no debe utilizarse en pacientes con inflamación intraocular activa. Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular quístico durante el tratamiento con latanoprost. Estos informes han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con desgarramiento en la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular. Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes que no tienen una cápsula posterior intacta o que poseen factores de riesgo de edema macular.

La combinación de dos o más prostaglandinas o análogos de prostaglandinas, incluido latanoprost, no es recomendable. Se ha visto que la administración de estos productos más de una vez al día podría disminuir la presión intraocular o causar una paradójica elevación de la PIO. Tampoco se recomienda la administración de 2 betabloqueadores locales.

Administrar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, o con glaucoma neovascular.

No hay evidencia en el uso de Latanoprost en glaucoma inflamatorio, neovascular, de ángulo estrecho congénito, y la experiencia es limitada en el glaucoma de ángulo abierto con seudofaquia y en el glaucoma pigmentario.

Debido a los potenciales efectos de los medicamentos bloqueadores beta-adrenérgicos sobre la presión arterial y el pulso, estos agentes deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si surgen signos o síntomas que sugieran una reducción del flujo sanguíneo cerebral tras el inicio de la terapia con timolol, se debe considerar una terapia alternativa.

Desprendimiento de la coroides después de procedimientos de filtración, ha sido reportado con la administración de reductores de la producción de humor acuoso (por ejemplo, timolol).

Pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas severas a una variedad de alérgenos pueden ser más proclives a repetir reacciones alérgicas a estos alérgenos, cuando se encuentran en tratamiento con beta-bloqueadores.

Se ha informado que los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden potenciar la debilidad muscular consistente en ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada). Timolol rara vez ha reportado aumentar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.

Las lentes de contacto deben retirarse antes de la administración de este medicamento y pueden volver a colocarse 15 minutos después.

Tapar inmediatamente el colirio después de su uso y evitar el contacto directo de la punta del gotario con las estructuras del ojo. Se ha notificado la existencia de casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de múltiples productos oftálmicos. Los gotarios de estos productos habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Manténgase alejado del alcance de los niños

Los pacientes también deben ser advertidos de que si desarrollan una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, o bien van a someterse a una cirugía ocular, inmediatamente deben buscar el consejo de su médico sobre la continuidad del tratamiento.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso geriátrico: Los ancianos son más sensibles a los efectos adversos de los medicamentos, por lo que este tipo de pacientes debe ser observado con atención.

Embarazo y Lactancia:

EMBARAZO: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se ha establecido la seguridad del uso de esta asociación durante el embarazo. Se han descrito efectos farmacológicos potencialmente peligrosos respecto del curso del embarazo, tanto para el feto como para el recién nacido, por lo que no se aconseja su uso durante el embarazo.

LACTANCIA: Timolol se excreta en la leche materna. Latanoprost y sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna. En consecuencia esta asociación no debe administrarse durante la lactancia o bien ésta debe interrumpirse.

Interacciones:

La administración concomitante de pilocarpina junto con latanoprost reduce la efectividad terapéutica de este último. Estudios in vitro han demostrado que el uso combinado de latanoprost con gotas para los ojos que contienen timerosal provoca la precipitación de latanoprost en el ojo.

Existe la posibilidad de un efecto aditivo en el bloqueo α -adrenérgico sobre la PIO y/o en el efecto sistémico, en pacientes que están recibiendo un bloqueador α -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 α -adrenérgicos y bloqueadores de los canales de calcio o de glucósidos cardíacos puede tener un efecto aditivo sobre la prolongación de la conducción AV. Por ello se debe tener precaución si timolol y algún bloqueador de los canales de calcio se utilizan de forma concomitante en pacientes con trastornos en la conducción AV, insuficiencia ventricular izquierda y/o hipotensión. Verapamilo debe administrarse con precaución en pacientes tratados con timolol por vía oftálmica. Cuando se requiere terapia con bloqueadores de los canales de calcio se recomienda un agente con efectos mínimos en el nodo sinoauricular y la conducción cardíaca (por ejemplo, nifedipino).

Se ha reportado bradicardia sinusal cuando quinidina y timolol se utilizan de forma concomitante, ya sea administrado por vía oral u oftálmica. Esta interacción ha sido atribuida a la inhibición del metabolismo de timolol (a través del citocromo P-450 isoenzima 2D6) por quinidina.

Sobredosificación:

A nivel local, la sobredosis puede producir irritación, hiperemia y rash. Además existen notificaciones de casos de sobredosis inadvertidas con timolol solución oftálmica, resultando en efectos sistémicos similares a los observados con la sobredosificación por vía sistémica: mareos, cefalea, dolor muscular, dificultad respiratoria, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco.

Tratamiento

Se debe acudir inmediatamente a un centro asistencial para controlar la sintomatología presente y aplicar las medidas de soporte adecuadas.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

No recomiende este medicamento a otra persona

LATOF-T SP

Antiglaucomatoso



Bibliografía:

1) Ficha técnica producto LATANOPROST/TIMOLOL solución oftálmica, publicado por la AEMPS, con fecha, junio del 2017.

Descripcion:

LATOF T SP es una asociación de timolol y latanoprost, está indicado para la reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que responden insuficientemente a agentes tópicos que reducen la PIO.

Composición:

LATOF T SP no contiene preservantes

Cada 1 mL (33 gotas) de solución oftálmica estéril de LATOF T SP contiene:

Latanoprost: 0,05 mg

Timolol: 5,00 mg

Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril de LATOF T SP contiene:

Latanoprost: 0,005 g

Timolol: 0,500 g

Excipientes c.s.: cloruro de sodio, bifosfato de sodio anhidro, fosfato disódico anhidro, aceite de ricino, hipromelosa 2910, agua purificada

Presentaciones:

Frasco gotario de 2,5 ml

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:

LATOF T SP contiene dos principios activos: latanoprost y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la presión intraocular (PIO) elevada por mecanismos de acción diferentes, el efecto combinado produce una reducción de la PIO mayor que la de cualquiera de los dos componentes administrados individualmente.

Latanoprost, es un análogo de la prostaglandina F₂, agonista selectivo del receptor prostanoide FP, que reduce la PIO aumentando el drenaje del humor acuoso. El principal mecanismo de acción consiste en un aumento del drenaje uveoescleral. Además, se ha observado que en el hombre existe un cierto aumento en el drenaje a través de la vía convencional (disminución de la resistencia trabecular a la salida del humor acuoso). Latanoprost

carece de efectos significativos sobre la producción de humor acuoso, la barrera hemato-acuosa o la circulación sanguínea intraocular. El tratamiento crónico con latanoprost en ojos de monos a los que se les había realizado una extracción extracapsular del cristalino, no afectó a los vasos sanguíneos retinianos, como se demostró mediante angiografías con fluoresceína. Durante el tratamiento a corto plazo, latanoprost no indujo una pérdida de fluoresceína en el segmento posterior de ojos humanos pseudofáquicos.

Timolol es un agente bloqueante de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 (no específico), que carece de actividad significativa simpaticomimética intrínseca, depresora directa del miocardio o estabilizadora de membrana. Timolol reduce la PIO disminuyendo la formación de humor acuoso en el epitelio ciliar.

No se ha establecido claramente el mecanismo de acción exacto, pero probablemente consista en la inhibición del aumento de la síntesis de AMP cíclico producido por un estímulo betaadrenérgico endógeno. No se ha encontrado que timolol afecte de un modo significativo a la permeabilidad de la barrera hemato-acuosa a las proteínas plasmáticas. En conejos, luego de un tratamiento crónico, timolol no mostró efectos sobre el flujo sanguíneo ocular regional.

Efectos farmacodinámicos:

La asociación Latanoprost/Timolol (en estudios de determinación de dosis) produjo disminuciones significativamente mayores de la PIO diurna media comparado con latanoprost y timolol administrados una vez al día como monoterapia.

Los datos existentes sugieren que la administración vespertina puede ser más eficaz en la reducción de la PIO que la administración matutina. No obstante, se debe tener en cuenta el estilo de vida del paciente, así como el posible cumplimiento por parte del mismo.

En caso de que la combinación fija no sea suficientemente eficaz, los resultados de los estudios indican que la administración por separado de timolol dos veces al día y de latanoprost una vez al día puede ser eficaz.

La acción de la combinación Latanoprost/timolol se inicia en menos de 1 hora y el efecto máximo se produce entre las seis y las ocho horas siguientes. Después de la administración de múltiples tratamientos, se ha demostrado que existe un efecto reductor adecuado de la PIO durante un periodo máximo de 24 horas tras la administración de la dosis.

Propiedades farmacocinéticas:

Latanoprost:

Latanoprost es un profármaco en forma de éster isopropílico, inactivo por sí mismo, pero que después de su hidrólisis al ácido de latanoprost, se transforma en una molécula biológicamente activa.

El profármaco se absorbe bien a través de la córnea y todo el fármaco que llega al humor acuoso se hidroliza durante su paso a través de la córnea.

Estudios realizados en humanos indicaron que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente a las dos horas de la administración tópica de latanoprost solo. Después de la administración tópica a monos, latanoprost se distribuye fundamentalmente por el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados.

El aclaramiento plasmático del ácido de latanoprost es de 0,40 L/h/kg y su volumen de distribución es pequeño, de 0,16 L/kg, dando lugar a una semivida plasmática corta de 17 minutos. La biodisponibilidad sistémica del ácido de latanoprost después de la administración ocular tópica es del 45%. La unión del ácido de latanoprost a las proteínas plasmáticas es del 87%.

En el ojo no se produce prácticamente ningún metabolismo del ácido de latanoprost. El metabolismo principal tiene lugar en el hígado. En estudios en animales los principales metabolitos, 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor, ejercen una actividad biológica nula o débil, y su excreción tiene lugar fundamentalmente en la orina.

Timolol:

La concentración máxima de timolol en el humor acuoso se alcanza aproximadamente 1 hora después de la administración tópica del colirio. Parte de la dosis se absorbe sistémicamente, alcanzándose una concentración plasmática máxima de 1 ng/mL a los 10 – 20 minutos de la administración tópica de una gota de colirio en cada ojo, una vez al día (300 microgramos/día). La semivida plasmática del timolol es de aproximadamente 6 horas. Timolol se metaboliza extensamente en el hígado. Los metabolitos se excretan en la orina junto con una parte de timolol inalterado.

Combinación Latanoprost/Timolol:

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre latanoprost y timolol, aunque transcurridas de 1 a 4

horas después de la administración y en comparación con la monoterapia, se ha observado un aumento de aproximadamente el doble de la concentración de ácido de latanoprost en el humor acuoso.

Indicaciones:

Está indicado para la reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que responden insuficientemente a agentes tópicos que reducen la PIO.

Posología y Administración:

Dosis: Según prescripción médica

Uso: Ocular

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Dosis usual en adultos (incluidos ancianos):

La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el (los) ojo(s) afectado(s) una vez al día.

Si se olvida una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual. La dosificación no debe exceder de una gota, una vez al día, en el (los) ojo(s) afectado(s).

Población pediátrica:

No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños y en adolescentes.

Forma de administración:

Las lentes de contacto se deben retirar antes de instilar las gotas y pueden volver a colocarse transcurridos 15 minutos.

En el caso de estar utilizando más de un fármaco oftálmico tópico, dichos productos deberán administrarse con un intervalo de al menos cinco minutos.

Contraindicaciones:

LATOF T SP está contraindicado en pacientes con:

- Enfermedades reactivas de las vías aéreas, incluyendo asma bronquial, antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del nodo sinusal enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico.
- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de los excipientes de la fórmula.

Carcinogenesis:

Los perfiles de seguridad ocular y sistémica de los componentes individuales están bien establecidos. No se observaron reacciones adversas oculares o sistémicas en conejos tratados tópicamente con la combinación fija o con la administración concomitante de soluciones oftálmicas de latanoprost y de timolol. Los estudios sobre farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico realizados con cada uno de los componentes no revelaron ningún riesgo especial para los seres humanos. Latanoprost no afectó a la curación de las heridas de la córnea en los ojos de conejos, mientras que timolol sí inhibió el proceso en los ojos de conejos y de monos cuando se administró con una frecuencia mayor de una vez al día.

Para latanoprost no se han encontrado efectos sobre la fertilidad de las ratas macho y hembra, ni posee potencial teratogénico en ratas y conejos.

No se observó embriotoxicidad en ratas tratadas con dosis intravenosas máximas de 250 microgramos/kg/día. Sin embargo, las dosis iguales o superiores a 5 microgramos/kg/día de latanoprost (aproximadamente 100 veces la dosis clínica) produjeron toxicidad embriofetal en conejos, caracterizada por un aumento en la incidencia de

resorciones tardías y abortos, así como por una reducción en el peso fetal.

Timolol no evidenció efectos sobre la fertilidad de las ratas macho y hembra, o potencial teratogénico en ratones, ratas y conejos.

Reacciones Adversas:

En el caso de latanoprost, la mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular (pigmentación del iris, que puede ser permanente), el resto de reacciones adversas oculares son, en general, transitorias y ocurren tras la administración de la dosis. En el caso del timolol, las reacciones adversas más graves son de naturaleza sistémica, incluyendo bradicardia, arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva, broncoespasmo y reacciones alérgicas. Esto puede causar efectos adversos, como los observados con agentes beta bloqueantes sistémicos, pero la incidencia es menor.

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas observadas en la combinación Latanoprost/Timolol:

- Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: Cefalea.

- Trastornos oculares:

Muy frecuentes: Hiperpigmentación del iris.

Frecuentes: Dolor ocular, irritación ocular, (incluidos pinchazos, quemazón, picor, sensación de cuerpo extraño).

Poco frecuentes: Trastornos de la córnea, conjuntivitis, blefaritis, hiperemia ocular, visión borrosa, lagrimeo aumentado.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: Erupción cutánea, prurito.

Reacciones adversas de Latanoprost:

-Infecciones e infestaciones: Queratitis herpética

-Trastornos del sistema nervioso: Mareos

-Trastornos oculares: Cambios en las pestañas y el vello del párpado (aumento de la longitud, grosor, pigmentación y cantidad de las pestañas); queratitis puntiforme, edema periorbital; iritis; uveítis, edema macular incluido el edema macular cistoide; ojo seco; queratitis; edema corneal; erosión corneal; triquiasis; quiste del iris; fotofobia; cambios periorbitales y en los párpados que dan lugar a una mayor profundidad del surco del párpado; edema palpebral; reacción cutánea localizada en los párpados; pseudopemfigoide de la conjuntiva ocular; oscurecimiento de la piel palpebral.

-Trastornos cardiacos: Angina; angina inestable; palpitaciones.

-Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Asma; empeoramiento del asma; disnea.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y óseo: Mialgia; artralgia.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Dolor torácico.

Reacciones adversas de maleato de timolol (administración ocular):

-Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas sistémicas incluida reacción anafiláctica, angioedema, urticaria, erupción localizada y generalizada, prurito.

-Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipoglucemia.

-Trastornos psiquiátricos: Pérdida de memoria, insomnio, depresión, pesadillas.

-Trastornos del sistema nervioso: Accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, mareos, aumento de los signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia, dolor de cabeza, síncope.

-Trastornos oculares: Desprendimiento coroideo tras cirugía de filtración, erosión corneal, queratitis, diplopía, disminución de la sensibilidad corneal, signos y síntomas de irritación ocular (p.ej., quemazón, pinchazos, picor, lagrimeo y enrojecimiento), ojos secos, ptosis, blefaritis, visión borrosa.

-Trastornos del oído y del laberinto: Acúfenos.

-Trastornos cardiacos: Parada cardiaca, insuficiencia cardiaca, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardiaca congestiva, dolor torácico, arritmia, bradicardia, edema, palpitaciones.

-Trastornos vasculares: Frío en pies y manos, hipotensión, fenómeno de Raynaud.

-Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Broncoespasmo (particularmente en pacientes con una

enfermedad broncoespástica preexistente), tos, disnea.

-Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, vómitos, diarrea, boca seca, disgeusia, dispepsia, náuseas.

-Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción cutánea, erupción psoriasiforme, exacerbación de psoriasis, alopecia.

-Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Mialgia.

-Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Disfunción sexual, disminución de la libido.

-Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Astenia, fatiga.

Precauciones y Advertencias:

Efectos sistémicos:

Al igual que ocurre con otros medicamentos oftálmicos aplicados tópicamente, LATOF T SP se absorbe sistémicamente. Debido al componente beta-adrenérgico timolol, se pueden producir reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras, como las que se observan con los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos, aunque su incidencia es baja.

Trastornos cardíacos:

En pacientes con enfermedades cardiovasculares (p.ej., enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, se debe evaluar de manera estricta el tratamiento con beta-bloqueantes y se debe considerar el tratamiento con otros principios activos. Se debe vigilar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares en busca de signos de deterioro asociados a estas enfermedades y de reacciones adversas. Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes se deben administrar con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Tras la administración de timolol, se han notificado reacciones cardíacas y raramente muerte asociada a insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares:

Se deberá tratar con precaución a los pacientes con alteraciones/trastornos graves de la circulación periférica (p.ej., formas graves de enfermedad o del síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios:

Tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos, se han notificado casos de reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma. LATOF T SP se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve/moderada y sólo si el beneficio sobrepasa al riesgo potencial.

Hipoglucemia/diabetes:

Se deben administrar betabloqueantes con precaución a pacientes que presentan hipoglucemias espontáneas o a pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda.

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos del hipertiroidismo.

Trastornos corneales:

Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Los pacientes con trastornos corneales deben ser tratados con precaución.

Otros agentes betabloqueantes:

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del betabloqueo sistémico pueden potenciarse cuando se administra timolol a pacientes que ya están recibiendo un agente betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes se habrá de monitorizar cuidadosamente. No se recomienda la administración de dos agentes bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos.

Reacciones anafilácticas:

Durante el tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a dichos alérgenos y no responder a las dosis habituales de adrenalina que se utilizan para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroideo:

Se han notificado casos de desprendimiento coroideo con la administración de una terapia supresora del humor acuoso (p.ej., timolol y acetazolamida), tras cirugías filtrantes.

Anestesia quirúrgica:

Las preparaciones oftálmicas betabloqueantes pueden bloquear el efecto sistémico beta-agonista (p.ej., adrenalina). El anestesista debe estar informado si el paciente está recibiendo timolol.

Tratamiento concomitante:

Timolol puede interactuar con otros medicamentos.

Otros análogos de prostaglandinas:

No se recomienda el uso concomitante de dos o más prostaglandinas, análogos o derivados de prostaglandinas.

Cambios en la pigmentación del iris:

Latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. De manera similar a la experiencia obtenida con el colirio de latanoprost, se observó un incremento de la pigmentación del iris en un 16-20% del total de pacientes tratados con la combinación Latanoprost/timolol durante un periodo de un año. Este cambio en el color de los ojos se ha observado fundamentalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, verde-marrón, amarillo-marrón, azul-marrón o gris-marrón, y se debe a un aumento del contenido de melanina en los melanocitos del estroma del iris. Normalmente la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, pero el iris entero o parte del mismo puede adquirir un color más marrón. En los pacientes que presentan un color de ojos homogéneamente azul, gris, verde o marrón, este cambio se ha observado raramente.

El cambio del color del iris ocurre de forma lenta y puede no ser perceptible durante varios meses o años, y no se ha asociado con ningún síntoma ni alteración patológica.

No se ha observado un aumento posterior en la pigmentación marrón del iris después del cese del tratamiento, pero el cambio de color resultante puede ser permanente.

Los nevus y las pecas del iris no se han visto afectados por el tratamiento.

No se ha observado acumulación de pigmento en la malla trabecular ni en ninguna otra parte de la cámara anterior, pero los pacientes deben ser examinados regularmente y, dependiendo de la situación clínica, el tratamiento puede suspenderse si continúa el aumento de la pigmentación del iris.

Antes de comenzar el tratamiento se debe informar a los pacientes de la posibilidad de un cambio en el color del ojo. El tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente.

Cambios en los párpados y las pestañas:

Se ha notificado oscurecimiento de la piel de los párpados, que puede ser reversible, en relación con el uso de latanoprost.

El latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado. Estos cambios incluyen el aumento de la longitud, grosor, pigmentación y número de las pestañas o pelos, y el crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles al cese del tratamiento.

Glaucoma:

No se dispone de experiencia documentada relativa al uso de latanoprost en el glaucoma inflamatorio, neovascular o crónico de ángulo cerrado, en el glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos ni en el glaucoma pigmentario. El latanoprost tiene muy poco o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia documentada en los casos de ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado. Por ello, en estos casos se recomienda utilizar LATOF T SP con precaución hasta que se disponga de una mayor experiencia.

Queratitis herpética:

Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética y debe evitarse su utilización en casos de queratitis activa por herpes simple y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con análogos de prostaglandinas.

Edema macular:

Durante el tratamiento con latanoprost se han notificado casos de edema macular, incluyendo casos de edema macular cistoide. Estos casos corresponden principalmente a pacientes afáquicos, pseudofáquicos con roturas en la cápsula posterior del cristalino o a pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollar un edema macular. Se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La instilación del colirio puede dar lugar a una visión borrosa transitoria. Hasta que este efecto pase, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo

Latanoprost

No existen datos suficientes sobre la utilización de latanoprost en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Timolol

No hay datos suficientes del uso de timolol en mujeres embarazadas. No se debe utilizar timolol durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario.

Los estudios epidemiológicos no han indicado la existencia de malformaciones pero muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intra-uterino, cuando se administran betabloqueantes por vía oral.

Adicionalmente, se han observado signos y síntomas del betabloqueo (p.ej., bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria, hipoglucemia) en neonatos, cuando se administran betabloqueantes antes del parto. Si se administra LATOF T SP antes del parto, se debe monitorizar estrechamente a los neonatos durante los primeros días de vida.

Por consiguiente, LATOF T SP no se debe administrar durante el embarazo.

Lactancia: Los betabloqueantes se excretan en leche materna. No obstante, a dosis terapéuticas de timolol en colirio, no es probable que aparezca cantidad suficiente en la leche materna que produzca síntomas clínicos de betabloqueo en el recién nacido. Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna. Por lo tanto, LATOF T SP no se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad: En estudios en animales no se ha encontrado que latanoprost ni timolol ejerzan algún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina.

Interacciones:

No hay estudios específicos sobre la interacción de medicamentos con la combinación latanoprost/timolol.

Tras la administración concomitante por vía oftálmica de dos análogos de prostaglandinas, ha habido notificaciones de aumentos paradójicos de la presión intraocular. Por tanto, no se recomienda la utilización de dos o más prostaglandinas, análogos o derivados de prostaglandinas.

Existe un efecto potencial aditivo que puede resultar en hipotensión y/o marcada bradicardia, cuando se administran soluciones oftálmicas betabloqueantes concomitantemente con bloqueantes de canales de calcio orales, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanetidina.

Se ha notificado un betabloqueo sistémico potenciado (p.ej., disminución de la frecuencia cardiaca, depresión) cuando se administra un tratamiento combinado con inhibidores del CYP2D6 (p.ej., quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

El efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos sistémicos por bloqueo de los receptores beta pueden potenciarse si se administra LATOF T SP a pacientes que ya están, siendo tratados con un bloqueante beta-adrenérgico oral, por lo que no se recomienda la utilización de dos o más bloqueantes beta-adrenérgicos por vía oftálmica.

Se ha notificado midriasis de manera ocasional tras el uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

La reacción hipertensora ante la supresión brusca por clonidina puede potenciarse con la administración de betabloqueantes.

Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de los agentes antidiabéticos. Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Sobredosificación:

No se dispone de datos en seres humanos en relación con una sobredosis con la combinación Latanoprost/Timolol.

Los síntomas de la sobredosis sistémica con timolol son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo y paro cardíaco. Si se produjeran estos síntomas, se debe realizar un tratamiento sintomático y de soporte. Los estudios realizados han demostrado que el timolol no se dializa fácilmente.

Aparte de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival no se conocen otros efectos adversos oculares o sistémicos debidos a sobredosis con latanoprost.

La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de latanoprost:

Tratamiento: lavado gástrico si es necesario. Realizar un tratamiento sintomático. Latanoprost sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado. La infusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos no indujo síntomas, pero una dosis de 5,5 - 10 microgramos/kg produjo náuseas, dolor abdominal, mareos, fatiga, sofocos y sudoración. Estos síntomas fueron de intensidad de leve a moderada y se resolvieron sin tratamiento en menos de 4 horas después de finalizar la infusión.

Almacenaje:

Almacenar entre 2°C y 8°C.

LEOVAL

Antiepiléptico



Bibliografía:

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

Descripción:

Leoval contiene levetiracetam, un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1- pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Composición:

Cada comprimido recubierto de LEOVAL 500 mg contiene:
Levetiracetam 500 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de LEOVAL 1000 mg contiene:
Levetiracetam 1000 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

LEOVAL 500 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos
LEOVAL 1000 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

FARMACOLOGÍA

El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1- pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria, sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo. En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos.

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar. Los estudios in vivo e in vitro sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula.

Estudios in vitro muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de 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 β-carbolinas. Por otra parte, estudios in vitro muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral del roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado, en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

EFFECTOS FARMACODINÁMICOS

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo.

En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra- e inter-individual. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida. No hay evidencia de variabilidad relevante de género, raza o circadiana. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable. Debido a que su absorción es completa y lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos, expresados como mg/kg de peso corporal, tras la administración oral de levetiracetam. Por consiguiente, no se necesita monitorizar los niveles plasmáticos de levetiracetam.

En adultos y niños se ha mostrado una correlación significativa entre las concentraciones en saliva y en plasma (tasa de concentraciones saliva/plasma van de 1 a 1,7 para la formulación de comprimidos y para la formulación de solución oral tras 4 horas después de la dosis).

Adultos y adolescentes

Absorción: Levetiracetam se absorbe rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100%.

El pico de nivel plasmático (C_{máx}) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días, con la pauta de administración de dos veces al día.

Los valores normales del pico plasmático (C_{máx}) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son del 31 y 43 µg/mL respectivamente.

El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

Distribución: No se dispone de datos de distribución tisular en humanos. Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10%). El volumen de distribución del levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 L/kg, valor cercano al volumen total del agua corporal.

Biotransformación: Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue medible en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6 % de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9% de la dosis). Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6 % de la dosis.

No se evidenció interconversión enantiomérica in vivo para levetiracetam o para su metabolito primario.

Los estudios in vitro han mostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad de la epóxido hidroxilasa.

Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro del ácido valproico.

En cultivos de hepatocitos humanos, levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam provocó una leve inducción del CYP2B6 y del CYP3A4. Los datos de interacciones in vitro e in vivo con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera inducción enzimática significativa in vivo. Por ello, es improbable la interacción de levetiracetam con otras sustancias o viceversa.

Eliminación: La vida media plasmática en adultos fue de 7 ± 1 horas y no varió con la dosis, con la vía de administración o con la administración repetida. El aclaramiento corporal total medio fue de 0,96 mL/min/kg.

La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95% de la dosis (aproximadamente un 93 % de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3% de la dosis.

La excreción urinaria acumulada de levetiracetam y de su metabolito primario durante las primeras 48 horas alcanzó, respectivamente, el 66% y el 24% de la dosis.

El aclaramiento renal de levetiracetam y de ucb L057 es de 0,6 y de 4,2 mL/min/kg respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta por filtración glomerular con subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el aclaramiento de creatinina.

Poblaciones especiales de Pacientes

Pacientes de edad avanzada: En los pacientes de edad avanzada, la vida media se incrementa alrededor de un 40 % (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la disminución de la función renal en esta población.

Insuficiencia renal: El aclaramiento corporal aparente está correlacionado con el aclaramiento de creatinina, tanto para levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam en base al aclaramiento de creatinina.

En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica, la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis, respectivamente.

La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51%.

Insuficiencia hepática: En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada no hubo modificación relevante del aclaramiento de levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática grave el aclaramiento de levetiracetam se redujo en más del 50% como consecuencia de la insuficiencia renal concomitante.

Población pediátrica: Niños (4 a 12 años)

Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El aclaramiento corporal aparente ajustado al peso, fue alrededor de un 30% más alto que en los adultos epilépticos.

Tras la administración de dosis orales repetidas (de 20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), levetiracetam se absorbió rápidamente. El pico de concentración plasmática se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas. El aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 mL/min/kg.

Indicaciones:

LEOVAL está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria; en pacientes mayores de 16 años de edad con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

LEOVAL está indicado como terapia concomitante:

- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños mayores de 4 años de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Posología y Administración:

Uso oral

Dosis: según prescripción médica.

Posología

– Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

La dosis inicial recomendada es de 250 mg, dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg, dos veces al día, tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg, dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg, dos veces al día.

– Terapia concomitante en adultos (≥ 18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior
La dosis terapéutica inicial es de 500 mg, dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg, dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg, dos veces al día, cada dos a cuatro semanas.

Población pediátrica:

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con la edad, el peso y la dosis.

– Monoterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LEOVAL como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.

– Terapia concomitante en niños (de 4 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg
LEOVAL solución oral es la formulación más adecuada para su administración en niños menores de 6 años.

En niños a partir de 6 años de edad se debe utilizar LEOVAL solución oral para administrar dosis por debajo de 500 mg y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.

Se debe utilizar la dosis menor eficaz. La dosis inicial para un niño o adolescente de 25 kg, debe ser 250 mg, dos veces al día, con una dosis máxima de 750 mg, dos veces al día.

La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

Insuficiencia Renal

La dosis diaria debe ser individual dependiendo de la función renal en base a la estimación del clearance de creatinina en mL/min (CLcr).

Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	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 m ²)	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 i 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 embrionario fetal (EFD) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios EFD hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento mínimo de variaciones en el esqueleto/anomalías menores. No hubo efectos sobre la embriomortalidad y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue 3600 mg/kg/día para ratas hembra preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m²) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embrionario fetal en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1800 mg/kg/día indujo una marcada toxicidad materna y un descenso del peso fetal asociado con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue <200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la MRHD en base a los mg/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 tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: debilidad muscular, mialgia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Astenia y fatiga.
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Poco frecuentes: Lesión.

El riesgo de anorexia es mayor cuando Levetiracetam se administra junto con Topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam. En alguno de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

Población pediátrica:

De acuerdo a estudios clínicos publicados

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos, excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no-inferioridad, ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que Levetiracetam no era diferente (no era inferior) al placebo con respecto al cambio en la puntuación en la escala "Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite" desde el inicio en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam. Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto, no experimentaron un empeoramiento en promedio, en su función emocional y comportamiento; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

Precauciones y Advertencias:

Suspensión del tratamiento:

Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p.ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día, cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: reducciones de la dosis no deberían exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas).

Insuficiencia renal:

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis.

Depresión y/o ideación suicida:

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio, pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas, se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Población pediátrica:

La formulación en comprimidos no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años.

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinas:

La influencia de Levetiracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Por tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej., conducir vehículos o utilizar maquinaria. Se aconseja a los pacientes no conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:

En estudios animales, no se detectó impacto sobre la fertilidad. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo:

Los datos post-comercialización de varios registros de embarazo prospectivos, han documentado hallazgos en alrededor de 1.000 mujeres expuestas a levetiracetam en monoterapia durante el primer trimestre del embarazo. En general, estos datos no sugieren un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas graves, aunque no se puede excluir completamente el riesgo teratogénico.

Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea clínicamente necesario.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones de levetiracetam.

Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Debe asegurarse un control clínico adecuado de la mujer embarazada, tratada con levetiracetam. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

Lactancia:

Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural. Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos:

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos, que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.

Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo los datos sugieren un incremento del aclaramiento de levetiracetam del 20% en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid:

Se ha comprobado que probenecid (500 mg, cuatro veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato:

Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato, disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Laxantes:

Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico Macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar Macrogol por vía oral, al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol:

El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.

No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Sobredosificación:

Síntomas: Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, nivel de consciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

Tratamiento de la sobredosificación: En la sobredosis aguda se puede vaciar el contenido del estómago por lavado gástrico. No hay un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de la sobredosificación será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60% para el levetiracetam y del 74 % para el metabolito primario.

LEOVAL INYECTABLE

Antiepiléptico



Bibliografía:

1) Ficha técnica producto LEVETIRACETAM solución concentrada para perfusión 100 mg/mL, publicado por la AEMPS.

Descripción:

Leoval contiene levetiracetam, un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1- pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Composición:

Cada 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 β-carbolinas. Por otra parte, estudios in vitro muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral del roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se

correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

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 (C_{max}) 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.

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:

$$[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}$$

$$\text{CLcr (mL/min)} = \frac{\text{[140 - edad (años)]} \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ para mujeres})$$

$$72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}$$

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (mL/min)}}{\text{ASC del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

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 m ²)	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):

$$\text{Altura (cm)} \times k_s$$

$$\text{CLcr (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm)} \times k_s}{\text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

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 m ²)	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 embrionario (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 embrionario 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 \geq 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 (\geq 1/10); frecuentes (\geq 1/100 a <1/10); poco frecuentes (\geq 1/1.000 a < 1/100); raras (\geq 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000).

- 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



Bibliografía:

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 Ca^{2+} mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca^{2+} tipo N, y reduciendo la liberación de Ca^{2+} de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente en la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y β -carbolinas. Por otra parte, estudios in vitro muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral del roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus

análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

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 (C_{max}) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día.

Los valores normales del pico plasmático (C_{max}) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son del 31 y 43 µg/ml respectivamente.

El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

Distribución: No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.

Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10 %).

El volumen de distribución del levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 l/kg, valor cercano al volumen total del agua corporal.

Biotransformación: Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue medible en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6 % de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9 % de la dosis). Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6 % de la dosis.

No se evidenció interconversión enantiomérica in vivo para levetiracetam o para su metabolito primario.

Los estudios in vitro han mostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad de la epóxido hidroxilasa. Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro del ácido valproico.

En cultivos de hepatocitos humanos, levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam provocó una leve inducción del CYP2B6 y del CYP3A4. Los datos de interacciones in vitro e in vivo con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera inducción enzimática significativa in vivo. Por ello, es improbable la interacción de levetiracetam con otras sustancias o viceversa.

Eliminación: La vida media plasmática en adultos fue de 7±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 adolescentes 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:

$$\text{CLcr (mL/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \times 0.85 \text{ para mujeres}$$

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (mL/min)}}{\text{ASC del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

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 m ²)	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	kg; ¹ £	500 a 1.000 mg una vez al día; ² £

(1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(2) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

El CLcr en ml/min/1,73 m² se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes y niños hasta los 4 años, utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm)} \times k_s}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

k_s = 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; k_s = 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 m ²)	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

Grupo	Aclaramiento de Creatinina (ml/ min/ 1,73 m ²)	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 i 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 embrionario (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 embrionario 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

- 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 musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: debilidad muscular, mialgia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Astenia y fatiga.
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Poco frecuentes: Lesión.

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam. En alguno de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

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



Bibliografía:

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 (C_{máx}) 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 C_{max} 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
		Reacciones de hipersensibilidad	Angioedema ²
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
	Cefalea	Mareo	Accidente cerebrovascular ¹ (incluyendo acontecimientos hemorrágicos), síncope, accidentes isquémicos transitorios ¹ , migraña ² , convulsiones ² , amnesia transitoria.
<i>Trastornos oculares</i>			
		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
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			
		Acúfenos	Sordera súbita
<i>Trastornos cardiacos¹</i>			
		Taquicardia, palpitaciones	Infarto de miocardio, angina de pecho inestable ² , arritmia ventricular ²
<i>Trastornos vasculares</i>			
	Rubor	Hipotensión ³ , hipertensión	

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
	Congestión nasal	Disnea, epistaxis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
	Dispepsia	Dolor abdominal, vómitos, náuseas, reflujo gastroesofágico	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
		Erupción cutánea	Urticaria, síndrome Stevens-Johnson ² , dermatitis exfoliativa ² , hiperhidrosis (sudoración)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
	Dolor de espalda, mialgia, dolor en extremidades		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
		Hematuria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
		Erección prolongada	Priapismo, hemorragia peneana, hematospermia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
		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 van a experimentar 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 síncope. 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 (bendrofluzida), 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



Bibliografía:

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

Descripción:

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:

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.

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 cardíaca. 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 y PDE10.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: Tadalafilo se absorbe inmediatamente tras la administración por vía oral y la concentración plasmática máxima media (C_{máx}) 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 C_{max} 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 Tadalafilo 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 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:

LUDIUM de 5 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.
- Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata en hombres adultos.

El uso de LUDIUM no está indicado en mujeres.

Posología y Administración:

- En 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.

- En 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
		Reacciones de hipersensibilidad	Angioedema ⁽²⁾
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
	Cefalea	Mareo	Accidente cerebrovascular ¹ (incluyendo acontecimientos hemorrágicos), síncope, accidentes isquémicos transitorios ¹ , migraña ² , convulsiones ² , amnesia transitoria.
<i>Trastornos oculares</i>			
		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
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			
		Acúfenos	Sordera súbita
<i>Trastornos cardíacos¹</i>			
		Taquicardia, palpitaciones	Infarto de miocardio, angina de pecho inestable ² , arritmia ventricular ²
<i>Trastornos vasculares</i>			
	Rubor	Hipotensión ³ , hipertensión	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
	Congestión nasal	Disnea, epistaxis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
	Dispepsia	Dolor abdominal, vómitos, náuseas, reflujo gastroesofágico	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
		Erupción cutánea	Urticaria, síndrome Stevens-Johnson ² , dermatitis exfoliativa ² , hiperhidrosis (sudoración)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
	Dolor de espalda, mialgia, dolor en extremidades		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			

**Muy
frecuentes**

Frecuentes

Poco frecuentes

Raras

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 torácico¹, edema
periférico, fatiga

Edema facial², 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 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 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 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: 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 anatómico, edad sobre 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedades coronarias, hiperlipidemia o tabaquismo, o una combinación de ambos. Se debe advertir a aquellos pacientes que van a experimentar 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 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 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 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, 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 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 síncope. 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 (bendrofluzida), 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.

MOXAVAL

Antibiótico



Bibliografía:

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

Descripcion:

MOXAVAL contiene moxifloxacin, un antibacteriano fluoroquinolónico

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Moxifloxacin (como clorhidrato) 400 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envases con 7 y 10 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Quinolonas antibacterianas, fluoroquinolona, código ATC: J01MA14

Mecanismo de acción:

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

La acción bactericida de moxifloxacin resulta de la inhibición de ambos tipos de topoisomerasas II (ADN girasa y topoisomerasa IV) necesarias para la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. Parece que la porción C8-metoxi contribuye a favorecer la actividad y a reducir la selección de mutantes resistentes de las bacterias Gram-positivas, en comparación con el grupo C8-H. La presencia masiva del sustituyente bicicloamina en la posición C7 impide el eflujo activo, asociado a los genes *norA* o *pmrA* observados en determinadas bacterias Gram-positivas.

Las investigaciones farmacodinámicas demostraron que moxifloxacin presenta una actividad bactericida dependiente de la concentración. Las concentraciones mínimas bactericidas (CMB) están en el rango de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI).

Efectos sobre la flora intestinal en humanos:

Según referencias bibliográficas, tras la administración oral de moxifloxacin a voluntarios, se observaron los siguientes cambios en la flora intestinal: se produjo una reducción de *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*,

Enterococcus spp. y Klebsiella spp., al igual que de los anaerobios Bacteroides vulgatus, Bifidobacterium spp, Eubacterium spp y Peptostreptococcus spp. Hubo un aumento de Bacteriodes fragilis. Estos cambios se normalizaron al cabo de dos semanas.

Mecanismo de resistencia:

Los mecanismos de resistencia que inactivan penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas no interfieren en la actividad antibacteriana de moxifloxacino. Otros mecanismos de resistencia como las alteraciones de la permeabilidad (común en Pseudomonas aeruginosa) y los mecanismos de eflujo también pueden modificar la sensibilidad a moxifloxacino. La resistencia in vitro a moxifloxacino se adquiere mediante un proceso gradual, a través de mutaciones en los lugares diana de ambas topoisomerasas II, ADN girasa y topoisomerasa IV. Moxifloxacino es un sustrato para los mecanismos de eflujo activo en los organismos Gram-positivos.

Se observa resistencia cruzada con otras fluoroquinolonas. Sin embargo, dado que moxifloxacino inhibe tanto la topoisomerasa II como la IV con actividad similar en algunas bacterias Gram-positivas, estas bacterias pueden ser resistentes a otras quinolonas, pero sensibles a moxifloxacino.

Puntos de corte:

Los puntos de corte de difusión en disco clínicos de CIM establecidos por EUCAST para moxifloxacino (01.01.2023) son:

Microorganismo	Sensible	Resistente
<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Staphylococcus argenteus</i>	$\leq 0,25$ mg/l ≥ 25 mm	> 0.25 mg/l < 25 mm
<i>Estafilococos coagulasa negativos</i>	$\leq 0,25$ mg/l ≥ 28 mm	$> 0,25$ mg/l < 28 mm
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 22 mm	$> 0,5$ mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus grupos A, B, C, G</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 19 mm	$> 0,5$ mg/l < 19 mm
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,125$ mg/l (1) ≥ 28 mm	$> 0,125$ mg/l < 28 mm
<i>Moraxella catharralis</i>	$\leq 0,25$ mg/l ≥ 26 mm	$> 0,25$ mg/l < 26 mm
<i>Enterobacterales</i>	$\leq 0,25$ mg/l ≥ 22 mm	$> 0,25$ mg/l < 22 mm
<i>Corynebacterium spp.</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 25 mm	$> 0,5$ mg/l < 25 mm
Puntos de corte no relacionados con la especie*	$\leq 0,25$ 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 metilina)

Organismos intrínsecamente resistentes

Streptococcus grupo *milleri* (*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 baumannii

*Haemophilus influenzae**

Haemophilus parainfluenzae *

Legionella pneumophila

Moraxella (Branhamella) catarrhalis *

Microorganismos anaerobios

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

"Otros" microorganismos

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**

*Chlamydia trachomatis**

Coxiella burnetii

Mycoplasma genitalium

Mycoplasma hominis

*Mycoplasma pneumoniae**

Especies en las que la resistencia adquirida puede construir un problema

Microorganismos aerobios Gram positivos

*Enterococcus faecalis**

*Enterococcus faecium**

Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)+

Microorganismos aerobios Gram negativos

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

*Klebsiella pneumoniae**#

Klebsiella oxytoca

*Neisseria gonorrhoeae**+

*Proteus mirabilis**

Microorganismos anaerobios

*Bacteroides fragilis**

Peptostreptococcus spp.*

Organismos intrínsecamente resistentes

Microorganismos aerobios Gram negativos

Pseudomonas aeruginosa

* La actividad ha sido satisfactoriamente demostrada en cepas sensibles en los ensayos clínicos en las indicaciones autorizadas.

Las cepas productoras de ESBL son resistentes a fluoroquinolonas

+ Tasa de resistencia > 50 % en uno o más países

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad:

Tras su administración oral, moxifloxacino se absorbe rápida y casi completamente. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 91%.

La farmacocinética es lineal en el rango de 50-800 mg con dosis únicas y hasta 600 mg de una dosis al día durante 10 días. Tras una dosis oral de 400 mg, se alcanzan las concentraciones máximas de 3,1 mg/l a las 0,5-4 horas tras la administración. Las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas en estado estacionario (400 mg una vez al día) fueron de 3,2 y 0,6 mg/l, respectivamente. En estado estacionario, la exposición durante el intervalo de dosificación es aproximadamente un 30 % superior que tras la primera dosis.

Distribución:

Moxifloxacino se distribuye rápidamente a los espacios extravasculares; tras una dosis de 400 mg, se observa un

AUC de 35 mg·h/l. El volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) 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 tests in vivo no se encontró ninguna evidencia de genotoxicidad, a pesar de emplear dosis muy altas de moxifloxacino. Así pues, puede aportarse un margen de seguridad suficiente para las dosis terapéuticas en humanos. Moxifloxacino resultó no cancerígeno en estudios de iniciación/provocación en ratas.

Muchas quinolonas son fotorreactivas y pueden inducir fototoxicidad, fotomutagenicidad y fotocarcinogenicidad. Por el contrario, moxifloxacino demostró carecer de propiedades fototóxicas y fotogenotóxicas cuando se estudió en un amplio programa de estudios in vivo e in vitro. Bajo las mismas condiciones otras quinolonas sí indujeron efectos.

A altas concentraciones, moxifloxacino es un inhibidor del componente rápido del rectificador retardado de la corriente de potasio del corazón, y por ello puede causar prolongaciones del intervalo QT. Los estudios toxicológicos realizados en perros, empleando dosis orales de ≥ 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 electroretinograma y en casos aislados atrofia de la retina.

Según referencias bibliográficas, los estudios para la reproducción realizados en ratas, conejos y monos indican que moxifloxacino atraviesa la barrera placentaria. Los estudios en ratas (p.o., i.v.) y monos (p.o.) no mostraron indicios de teratogénesis ni alteraciones de la fertilidad tras la administración de moxifloxacino. En fetos de conejos se observó, solamente a una dosis (20 mg/kg i.v.) asociada a toxicidad materna grave, una ligera incidencia de malformaciones en vértebras y costillas. Hubo un aumento de la incidencia de abortos en monos y conejos a las concentraciones plasmáticas terapéuticas humanas. En ratas, se observó disminución de peso fetal, mayor pérdida prenatal, leve aumento de la duración de la gestación y aumento de la actividad espontánea de algunas crías macho y hembra a una dosis 63 veces superior a la dosis máxima recomendada (expresada en mg/kg) y con concentraciones plasmáticas dentro del rango de la dosis terapéutica humana.

Indicaciones:

Moxaval® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas en pacientes con 18 años en adelante, causadas por microorganismos sensibles a moxifloxacino. Moxaval® debe utilizarse solamente cuando no hay opciones de tratamiento alternativo, cuando no se considera apropiado el uso de otros agentes antibacterianos que son habitualmente recomendados para el tratamiento inicial de estas infecciones o cuando

estos han fracasado en la resolución de la infección:

- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada)
- Neumonía adquirida en la comunidad, excepto casos graves.
- Enfermedad inflamatoria pélvica de leve a moderada (p. ej. infecciones del tracto genital superior femenino, incluyendo salpingitis y endometritis), sin absceso tubo-ovárico o pélvico asociados.
- Infecciones cutáneas y de tejidos blandos.

Moxaval® no se recomienda para el uso en monoterapia en la enfermedad inflamatoria pélvica de leve a moderada, sino que debe administrarse en combinación con otro agente antibacteriano apropiado (p. ej. cefalosporina) debido al incremento de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a moxifloxacino, a no ser que pueda excluirse la presencia de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a moxifloxacino.

Moxaval® también se puede ser utilizado para completar el tratamiento en aquellos pacientes que han demostrado una mejoría durante el tratamiento inicial con moxifloxacino intravenoso para las siguientes indicaciones:

- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos

Moxaval® no debe ser utilizado para iniciar el tratamiento de ningún tipo de infección complicada de piel y tejidos blandos, así como tampoco en los casos graves de neumonía adquirida en la comunidad. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Posología y Administración:

Vía de administración: Oral

Dosis: según prescripción médica

Dosis usual en adultos:

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto con de 400 mg una vez al día.

Insuficiencia renal/hepática:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a severa, ni en pacientes sometidos a diálisis crónica, p. ej., hemodiálisis ni a diálisis peritoneal ambulatoria.

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son escasos.

Otras poblaciones especiales:

No se requiere ajuste de la dosis en personas de edad avanzada ni en pacientes con bajo peso corporal.

Población pediátrica

Moxaval® está contraindicado en niños y adolescentes (< 18 años). La eficacia y seguridad de moxifloxacino en niños y adolescentes no han sido establecidas.

Forma de administración:

Los comprimidos recubiertos con deben tragarse enteros con suficiente líquido y pueden tomarse independientemente de las comidas.

Duración de la administración:

Moxaval® comprimidos recubiertos 400 mg debe administrarse con las siguientes duraciones de tratamiento:

Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	5-10 días
Neumonía adquirida en la comunidad	10 días
Sinusitis bacteriana aguda	7 días
Enfermedad inflamatoria pélvica leve a moderada	14 días

Moxifloxacino ha sido estudiado en ensayos clínicos durante tratamientos de hasta 14 días.

Tratamiento secuencial (administración intravenosa seguida de administración oral)

Según referencias bibliográficas, en estudios clínicos con tratamiento secuencial, la mayoría de los pacientes cambiaron de administración intravenosa a oral en 4 días (neumonía adquirida en la comunidad) o en 6 días (infecciones complicadas de piel y tejidos blandos). La duración total recomendada del tratamiento intravenoso y oral es de 7-14 días para la neumonía adquirida en la comunidad y de 7-21 días para las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

No debe excederse la dosis (400 mg una vez al día) ni la duración del tratamiento recomendadas para cada indicación.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, otras quinolonas o a alguno de los excipientes.

- Embarazo o lactancia.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con historia de trastornos en los tendones asociadas al tratamiento con quinolona.

Según referencias bibliográficas, en investigaciones preclínicas y en humanos se han observado cambios en la electrofisiología cardíaca en forma de prolongación del intervalo QT después del tratamiento con moxifloxacino. Por razones de seguridad medicamentosa, moxifloxacino está contraindicado en pacientes con:

- Prolongación del intervalo QT congénita o adquirida y documentada.
- Alteraciones electrolíticas, especialmente hipocalcemia no corregida.
- Bradicardia clínicamente relevante.
- Insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda.
- Historial previo de arritmias sintomáticas

Moxifloxacino no debe administrarse simultáneamente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Según referencias bibliográficas, debido a que los datos clínicos son limitados, moxifloxacino también está contraindicado en pacientes con alteración de la función hepática (Child Pugh C) y en pacientes con un aumento de transaminasas 5 veces por encima del límite superior de la normalidad.

Reacciones Adversas:

A continuación, Según referencias bibliográficas, se detallan las reacciones adversas basadas en todos los ensayos clínicos y derivadas de informes post-comercialización con moxifloxacino 400 mg (oral y terapia secuencial) ordenadas por frecuencia:

A excepción de la diarrea y las náuseas, todas las demás reacciones adversas se observaron con una frecuencia inferior al 3 %.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

- frecuentes (>1/100 a < 1/10)
- poco frecuentes (>1/1000 a < 1/100)
- raras (>1/10000 a < 10000/1000)
- muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Sobreinfección es debidas a bacterias resistentes u hongos, como la				

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
	candidiasis oral y vaginal				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Eosinofilia Prolongación del tiempo de protrombina/ aumento del INR		Aumento del valor de protrombina/ disminución del INR Agranalocitosis Pancitopenia	
Trastornos endocrinos				Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica	Anafilaxia, incluyendo de forma muy rara un shock que puede suponer un peligro para la vida, Edema alérgico/angioedema (incluyendo el edema laríngeo que puede poner en peligro la vida)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperlipidemia	Hiperglucemia Hiperuricemia	Hipoglucemia Coma hipoglucémico	
Trastornos psiquiátricos*		Reacciones de ansiedad Hiperactividad psicomotora/agitación	Labilidad emocional Depresión (en casos muy raros puede conducir a comportamientos autolesivos, tales como ideas/pensamientos suicidas o intentos de suicidio. Alucinaciones Delirio	Despersonalización Reacciones psicóticas que pueden conducir a conductas autolesivas, tales como ideas/pensamientos suicidas o intentos de suicidio.	
Trastornos del sistema nervioso*	Cefalea Mareo	Parestesia y disestesia Alteraciones del gusto (incluyendo ageusia en casos muy raros) Confusión y desorientación	Hipoestesia Alteraciones del olfato (incluyendo anosmia) Trastorno del sueño Alteración de la coordinación	Hiperestesia	

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		Alteraciones del sueño (predominantemente insomnio) Temblor Vértigo Somnolencia	(incluyendo alteraciones en la 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		

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas	Alteración hepática (incluyendo aumento de LDH) Aumento de la bilirrubina Aumento de gammaglutamil-transferasa Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.	raras asociada con complicaciones potencialmente mortales) Ictericia Hepatitis (principalmente colestásica)	Hepatitis fulminante con posible insuficiencia hepática que ponen en peligro la vida (incluidos casos mortales)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Exantema Urticaria Piel seca		Reacciones cutáneas vesiculares del tipo del síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (con posible peligro para la vida)	Pustulosis exantemática aguda (PEGA)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo *		Artralgia Mialgia	Tendinitis Calambres musculares Espasmos musculares Debilidad muscular	Rotura tendinosa Artritis Rigidez muscular Exacerbación de los síntomas de miastenia gravis	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios		Deshidratación	Insuficiencia renal (incluido el aumento del BUN y la creatinina) Insuficiencia Renal.		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración *		Malestar (principalmente astenia o fatiga) Dolores inespecíficos (incluido dolor de espalda, torácico, pélvico y de las extremidades) Sudoración	Edema		

*Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves, incapacitantes, de duración prolongada (incluso meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a varios, en ocasiones múltiples sistemas orgánicos y sentidos (incluyendo reacciones tales como tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor en las

extremidades, alteración de la marcha, neuropatías asociadas a parestesia, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y deterioro de la audición, la visión, el gusto y el olfato) en relación con el uso de quinolonas y fluoroquinolonas, en algunos casos con independencia de factores de riesgo preexistentes.

**Se han notificado casos de disección y aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas.

Después del tratamiento con otras fluoroquinolonas se han comunicado casos muy raros de los siguientes efectos adversos, que también podrían aparecer durante el tratamiento con moxifloxacino: aumento de la presión intracraneal (incluyendo pseudotumor cerebral), hipernatremia, hipercalcemia, anemia hemolítica, reacciones de fotosensibilidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Precauciones y Advertencias:

Se debe evitar el uso de moxifloxacino en pacientes que hayan experimentado con anterioridad reacciones adversas graves con el uso de medicamentos que contienen quinolonas o fluoroquinolonas.

El tratamiento de estos pacientes con moxifloxacino sólo se debe iniciar en ausencia de opciones terapéuticas alternativas y después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo.

El beneficio del tratamiento con moxifloxacino, especialmente en infecciones de poca gravedad, debe valorarse en el contexto de la información contenida en la sección de advertencias y precauciones especiales de empleo.

Prolongación del intervalo QTc y condiciones clínicas potencialmente relacionados con la prolongación del intervalo QTc:

Según el producto referente, se ha demostrado que moxifloxacino produce una prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG) de algunos pacientes. En el análisis de los ECG obtenidos en el programa de ensayos clínicos, la prolongación del intervalo QTc con moxifloxacino fue de $6 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$, 1,4 % comparado con el valor basal. Como las mujeres tienden a tener un intervalo QTc inicial más prolongado que los hombres, estas pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más sensibles a los efectos relacionados con el fármaco en el intervalo QT.

En pacientes en tratamiento con moxifloxacino se deben utilizar con precaución aquellos medicamentos con potencial para reducir los niveles de potasio.

Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con afecciones proarrítmicas en curso (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), como por ejemplo isquemia aguda de miocardio o prolongación del intervalo QT, ya que puede conllevar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes) y parada cardíaca. El valor de la prolongación del intervalo QT puede aumentar si se incrementan las concentraciones del fármaco. Por ello se recomienda no exceder la dosis recomendada. En caso de aparición de signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con moxifloxacino, el tratamiento debe interrumpirse y debe realizarse un ECG.

Hipersensibilidad/reacciones alérgicas:

Según referencias bibliográficas, se han descrito reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, tras la primera administración de fluoroquinolonas, moxifloxacino incluido. Las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un shock potencialmente mortal, incluso tras la primera administración. En casos de manifestaciones clínicas de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir la administración de moxifloxacino e iniciar un tratamiento adecuado (p. ej. tratamiento para el shock).

Trastornos hepáticos graves:

Según referencias bibliográficas, con moxifloxacino, se han notificado casos de hepatitis fulminante con posibilidad de conducir a una insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales). Se debe advertir a los pacientes que contacten con su médico antes de continuar con el tratamiento, si aparecen signos o síntomas de hepatitis fulminante, como una rápida aparición de astenia asociada con ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. En caso de aparición de indicios de alteración hepática, deben realizarse

pruebas/investigaciones de la función hepática.

Reacciones adversas cutáneas graves:

Según referencias bibliográficas, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés) incluyendo la necrólisis epidérmica tóxica (NET: también conocida como síndrome de Lyell), síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con moxifloxacin, 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 moxifloxacin y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET o PEGA con el uso de moxifloxacin, no se debe reiniciar el tratamiento con moxifloxacin 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin, y se indicará a los pacientes que contacten con su médico.

Neuropatía periférica:

En pacientes tratados con quinolonas y fluoroquinolonas se han notificado casos de polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora que dieron lugar a parestesias, hipoestusias, disestusias o debilidad en pacientes que recibían quinolonas y fluoroquinolonas. Se debe indicar a los pacientes bajo tratamiento con moxifloxacin 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 moxifloxacin. 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 moxifloxacin e instaurar las medidas adecuadas. Se recomienda precaución si moxifloxacin 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, moxifloxacin 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 moxifloxacin. Si se sospecha o confirma DAA o CAA, debe suspenderse el tratamiento en curso con agentes antibacterianos, incluyendo moxifloxacin, 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:

Moxifloxacin debe utilizarse con precaución en los pacientes con miastenia gravis porque los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y rotura de tendones:

Se pueden producir tendinitis y rotura de tendones (especialmente, pero no únicamente limitada, al tendón de Aquiles), a veces bilateral, ya en las primeras 48 horas desde el inicio del tratamiento con quinolonas y fluoroquinolonas, y se han notificado casos hasta varios meses después de interrumpir el mismo. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones se encuentra aumentado en los pacientes de edad avanzada, en los pacientes con insuficiencia renal, en pacientes que han recibido trasplantes de órganos sólidos y en los pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de corticosteroides. Ante el primer signo de tendinitis (p. ej., tumefacción dolorosa, inflamación), se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino y se debe considerar un tratamiento alternativo. Se deben tratar de manera apropiada (p. ej., inmovilización) la(s) extremidad(es) afectada(s). No se deben utilizar corticosteroides si se producen signos de tendinopatía.

Aneurisma y disección aórticos y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas:

Según referencias bibliográficas, los estudios epidemiológicos reportan un mayor riesgo de aneurisma y disección aórtica, especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de válvulas mitral y aórtica después de la administración de fluoroquinolonas. Se han notificado casos de disección o aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas.

Por lo tanto, las fluoroquinolonas solo se deben usar después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo, y después de considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares conocidos de enfermedad por aneurisma o enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas, en pacientes diagnosticados con aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predispongan a:

- Tanto para la disección y aneurisma aórticos como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (por ejemplo, trastornos del tejido conjuntivo como el síndrome de Marfan o de Ehlers-Danlos, el síndrome de Turner, enfermedad de Behçet, hipertensión y artritis reumatoide); o
- Disección y aneurisma aórticos (por ejemplo, trastornos vasculares como la arteritis de Takayasu, la arteritis de células gigantes, la aterosclerosis conocida o el síndrome de Sjögren); o
- Regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (p. ej., endocarditis infecciosa).

El riesgo de disección y aneurisma aórticos y su rotura también puede aumentar en pacientes tratados de forma concomitante con corticoesteroides sistémicos.

En caso de dolor abdominal, torácico o lumbar repentino, se debe aconsejar a los pacientes que consulten inmediatamente a un médico en un servicio de urgencias.

Se debe recomendar a los pacientes que acudan inmediatamente a un médico en caso de disnea aguda, aparición reciente de palpitaciones cardíacas o aparición de edema abdominal o de las extremidades inferiores.

Pacientes con insuficiencia renal:

Los pacientes de edad avanzada con alteración renal deben usar moxifloxacino con precaución si son incapaces de mantener una ingesta adecuada de líquidos, porque la deshidratación puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

Alteraciones visuales:

Si la visión aparece alterada o se experimenta cualquier efecto en los ojos, debe consultar a un oftalmólogo inmediatamente.

Disglucemia:

Al igual que con todas las quinolonas, con moxifloxacino se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo tanto hipoglucemia e hiperglucemia normalmente en pacientes diabéticos de edad avanzada que reciben tratamiento concomitante con un agente oral hipoglucemiante (por ejemplo, glibenclamida) o con insulina. Se han notificado casos de coma hipoglucémico. En los pacientes diabéticos, se recomienda una cuidadosa monitorización de la glucemia.

Prevención de las reacciones de fotosensibilidad:

Las quinolonas pueden causar reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en algunos estudios se ha demostrado que moxifloxacino tiene un riesgo menor para inducir fotosensibilidad.

No obstante, se debe advertir a los pacientes que eviten la exposición a radiaciones UV o a la luz solar intensa y/o de manera prolongada durante el tratamiento con moxifloxacino.

Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa:

Los pacientes con historia familiar o con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son propensos a sufrir reacciones hemolíticas al ser tratados con quinolonas. Por tanto, moxifloxacino debe usarse con precaución en estos pacientes.

Pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica:

Para pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. ej. asociada con absceso tubo-ovárico o pélvico), para la que el tratamiento intravenoso se considera necesario, no se recomienda el tratamiento con Moxaval®.

La enfermedad inflamatoria pélvica puede estar causada por *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas. Por lo tanto, en esos casos, el tratamiento empírico con moxifloxacino debe administrarse junto con otro antibiótico adecuado (p. ej. cefalosporina), a no ser que puedan excluirse la presencia de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a moxifloxacino. Si no se consigue una mejora clínica a los 3 días de tratamiento, la terapia debe reconsiderarse.

Pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos:

No se ha establecido la eficacia clínica de moxifloxacino intravenoso en el tratamiento de infecciones por quemaduras graves, fascitis e infecciones de pie diabético con osteomielitis.

Interferencias con pruebas biológicas:

La terapia con moxifloxacino puede interferir con el cultivo de *Mycobacterium* spp. por supresión del crecimiento micobacteriano produciendo resultados falsos negativos en las muestras obtenidas de los pacientes que reciben moxifloxacino.

Pacientes con infecciones por SARM:

Moxifloxacino no está recomendado para el tratamiento de infecciones por SARM. En caso de sospecha o confirmación de una infección por SARM, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano apropiado.

Población pediátrica:

Debido a los efectos adversos en el cartílago en animales inmaduros, el uso de moxifloxacino en niños o adolescentes menores de 18 años está contraindicado.

Advertencias de Excipientes

Moxaval® contiene Lactosa: Este medicamento contiene Lactosa si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Moxaval® contiene Colorante rojo FD&C N° 40: Este medicamento contiene colorante rojo FD&C N° 40, puede provocar reacciones de tipo alérgicas.

Moxaval® contiene Sodio: Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios de los efectos de moxifloxacino sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, las fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino, pueden producir un trastorno de la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria debido a reacciones del SNC (p. ej. mareo o pérdida transitoria aguda de la visión) o pérdida de la conciencia aguda y de breve duración (síncope). Debe aconsejarse a los pacientes que observen cómo reaccionan a moxifloxacino antes de conducir o manejar maquinaria.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

Según referencias bibliográficas, no se ha evaluado la seguridad de moxifloxacino en el embarazo humano. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el posible riesgo para los humanos. Debido al riesgo experimental de daño de las fluoroquinolonas en el cartílago de las articulaciones que soportan peso de animales inmaduros y las lesiones articulares reversibles descritas en niños recibiendo algunas fluoroquinolonas, moxifloxacino no debe utilizarse en mujeres embarazadas.

Lactancia:

Según referencias bibliográficas, no se dispone de datos en la lactancia o en madres lactantes. Los datos preclínicos indican que pequeñas cantidades de moxifloxacino pasan a la leche materna. En ausencia de datos en humanos y debido al riesgo experimental del daño de las fluoroquinolonas en el cartílago de las articulaciones que soportan peso de animales inmaduros, la lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con moxifloxacino.

Fertilidad:

Los estudios realizados en animales no han mostrado alteración de la fertilidad.

Interacciones:

Interacciones con medicamentos:

Fármacos con potencial para prolongar el intervalo QT

No puede excluirse que se produzca un efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT de moxifloxacino y otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT. Esto puede suponer un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes. Por tanto, la co-administración está 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 $C_{máx}$ de digoxina en aproximadamente un 30 %, sin afectar la AUC ni los niveles basales. No se requieren precauciones especiales para el uso con digoxina.

Glibenclamida:

En estudios con voluntarios diabéticos, la administración concomitante de moxifloxacino oral con glibenclamida produjo una disminución de aproximadamente un 21 % de las concentraciones plasmáticas máximas de glibenclamida. Teóricamente, la combinación de glibenclamida y moxifloxacino podría producir hiperglucemia leve y transitoria. No obstante, los cambios farmacocinéticos observados con glibenclamida no tuvieron efecto alguno en los parámetros farmacodinámicos (glucosa en sangre, insulina). Por consiguiente, no se observó ninguna interacción clínicamente relevante entre moxifloxacino y glibenclamida.

Cambios en el INR:

En pacientes tratados con agentes antibacterianos, especialmente fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclinas, cotrimoxazol, y algunas cefalosporinas, se han notificado numerosos casos que demuestran un aumento de la

actividad anticoagulante oral. Entre los factores de riesgo se incluyen las condiciones infecciosas e inflamatorias, la edad y el estado general del paciente. En estas circunstancias resulta difícil determinar en qué medida la alteración del INR (cociente internacional normalizado) está causada por la infección o por el tratamiento. Una medida de precaución podría ser una monitorización más frecuente del INR. Si es preciso, se ajustará la dosis del anticoagulante oral.

Citocromo P450:

Según referencias bibliográficas, estudios clínicos han demostrado que no se producen interacciones con la administración concomitante entre moxifloxacino y ranitidina, probenecid, anticonceptivos orales, suplementos de calcio, morfina administrada por vía parenteral, teofilina, ciclosporina o itraconazol.

Estudios in vitro con enzimas del citocromo P450 de humanos avalan estos hallazgos. Considerando estos resultados, la interacción metabólica vía enzimas P450 es poco probable.

Interacción con alimentos:

Moxifloxacino no presenta interacción clínicamente significativa con los alimentos, incluidos productos lácteos.

Sobredosificación:

No se recomiendan medidas específicas tras una sobredosis accidental. En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento sintomático. Debido a la posibilidad de prolongación del intervalo QT, debe llevarse a cabo una monitorización del ECG. La administración simultánea de carbón activado con una dosis oral de 400 mg de moxifloxacino reduce la disponibilidad sistémica del fármaco en más del 80%. En caso de sobredosis oral, el uso de carbón activado en las fases iniciales de la absorción puede ser útil para prevenir una exposición sistémica excesiva a moxifloxacino.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

Mantener en su envase original, protegido de la luz y humedad.

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

El uso de este medicamento exige diagnóstico y supervisión médica.

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.

MOXOF

Antibiótico oftálmico



Bibliografía:

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

Descripción:

MOXOF contiene moxifloxacino, un antibacteriano oftálmico

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Moxifloxacino (como clorhidrato) 0,5 g
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario sellado con 5 mL de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; antiinfecciosos, otros antiinfecciosos, código ATC: S01AE07

Mecanismo de acción:

Moxifloxacino, una fluoroquinolona de cuarta generación, inhibe la ADN girasa y la topoisomerasa IV necesarias para la replicación, reparación y recombinación del ADN bacteriano.

Resistencia:

La resistencia a fluoroquinolonas, inclusive moxifloxacino, generalmente tiene lugar por mutaciones cromosómicas en genes que codifican la ADN girasa y la topoisomerasa IV. En bacterias Gram negativas, la resistencia a moxifloxacino puede deberse a mutaciones en sistemas génicos *mar* (resistencia múltiple a los antibióticos) y *qnr* (resistencia a quinolonas). La resistencia está también relacionada con la expresión de proteínas de eflujo de bacterias y la inactivación de enzimas. No se espera resistencia cruzada con betalactámicos, macrólidos y aminoglucósidos, debido a las diferencias en su mecanismo de acción.

Puntos de corte de la Prueba de Sensibilidad:

Para moxifloxacino administrado como un fármaco tópico, no hay datos farmacológicos que lo correlacionen con el resultado clínico. Por esta razón, el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) propone que se utilicen los siguientes puntos de corte epidemiológicos (ECOFF mg/ml) derivados de las curvas de distribución CMI, para indicar la sensibilidad de moxifloxacino tópico:

<i>Corynebacterium</i>	ND
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25 mg/l
<i>Staphylococcus, coag-neg.</i>	0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5 mg/l
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5 mg/l
<i>Streptococcus, viridans group</i>	0,5 mg/l
<i>Enterobacter spp.</i>	0,25 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,125 mg/l
<i>Klebsiella spp.</i>	0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/l
<i>Morganella morganii</i>	0,25 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,032 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 mg/l
<i>Serratia marcescens</i>	1 mg/l

En determinadas especies, la prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por lo que es importante disponer de información local de resistencias, en especial en el caso de tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que se cuestione la utilidad de moxifloxacino en algunos tipos de infecciones, debe buscarse asesoramiento de expertos.

ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES

Microorganismos Gram positivos aerobios:

Corynebacterium spp. incluyendo
Corynebacterium diphtheriae
Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus grupo viridans

Microorganismos Gram negativos aerobios:

Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens

Microorganismos anaerobios:

Propionibacterium acnes

Otros microorganismos:

Chlamydia trachomatis

ESPECIES EN LAS CUALES LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA

Microorganismos Gram positivos aerobios:

Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)
Staphylococcus especies coagulasa-negativa (resistente a meticilina)

Microorganismos Gram negativos aerobios:

Neisseria gonorrhoeae

Otros microorganismos:

Ninguno

ORGANISMOS 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 C_{max} y AUC fueron 2,7 ng/ml y 41,9 ng·h/ml, respectivamente. Estos valores de exposición son aproximadamente 1.600 y 1.200 veces inferiores a las determinaciones medias C_{max} y AUC notificadas después de dosis orales terapéuticas de 400 mg de moxifloxacino. Se estimó que la semivida plasmática de moxifloxacino es de 13 horas.

Datos preclínicos sobre seguridad:

En estudios no clínicos sólo se observaron efectos a exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima humana después de la administración oftálmica, lo que supone poca importancia para su uso en clínica. Al igual que con otras quinolonas, moxifloxacino fue también genotóxica in vitro en células bacterianas y de mamíferos. Ya que estos efectos pueden ser debidos a la interacción con la girasa bacteriana y a concentraciones considerablemente más elevadas a la interacción con la topoisomerasa II en células de mamíferos, puede asumirse que existe un umbral de concentración para genotoxicidad. En los test in vivo, no se encontró evidencia de genotoxicidad, a pesar de emplear dosis altas de moxifloxacino. Por lo tanto, las dosis terapéuticas para humanos proporcionan un adecuado margen de seguridad. En un modelo de iniciación/provocación en ratas, no se observaron indicios de efecto carcinogénico. A diferencia de otras quinolonas, moxifloxacino no mostró propiedades fototóxicas ni fotogenotóxicas en exhaustivos estudios in vitro e in vivo.

Indicaciones:

MOXOF solución oftálmica esta indica para el tratamiento de conjuntivitis bacteriana causada por cepas de microorganismos susceptibles.

Posología y Administración:

Posología:

La dosis es instilar 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 3 veces al día por 7 días. Si no se observa mejoría a los 5 días de iniciada la terapia, debe reconsiderarse el diagnóstico y/o tratamiento. La duración del tratamiento depende de la gravedad de la afección y del curso clínico y bacteriológico de la infección.

Forma de administración:

Vía de administración: Oftálmica

No inyectar. No se debe inyectar subconjuntivalmente MOXOF solución oftálmica 0,5% ni introducirlo directamente en la cámara anterior del ojo.

Para evitar una posible contaminación de la punta del gotario y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco.

Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otras quinolonas o a algunos de los excipientes incluidos en la composición del medicamento.

Reacciones Adversas:

Tabla resumen de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ hasta $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ hasta $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ hasta $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Disminución de hemoglobina
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco Frecuentes	Cefalea
	Raras	Parestesia
	Frecuencia no conocida	Mareo
Trastornos oculares	Frecuente	Dolor ocular, irritación ocular
	Poco frecuentes	Queratitis puntiforme, ojo seco, hemorragia conjuntival, hiperemia ocular, prurito en el ojo, edema palpebral, molestia ocular
	Raras	Defectos del epitelio corneal, trastorno corneal, conjuntivitis, blefaritis, edema conjuntival, visión borrosa, agudeza visual disminuida, astenopia, eritema del párpado.
	Frecuencia no conocida	Endoftalmitis, queratitis ulcerosa, erosión corneal, abrasión corneal, presión intraocular elevada, opacidad corneal, infiltrados corneal, depósitos corneales, alergia ocular, queratitis, edema corneal, fotofobia, edema palpebral, lagrimeo aumentado, secreción ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos.
Trastornos cardíacos	Frecuencia no conocida	Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Molestia nasal, dolor faringolaríngeo, sensación de cuerpo extraño (garganta)
	Frecuencia no conocida	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Disgeusia
	Raras	Vómitos
Trastornos hepato biliares	Frecuencia no conocida	Náuseas
	Raras	Alanina aminotransferasa elevada, gamma-glutamilttransferasa elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Eritema, erupción, prurito, urticaria

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema (inclusive edema de laringe, faringe o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y picor.

Se han recibido notificaciones referentes a pacientes tratados con fluoroquinolonas sistémicas que sufrieron roturas de tendones de hombro, mano, de Aquiles u otros, que requirieron reparación quirúrgica o causaron

incapacidad prolongada. Los estudios y la experiencia postcomercialización con quinolonas sistémicas indican que el riesgo de estas roturas puede aumentar en pacientes que reciben corticosteroides, especialmente pacientes geriátricos y en tendones que soportan mucha tensión, incluyendo el tendón de Aquiles.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Precauciones y Advertencias:

En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema (inclusive edema de laringe, faringe o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y picor.

Si se produce una reacción alérgica a MOXOF, debe interrumpirse su uso. Las reacciones de hipersensibilidad agudas graves a moxifloxacino u otro componente pueden requerir tratamiento de urgencia. Debe administrarse oxígeno y despejar las vías respiratorias cuando esté clínicamente indicado.

Como sucede con otros antiinfecciosos, el uso prolongado puede producir sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, inclusive hongos. Si se produce sobreinfección, debe interrumpirse el uso e instaurar tratamiento alternativo.

Durante el tratamiento sistémico con fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino, puede aparecer inflamación y rotura de tendones, especialmente en pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados concomitantemente con corticosteroides. Las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino tras administración oftálmica de MOXOF son mucho más bajas que tras dosis orales terapéuticas de moxifloxacino. Sin embargo, se debe tener precaución y se deberá suspender el tratamiento con MOXOF cuando aparezca el primer signo de inflamación de tendones.

MOXOF no debe utilizarse para la profilaxis o tratamiento empírico de conjuntivitis gonocócica, inclusive la oftalmia neonatal gonocócica, debido a la prevalencia de *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas. Los pacientes con infecciones oculares ocasionadas por *Neisseria gonorrhoeae* deben recibir tratamiento sistémico apropiado.

Debe advertirse a los pacientes que no usen lentes de contacto si presentan signos y síntomas de infección ocular bacteriana.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de MOXOF en niños menores de 1 año, por lo tanto, no está recomendado su uso en este grupo.

Población geriátrica:

No hay diferencias en la seguridad y eficacia de moxifloxacino oftálmico administrado en pacientes jóvenes y pacientes mayores.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de MOXOF sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, como con cualquier solución oftálmica, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de MOXOF en mujeres embarazadas.. MOXOF se puede utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos Teratogénicos: Moxifloxacino no fue teratogénico cuando se administro a ratas preñadas durante la organogénesis a dosis orales de hasta 500 mg/kg/día (aproximadamente 21.700 veces más alta que la dosis diaria total oftálmica humana recomendada), sin embargo, se observaron una disminución del peso corporal fetal y un desarrollo ligeramente retrasado del esqueleto fetal.

Lactancia:

Moxifloxacino no se ha cuantificado en la leche humana, aunque se puede presumir que se excretan en la leche humana. Se debe tener precaución cuando MOXOF solución oftálmica se administra a madres en periodos de lactancia.

Fertilidad:

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de MOXOF sobre la fertilidad.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

No se han realizado estudios específicos de interacción con MOXOF. Dada la baja concentración sistémica de moxifloxacino después de la administración oftálmica de este medicamento, es poco probable que se produzcan interacciones medicamentosas.

Sobredosificación:

La limitada capacidad de contención del saco conjuntival para productos oftálmicos prácticamente excluye cualquier sobredosis de este medicamento. La cantidad total de moxifloxacino en un único envase es demasiado pequeña para inducir reacciones adversas después de ingestión accidental. En caso de producirse una sobredosificación se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.

MUXELIX

Mucolítico



Descripción:

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 hederacosidos, 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 hедера 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 hедера helix.

Embarazo y Lactancia:

No se ha establecido la seguridad de administrar hедера 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 hедера 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 hедера helix.

Sobredosificación:

La sobredosis de hедера 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 hедера helix.

En caso de ocurrir una sobredosificación se deberán implementar las medidas de soporte necesarias para revertir los síntomas.

Almacenaje:

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

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

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

MUXOL

Mucolítico



Bibliografía:

1. Ficha técnica producto Ambroxol, publicado por AEMPS, Mayo 2016.
2. Folleto de información al paciente publicado por el ISP.

Bolivia: Importado y distribuido por Farmaval Bolivia S.R.L., Av. Beni entre 4to y 5to anillo Urb. Canada Dry, C/ María Luisa Castro N° 28, Santa Cruz – Bolivia. Teléfonos 3115952 – 3413403.

Paraguay: Importado y distribuido por DISFAR S.R.L.
Olegario Andrade N° 1978
D.T. Gustavo Almada.

República Dominicana: Titular Laboratorios Saval S.A. Chile.

Descripcion:

MUXOL contiene ambroxol, un mucolítico

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:	
Ambroxol Clorhidrato	30 mg
Excipientes c.s.	

Cada 5 mL de Jarabe adulto contiene:	
Ambroxol Clorhidrato	30 mg
Excipientes c.s.	

Cada 5 mL de Jarabe pediátrico contiene:	
Ambroxol Clorhidrato	15 mg
Excipientes c.s.	

Presentaciones:

Muxol comprimidos 30 mg: Estuche impreso que contiene blíster con 20 comprimidos

Muxol jarabe adulto 30 mg/5mL: Estuche impreso que contiene frasco con 100 mL

Muxol jarabe pediátrico 15mg/5mL: Estuche impreso que contiene frasco con 100 mL

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Mucolíticos, código ATC: R05CB06

Se ha demostrado que ambroxol aumenta la secreción de las vías respiratorias, potencia la producción de surfactante pulmonar y estimula la actividad ciliar. Estas acciones tienen como consecuencia una mejoría del flujo y del transporte de la mucosidad (aclaramiento mucociliar), según se ha demostrado en estudios farmacológicos. La potenciación de la secreción fluida y del aclaramiento mucociliar facilita la expectoración y alivia la tos; así mismo, en pacientes con bronquitis crónica y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), reduce el número de exacerbaciones.

La administración de ambroxol hidrocloreuro eleva la concentración de antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina, doxiciclina) en el tejido broncopulmonar y en el esputo.

MECANISMO DE ACCIÓN

Aunque el mecanismo de acción de ambroxol no está totalmente definido, existen evidencias de que su principal acción farmacológica se debería a la propiedad de aumentar la cantidad de secreciones traqueo-bronquiales junto con disminuir su viscosidad, junto a esto, ambroxol incrementa el transporte mucociliar por aumento de la motilidad ciliar, propiedad responsable de la acción expectorante de ambroxol.

FARMACOCINÉTICA

Absorción:

La absorción de ambroxol hidrocloreuro, a partir de formas orales de liberación inmediata, es rápida y completa, con linealidad de dosis dentro de los límites terapéuticos.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el plazo de 1–2,5 horas tras la administración de las formas de liberación inmediata y en una media de 6,5 horas con las formas de liberación lenta.

La biodisponibilidad absoluta tras la administración de un comprimido de 30 mg fue de un 79%.

Distribución:

La distribución de ambroxol hidrocloreuro de la sangre al tejido es rápida y acusada, alcanzándose la concentración máxima de principio activo en el pulmón. El volumen de distribución tras la administración oral fue de 552 L. Dentro de los límites terapéuticos, la fijación a proteínas plasmáticas fue de aproximadamente un 90%.

Metabolismo o Biotransformación:

Alrededor del 30% de la dosis oral administrada se elimina por efecto de primer paso hepático.

Ambroxol hidrocloreuro se metaboliza fundamentalmente en el hígado por glucuronidación e hidrólisis a ácido dibromantranílico (aproximadamente el 10% de la dosis) además de algunos metabolitos minoritarios. Los estudios en microsomas de hígado humanos han mostrado que CYP3A4 es el responsable del metabolismo de ambroxol hidrocloreuro a ácido dibromantranílico. A los tres días de la administración oral, aproximadamente el 6% de la dosis se halla en forma libre, mientras que aproximadamente el 26% de la dosis se recupera en forma de conjugado en la orina.

Eliminación:

Ambroxol hidrocloreuro se elimina con una semivida terminal de eliminación de aproximadamente 10 horas. El aclaramiento total se encuentra en el rango de 660 ml/min, siendo el aclaramiento renal de aproximadamente el 83% del aclaramiento total.

En pacientes con disfunción hepática, la eliminación de ambroxol hidrocloreuro se encuentra disminuida, dando lugar a niveles plasmáticos aproximadamente 1,3-2 veces mayores.

Debido al amplio rango terapéutico de ambroxol hidrocloreuro, no son necesarios ajustes de dosis.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s):

La edad y el género no afectaron la farmacocinética de ambroxol hidrocloreuro de forma clínicamente relevante, y por tanto no es necesario un ajuste de dosis.

La comida no afectó la biodisponibilidad de ambroxol hidrocloreuro.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

En estudios de administración aguda en distintas especies animales, el índice de toxicidad de ambroxol fue muy bajo. Desde el punto de vista toxicológico no se ha detectado ningún órgano diana para ambroxol.

En estudios realizados en ratas y conejos, a dosis de hasta 3000 mg/kg en ratas y 200 mg/kg en conejos, no se observaron efectos embriotóxicos ni teratógenos atribuibles a ambroxol. La fertilidad de ratas macho y hembra no se vio afectada con dosis de hasta 500 mg/kg. Durante el desarrollo peri- y posnatal, la dosis de 500 mg/kg

resultó ligeramente tóxica para los animales, tanto para madres como para las crías, demostrando un retraso en el desarrollo y una reducción en el número de animales por camada.

Ambroxol no tuvo efectos mutagénicos (pruebas Ames y micronúcleo). La sustancia no demostró potencial tumorigeno en estudios de carcinogénesis realizados en ratones y ratas.

Indicaciones:

Ambroxol está indicado como expectorante mucolítico para el alivio de la tos productiva por estados gripales, para adultos y niños a partir de 2 años.

No debe utilizarse para el alivio de la tos crónica producida por el cigarrillo, asma, enfisema o tos seca.

Posología y Administración:

Vía de Administración : Oral

Dosis : Según prescripción médica.

Comprimidos : Dosis usual en adultos y niños mayores de doce años: un comprimido cada 8 horas (60 a 90 mg. diarios).

Jarabe Adulto : Dosis usual en adultos y niños mayores de doce años: 5 mL cada 8 horas (60 a 90 mg. diarios).

Dosis usual en niños entre de seis y doce años, 2.5 mL cada 8 horas (30 a 45 mg diarios).

Jarabe pediátrico : Niños de dos a cinco años 2.5 ml. tres veces al día.

Niños ente cinco y doce años 5 ml tres veces al día.

Se recomienda beber un vaso de agua después de cada dosis y abundante líquido durante el día.

Este medicamento se puede tomar con o sin comida. La toma concomitante del medicamento con comida no afecta a la eficacia del mismo.

Si el paciente no mejora o empeora después de 5 días de tratamiento, se debe evaluar la situación clínica.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ambroxol hidrocloreuro o a cualquier componente de la fórmula.

No administre en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a Bromhexina, existe la probabilidad de experimentar reacciones de hipersensibilidad cruzada.

Este medicamento está contraindicado en niños menores de 2 años.

Reacciones Adversas:

La frecuencia de las reacciones adversas se ha descrito utilizando el convenio de frecuencias MedDRA.

a) Las reacciones adversas más frecuentes son: disgeusia, hipoestesia faríngea, náuseas e hipoestesia oral.

b) Relación tabulada de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad	Raros (\geq 1/10.000 a < 1/1.000)
	Reacciones anafilácticas tales como choque anafiláctico, angioedema y prurito	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los

Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	datos disponibles) Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipoestesia faríngea	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
	Náuseas, hipoestesia oral	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, sequedad de boca	Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)
	Sequedad de garganta	Raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
	Exantema, urticaria	Raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones adversas cutáneas graves (tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantematosa generalizada aguda)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Precauciones y Advertencias:

Se han recibido notificaciones de reacciones cutáneas graves, tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA), asociadas a la administración de ambroxol hidrocloreuro. Si el paciente presenta síntomas o signos de exantema progresivo (en ocasiones asociado a ampollas o lesiones de las mucosas), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ambroxol hidrocloreuro y se debe consultar a un médico.

En caso de alteración de la función renal o hepatopatía grave, sólo debe utilizarse Muxol tras consultar a un médico. En cuanto a los medicamentos con metabolismo hepático seguido de eliminación renal, es de esperar la acumulación de metabolitos de ambroxol producidos en el hígado en caso de insuficiencia renal grave.

Población pediátrica:

En niños de 2 a 6 años se debería evaluar la relación beneficio-riesgo.

Advertencia sobre excipientes:

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

A partir de los datos post-comercialización, no existen evidencias de su influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Ambroxol atraviesa la barrera placentaria. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios preclínicos, así como la amplia experiencia clínica después de la 28ª semana, no han mostrado evidencia de efectos nocivos en el feto. Sin embargo, deberán observarse las precauciones habituales, en relación a la utilización de medicamentos en el embarazo. No se recomienda el uso de ambroxol, fundamentalmente durante el primer trimestre del embarazo.

Lactancia: El fármaco pasa a la leche materna, por lo que no es recomendable su utilización durante la lactancia. Sin embargo, no es probable que afecte al lactante cuando se administra a dosis terapéuticas.

Interacciones:

La administración de ambroxol eleva la concentración de antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina, doxiciclina) en el tejido broncopulmonar y en el esputo.

No se han descrito interacciones desfavorables de trascendencia clínica con otros medicamentos.

Sobredosificación:

No se han comunicado hasta la fecha síntomas de sobredosificación. En caso de producirse, se recomienda instaurar tratamiento sintomático.

Almacenaje:

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

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

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

NEURUM COMPRIMIDOS

Antiepiléptico



Bibliografía:

Ficha técnica Pregabalina cápsulas duras publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [En línea] Fecha de revisión 25 de agosto 2022.

Descripción:

NEURUM contiene preabalina, un analgésico neuroléptico, antiepiléptico

Composición:

Cada comprimido ranurado contiene:
Pregabalina 75 ó 150 mg
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Neurum 75 mg: Envase con 30 comprimidos ranurados
Neurum 150 mg: Envase con 30 comprimidos ranurados

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, otros antiepilépticos; código ATC: N03AX16

El principio activo, pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico [ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico].

Mecanismo de acción:

La pregabalina se une a una subunidad auxiliar de los canales de calcio dependientes del voltaje en el Sistema Nervioso Central.

Eficacia clínica y seguridad:

Dolor neuropático:

Se ha demostrado la eficacia en ensayos clínicos en neuropatía diabética, neuralgia postherpética y lesión de la médula espinal. No se ha estudiado la eficacia en otros modelos de dolor neuropático.

La pregabalina se ha estudiado en 10 ensayos clínicos controlados con una duración de hasta 13 semanas y dos administraciones al día (DVD) y con una duración de hasta 8 semanas y tres administraciones al día (TVD). En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

En ensayos clínicos de hasta 12 semanas de duración para dolor neuropático periférico y central, se observó una reducción del dolor a la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo del periodo de tratamiento.

En ensayos clínicos controlados para dolor neuropático periférico, el 35% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los pacientes con placebo experimentaron una mejoría de un 50% en la escala de dolor. En el caso de los pacientes que no experimentaron somnolencia, dicha mejoría se observó en un 33% de los pacientes tratados con pregabalina y en un 18% de los pacientes con placebo. En el caso de los pacientes que experimentaron somnolencia, los porcentajes de respondedores fueron del 48% para pregabalina y 16% para placebo.

En el ensayo clínico controlado para dolor neuropático central, el 22% de los pacientes tratados con pregabalina y el 7% de los pacientes con placebo experimentaron una mejoría del 50% en la escala de dolor.

Epilepsia:

Tratamiento complementario:

La pregabalina se ha estudiado en 3 ensayos clínicos controlados con una duración de hasta 12 semanas tanto con la administración DVD como con TVD. En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

Se observó una reducción en la frecuencia de las crisis a la primera semana de tratamiento.

Población pediátrica:

No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de pregabalina como tratamiento complementario para la epilepsia en pacientes pediátricos de menos de 12 años y adolescentes. Los acontecimientos adversos observados en un estudio de farmacocinética y tolerabilidad en el que participaron pacientes de entre 3 meses y 16 años de edad (n = 65) con crisis de inicio parcial fueron similares a los observados en los adultos. Los resultados de un estudio de 12 semanas, controlado con placebo, de 295 pacientes pediátricos de 4 a 16 años de edad y otro estudio de 14 días, controlado con placebo, de 175 pacientes pediátricos de 1 mes hasta 4 años de edad, realizados para evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina como tratamiento complementario para el tratamiento de crisis de inicio parcial, y dos estudios de seguridad, sin enmascaramiento, de 1 año de duración en 54 y 431 pacientes pediátricos, respectivamente, de entre 3 meses y 16 años de edad con epilepsia indican que los acontecimientos adversos de pirexia e infecciones respiratorias altas se observaron con mayor frecuencia que en los estudios en adultos de pacientes con epilepsia.

En el estudio controlado con placebo de 12 semanas, los pacientes pediátricos (de 4 a 16 años de edad) recibieron pregabalina 2,5 mg/kg/día (máximo, 150 mg/día), pregabalina 10 mg/kg/día (máximo, 600 mg/día) o placebo. El porcentaje de sujetos con al menos un 50% de reducción en las crisis de inicio parcial desde la visita basal fue del 40,6% de los pacientes tratados con pregabalina 10 mg/kg/día (p=0,0068 en comparación con placebo), el 29,1% de los pacientes tratados con pregabalina 2,5 mg/kg/día (p=0,2600 en comparación con placebo) y el 22,6% de aquellos que recibieron placebo.

En el estudio de 14 días controlado con placebo, los pacientes pediátricos (de 1 mes hasta menos de 4 años de edad) recibieron 7 mg/kg/día de pregabalina, 14 mg/kg/día de pregabalina o placebo. La mediana de la frecuencia de las crisis en 24 horas al inicio y en la visita final fue de 4,7 y de 3,8 para 7 mg/kg/día de pregabalina, 5,4 y 1,4 para 14 mg/kg/día de pregabalina y 2,9 y 2,3 para placebo.

Pregabalina 14 mg/kg/día redujo significativamente la frecuencia de inicio de las crisis parciales transformadas logarítmicamente en comparación con placebo (p = 0,0223); pregabalina 7 mg/kg/día no mostró mejoría en comparación con placebo.

En un estudio controlado con placebo de 12 semanas en sujetos con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias (PGTC), 219 sujetos (de 5 a 65 años de edad, de los cuales 66 tenían entre 5 y 16 años de edad) recibieron pregabalina 5 mg/kg/día (máximo 300 mg/día), pregabalina 10 mg/kg/día (máximo 600 mg/día) o placebo como tratamiento complementario. El porcentaje de sujetos con al menos una reducción del 50% en la tasa de convulsiones PGTC fue del 41,3%, 38,9% y 41,7% para pregabalina 5 mg/kg/día, pregabalina 10 mg/kg/día y placebo, respectivamente.

Monoterapia (pacientes recientemente diagnosticados):

Pregabalina se ha estudiado en 1 ensayo clínico controlado de 56 semanas de duración administrada DVD.

Pregabalina no demostró inferioridad frente a lamotrigina en base a la variable de estar libre de crisis durante 6 meses. Pregabalina y lamotrigina tuvieron perfiles de seguridad similares y buena tolerabilidad.

Trastorno de ansiedad generalizada:

La pregabalina se ha estudiado en 6 ensayos controlados de 4-6 semanas de duración, un estudio en pacientes de edad avanzada de 8 semanas de duración y un estudio a largo plazo de prevención de recaídas con una fase doble ciego de prevención de recaídas de 6 meses de duración.

En la primera semana se observó un alivio de los síntomas del TAG como se reflejó en la Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton (HAM-A).

En los ensayos clínicos controlados (4-8 semanas de duración) el 52% de los pacientes tratados con pregabalina y el 38% de los que recibieron placebo mejoraron la puntuación total de la HAM-A en al menos un 50% desde la visita basal hasta la finalización del estudio.

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. Se realizaron pruebas oftalmológicas (incluyendo pruebas de agudeza visual, pruebas de campo visual y examen fundoscópico en pupila dilatada) a más de 3.600 pacientes como parte de los ensayos clínicos controlados. La agudeza visual se redujo en un 6,5% en los pacientes tratados con pregabalina frente al 4,8 % en los pacientes tratados con placebo.

Se detectaron alteraciones del campo visual en el 12,4 % de los pacientes tratados con pregabalina frente al 11,7% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron cambios fundoscópicos en el 1,7% de los pacientes tratados con pregabalina frente al 2,1% de los pacientes tratados con placebo.

Propiedades farmacocinéticas:

Los parámetros farmacocinéticos de pregabalina en el estado estacionario son similares en voluntarios sanos, pacientes con epilepsia recibiendo fármacos antiepilépticos y pacientes con dolor crónico.

Absorción:

La pregabalina se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas una hora tras la administración tanto de dosis única como de dosis múltiples. La biodisponibilidad oral de pregabalina se estima que es mayor o igual a 90% y es independiente de la dosis. Tras la administración repetida, el estado estacionario se alcanza en las 24 a 48 horas posteriores. La velocidad de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, produciéndose un descenso en la Cmax de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el tmax de aproximadamente 2,5 horas. Sin embargo, la administración de pregabalina junto con alimentos no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción de pregabalina.

Distribución:

En estudios preclínicos, se ha visto que la pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica en ratones, ratas y monos. Se ha visto que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas y está presente en la leche de ratas lactantes. En humanos, el volumen de distribución aparente de la pregabalina tras la administración oral es de aproximadamente 0,56 l/kg. La pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación:

La pregabalina sufre un metabolismo insignificante en humanos. Tras una dosis de pregabalina marcada isotópicamente, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en orina procedía de pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de pregabalina, metabolito principal de ésta encontrado en orina, representó el 0,9% de la dosis. En estudios preclínicos, no hubo indicios de racemización del S-enantiómero de pregabalina al R-enantiómero.

Eliminación:

La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente mediante excreción renal como fármaco inalterado. La semivida media de eliminación de pregabalina es de 6,3 horas. El aclaramiento plasmático y el aclaramiento renal de pregabalina son directamente proporcionales al aclaramiento de creatinina.

Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis.

Linealidad/No linealidad:

La farmacocinética de pregabalina es lineal en el rango de dosis diaria recomendada. La variabilidad farmacocinética interindividual de pregabalina es baja (< 20%). La farmacocinética de dosis múltiples es predecible a partir de los datos obtenidos con dosis única. Por tanto, no es necesario llevar una monitorización

rutinaria de las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Sexo:

Los ensayos clínicos indican que el sexo no tiene influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Alteración renal:

El aclaramiento de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina. Además, la pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (tras una sesión de hemodiálisis de 4 horas, las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen aproximadamente al 50%). Dado que la eliminación por vía renal es la principal vía de eliminación, en pacientes con insuficiencia renal es necesaria una reducción de la dosis y una dosis complementaria tras la hemodiálisis (ver Tabla 1).

Alteración hepática:

No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética específicos en pacientes con la función hepática alterada. Puesto que la pregabalina no sufre un metabolismo significativo y se excreta mayoritariamente como fármaco inalterado en orina, no es previsible que una alteración de la función hepática altere de forma significativa las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Población pediátrica:

En un estudio de farmacocinética y tolerabilidad se evaluó la farmacocinética de pregabalina en pacientes pediátricos con epilepsia (grupos de edad: de 1 a 23 meses, de 2 a 6 años, de 7 a 11 años y de 12 a 16 años) con concentraciones de dosis de 2,5, 5, 10 y 15 mg/kg/día.

En general, el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima tras la administración oral de pregabalina a pacientes pediátricos en ayunas fue similar en todo el grupo de edad y se produjo entre 0,5 horas y 2 horas después de la dosis.

Los parámetros de C_{max} y AUC de pregabalina aumentaron de forma lineal con el aumento de la dosis en cada grupo de edad. El AUC fue un 30% menor en los pacientes pediátricos con un peso inferior a 30 kg debido a un mayor aclaramiento ajustado al peso corporal del 43% en estos pacientes en comparación con los pacientes con un peso ≥ 30 kg.

La semivida terminal promedio de pregabalina fue, aproximadamente, de entre 3 y 4 horas en los pacientes pediátricos de hasta 6 años de edad, y de entre 4 y 6 horas en los de 7 años o más.

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que el aclaramiento de creatinina era una covariable significativa del aclaramiento de pregabalina oral, el peso corporal era una covariable significativa del volumen de distribución aparente de pregabalina oral, y que dichas relaciones eran similares en los pacientes pediátricos y adultos.

No se ha estudiado la farmacocinética de pregabalina en pacientes de menos de 3 meses de edad.

Pacientes de edad avanzada:

El aclaramiento de pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso en el aclaramiento de pregabalina oral está en relación con el descenso del aclaramiento de creatinina asociado con el aumento de la edad. Podría requerirse una reducción de la dosis de pregabalina en pacientes que tengan la función renal alterada debido a la edad (ver Tabla 1).

Madres lactantes:

Se evaluó la farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrados cada 12 horas (dosis diaria de 300 mg), en 10 mujeres lactantes, tras al menos 12 semanas después del parto. La lactancia tuvo un efecto nulo o pequeño sobre la farmacocinética de pregabalina. Pregabalina se excretó por la leche materna a concentraciones promedio, en estado de equilibrio, de aproximadamente el 76% de las presentes en el plasma materno. La dosis estimada para el lactante procedente de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 ml/kg/día) de las mujeres que reciben 300 mg/día o la dosis máxima de 600 mg/día sería de 0,31 o 0,62 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis estimadas son aproximadamente el 7% de la dosis materna diaria total, en mg/kg.

Datos preclínicos sobre seguridad:

En los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad en animales, la pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos se observaron efectos en el SNC, incluyendo hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó un aumento en la incidencia de atrofia retiniana, observada frecuentemente en ratas albinas ancianas, tras la exposición a largo plazo de pregabalina a exposiciones ≥ 5 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada.

La pregabalina no fue teratógena ni en ratones ni en ratas ni en conejos. Sólo hubo toxicidad fetal en ratas y conejos a exposiciones lo suficientemente por encima de la exposición en humanos. En estudios de toxicidad prenatal/postnatal, la pregabalina indujo toxicidad en el desarrollo de las crías en ratas a exposiciones > 2 veces la exposición máxima recomendada en el hombre.

Únicamente se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a exposiciones por encima de la dosis terapéutica. Los efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos y sobre el esperma fueron de carácter reversible y únicamente se produjeron a exposiciones suficientemente por encima de la dosis terapéutica, o cuando estaban asociados con procesos degenerativos espontáneos de los órganos reproductores masculinos en ratas macho. Por tanto, los efectos fueron considerados de pequeña o nula relevancia clínica.

La pregabalina no es genotóxica de acuerdo a los resultados del conjunto de análisis in vitro e in vivo.

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a dos años con pregabalina en ratas y ratones. No se observaron tumores en ratas a exposiciones de hasta 24 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada de 600 mg/día. En ratones, a exposiciones similares a la exposición media en humanos, no se detectó aumento en la incidencia de tumores, pero a exposiciones más altas se observó un incremento en la incidencia de hemangiosarcoma. El mecanismo no genotóxico de la formación de tumores inducidos por pregabalina en ratones implica cambios en las plaquetas y una proliferación asociada de células endoteliales. Estos cambios en las plaquetas no estuvieron presentes ni en ratas ni en humanos de acuerdo a los datos clínicos obtenidos a corto y limitado largo plazo. No hay evidencias que sugieran un riesgo relacionado en el hombre.

En ratas jóvenes los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de los observados en las ratas adultas. Sin embargo, las ratas jóvenes son más sensibles. A las exposiciones terapéuticas, hubo evidencias de signos clínicos en el SNC de hiperactividad y bruxismo y algunos cambios en el crecimiento (inhibición pasajera de la ganancia de peso). Se observaron efectos sobre el ciclo estral a 5 veces la exposición terapéutica humana. Se observó una respuesta reducida al sobresalto acústico en ratas jóvenes 1-2 semanas después de una exposición > 2 veces a la terapéutica humana. Este efecto no se volvió a observar nueve semanas después de la exposición.

Indicaciones:

Dolor neuropático en adultos:

Pregabalina está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos.

Epilepsia:

Pregabalina está indicado en adultos en el tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes a partir de los 12 años.

Trastorno de ansiedad generalizada:

Pregabalina está indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

Fibromialgia:

Pregabalina está indicada para el manejo del síndrome de fibromialgia.

Posología y Administración:

Posología:

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas.

Dolor neuropático:

El tratamiento con pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días.

Epilepsia:

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Trastorno de ansiedad generalizada:

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Se debe reevaluar de forma periódica la necesidad del tratamiento.

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Fibromialgia:

El rango de dosis es de 300 a 450 mg al día. La dosis inicial es de 50 mg tres veces al día (150 mg al día). La dosis se puede aumentar después de evaluar su eficacia y tolerabilidad a 300 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. En pacientes que no experimentaron suficientes beneficios con 300 mg al día se puede aumentar a 450 mg al día, dividiendo su administración en 3 tomas. También se estudió con 600 mg al día, pero no se observó un beneficio adicional a esta dosis y tampoco fue muy bien tolerada. Y en vista a las reacciones adversas que se pueden producir por esta dosis no se recomienda una dosis mayor a 450 mg al día. El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Interrupción del tratamiento con pregabalina:

De acuerdo con la práctica clínica actual, si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina se deberá hacer de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana, independientemente de la indicación.

Insuficiencia renal:

La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente por excreción renal como fármaco inalterado. Dado que el aclaramiento plasmático de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina, la reducción de la dosis en pacientes con la función renal alterada se deberá realizar de forma individualizada de acuerdo al aclaramiento de creatinina (Acr), tal y como se indica en la Tabla 1, que se ha determinado usando la fórmula siguiente:

$$\begin{aligned} \text{Acr} \\ (\text{ml/min}) = \\ [1,23 \times \\ [140 - \\ \text{edad} \\ (\text{años})] \times \\ \text{peso}(\text{kg})] \\ (\times 0,85 \text{ si} \\ \text{se trata de} \\ \text{una mujer}) \end{aligned}$$

Creatinina
sérica
(umol/l)

La pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (50 % del fármaco en 4 horas). En pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe ajustar la dosis diaria de pregabalina según su función renal. Además de la dosis diaria, después de cada sesión de 4 horas de hemodiálisis se debe administrar de forma inmediata una dosis complementaria (véase Tabla 1).

Tabla 1: Ajuste de dosis de pregabalina de acuerdo a la función renal

Clearance de creatinina (Acr) (mL/min)	Dosis diaria de pregabalina*		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
≥60	150	600	DVD o TVD
≥30 - < 60	75	300	DVD o TVD
≥15 - < 30	25-50	150	UVD o DVD
< 15	25	75	UVD
Dosis complementaria tras la hemodiálisis (mg)	25	100	Dosis única+

TVD = Tres veces al día

DVD = Dos veces al día

UVD = Una vez al día

* La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en las tomas indicadas en la posología para obtener los mg/dosis adecuados

+ La dosis complementaria es una única dosis adicional.

Insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Neurum en niños menores de 12 años ni en adolescentes (de 12 a 17 años de edad). Los datos actualmente disponibles están descritos, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal.

Forma de administración:

Neurum se puede tomar con o sin alimentos.

Neurum se administra únicamente por vía oral.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el inicio de este folleto.

Reacciones Adversas:

El programa clínico de pregabalina incluyó a más de 8.900 pacientes expuestos a pregabalina, de los que más de 5.600 participaron en ensayos doble ciego controlados con placebo. Las reacciones adversas comunicadas

con más frecuencia fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad de leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 12% para pacientes que estaban recibiendo pregabalina y del 5% para pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas que con más frecuencia dieron lugar a una interrupción del tratamiento en los grupos tratados con pregabalina fueron mareos y somnolencia.

A continuación se relacionan todas las reacciones adversas, que tuvieron lugar con una incidencia superior a la detectada con placebo y en más de un paciente, ordenadas por sistema y frecuencia [muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación que se administra al mismo tiempo.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia.

Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia poscomercialización se incluyen en cursiva.

Reacciones adversas de pregabalina: Clasificación por órganos y sistemas:

Infecciones e infestaciones:

Frecuentes: Nasofaringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: Neutropenia

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: *Hipersensibilidad*

Raras: *Angioedema, reacción alérgica*

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Aumento del apetito.

Poco frecuentes: Anorexia, hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, desorientación, insomnio, libido disminuida

Poco frecuentes: Alucinaciones, crisis de angustia, inquietud, agitación, depresión, estado de ánimo depresivo, estado de ánimo elevado, *agresión*, cambios del estado de ánimo, despersonalización, dificultad de expresión, sueños anormales, libido aumentada, anorgasmia, apatía

Raras: Desinhibición, comportamientos suicidas, pensamientos suicidas

Frecuencia no conocida: *Drogodependencia*

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Mareos, somnolencia, cefalea

Frecuentes: Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo.

Poco frecuentes: Síncope, estupor, mioclono, *pérdida de conciencia*, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, *deterioro mental*, trastorno del habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación de ardor, ageusia, *malestar general*.

Raras: *Convulsiones*, parosmia, hipocinesia, disgrafía, parkinsonismo.

Trastornos oculares:

Frecuentes: Visión borrosa, diplopía

Poco frecuentes: Pérdida de la visión periférica, alteración de la visión, hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopía, fotopsia, ojo seco, aumento del lagrimeo, irritación ocular.

Raras: *Perdida de la visión, queratitis*, oscilopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, midriasis,

estrabismo, brillo visual.

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: Vértigo

Poco frecuentes: Hiperacusia

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal, *insuficiencia cardíaca congestiva*.

Raras: *Prolongación del intervalo QT*, taquicardia sinusal, arritmia sinusal.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: Hipotensión, hipertensión, sofocos, rubefacción, frialdad periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos, sequedad nasal.

Raras: *Edema pulmonar*, sensación de opresión en la garganta.

Frecuencia no conocida: Depresión respiratoria

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Vómitos, *náuseas*, estreñimiento, *diarrea*, flatulencia, distensión abdominal, boca seca

Poco frecuentes: Enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral.

Raras: Ascitis, pancreatitis, *lengua hinchada*, disfagia.

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes: Enzimas hepáticas elevadas (Alanina aminotransferasa elevada (ALT) y aspartato aminotransferasa elevada (AST)).

Raras: Ictericia.

Muy raras: Insuficiencia hepática, hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: Erupción papular, urticaria, hiperhidrosis, *prurito*.

Raras: *Necrólisis epidérmica tóxica*, *síndrome de Stevens-Johnson*, sudor frío.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical.

Poco frecuentes: Hinchazón articular, mialgia, sacudidas musculares, dolor de cuello, rigidez muscular.

Raras: Rabdomiolisis.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: Incontinencia urinaria, disuria.

Raras: Insuficiencia renal, oliguria, *retención urinaria*.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuentes: Disfunción eréctil.

Poco frecuentes: Disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea, dolor de mama.

Raras: Amenorrea, secreción mamaria, aumento de tamaño de la mama, *ginecomastia*.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga.

Poco frecuentes: Edema generalizado, *edema facial*, opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia.

Exploraciones complementarias:

Frecuentes: Aumento de peso.

Poco frecuentes: Creatinfosfoquinasa elevada en sangre, glucosa elevada en sangre, recuento disminuido de plaquetas, creatinina elevada en sangre, potasio disminuido en sangre, peso disminuido.

Raras: Recuento disminuido de leucocitos.

Se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina, tanto a corto como a largo plazo. Se han notificado los siguientes síntomas: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor, hiperhidrosis y mareos. Estos síntomas pueden ser indicativos de drogodependencia. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Población pediátrica:

El perfil de seguridad de pregabalina observado en cinco estudios pediátricos en pacientes con crisis parciales con o sin generalización secundaria (estudio de eficacia y seguridad de 12 semanas en pacientes de 4 a 16 años de edad, n = 295; estudio de eficacia y seguridad de 14 días en pacientes de 1 mes hasta menos de 4 años de edad, n = 175; estudio de farmacocinética y tolerabilidad, n = 65; y dos estudios de seguimiento de la seguridad, sin enmascaramiento, de 1 año de duración, n = 54 y n = 431) fue similar al observado en los estudios en adultos de pacientes con epilepsia. Los acontecimientos adversos más frecuentes observados en el estudio de 12 semanas con el tratamiento de pregabalina fueron somnolencia, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, aumento del apetito, aumento de peso y nasofaringitis. Los acontecimientos adversos más frecuentes observados en el estudio de 14 días con el tratamiento de pregabalina fueron somnolencia, infección de las vías respiratorias superiores y pirexia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Precauciones y Advertencias:

Pacientes diabéticos:

De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de los medicamentos hipoglucemiantes.

Reacciones de hipersensibilidad:

Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. Si aparecen síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o de las vías respiratorias superiores, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con pregabalina.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, asociadas al tratamiento con pregabalina. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se deberá retirar inmediatamente la pregabalina y considerar un tratamiento alternativo (cuando proceda).

Mareos, somnolencia, pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental:

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. Asimismo se han notificado, durante el periodo poscomercialización, casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los potenciales efectos del medicamento.

Efectos relacionados con la visión:

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los ensayos clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo.

Durante el periodo poscomercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

Insuficiencia renal:

Se han notificado casos de insuficiencia renal, de los cuales algunos revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina.

Retirada de la medicación antiepiléptica concomitante:

No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes en tratamiento con pregabalina. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida y tratados con pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

Tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal:

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia. Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a los medicamentos concomitantes (p.ej., agentes antiespasmódicos) necesarios para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

Depresión respiratoria:

Se han notificado casos de depresión respiratoria grave en relación con el uso de pregabalina. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y los pacientes de edad avanzada pueden tener un mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa grave. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis.

Pensamientos y comportamientos suicidas:

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo. Durante el periodo poscomercialización se han observado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con pregabalina. Un estudio epidemiológico que utilizó un diseño de estudio autocontrolado (que comparó periodos de tratamiento con periodos de no tratamiento en una persona) mostró indicios de un incremento en el riesgo de aparición de comportamientos suicidas y muerte por suicidio en pacientes tratados con pregabalina.

Se debe aconsejar a los pacientes (y sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen signos de pensamientos o comportamientos suicidas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamiento y comportamiento suicida, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con pregabalina en caso de pensamientos y comportamientos suicidas.

Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior:

Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (p. ej., obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Uso concomitante con opioides:

Se recomienda precaución cuando se prescriba pregabalina de forma concomitante con opioides debido al riesgo de depresión del SNC. En un estudio observacional de usuarios de opioides, aquellos pacientes que tomaron pregabalina de forma concomitante con un opioide tuvieron un mayor riesgo de muerte relacionada con los

opioides en comparación con el uso de opioides en monoterapia (adjusted odds ratio [aOR], 1,68 [IC del 95% entre 1,19 y 2,36]). Este incremento del riesgo se observó con dosis bajas de pregabalina (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04 – 2,22]) y generó una tendencia a un riesgo mayor con dosis altas de pregabalina (> 300 mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24 – 5,06]).

Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia:

Pregabalina puede causar drogodependencia, que puede aparecer a dosis terapéuticas. Se han notificado casos de abuso y uso incorrecto. Los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias pueden tener un mayor riesgo de uso incorrecto, abuso y dependencia de pregabalina, y pregabalina se debe utilizar con precaución en dichos pacientes. Antes de prescribir pregabalina, se debe evaluar detenidamente el riesgo de uso incorrecto, abuso o dependencia del paciente.

Los pacientes tratados con pregabalina deben ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia de pregabalina como, por ejemplo, el desarrollo de tolerancia, el aumento de la dosis y la búsqueda compulsiva del fármaco.

Síntomas de retirada:

Se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina, tanto a corto como a largo plazo. Se han notificado los siguientes síntomas: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, hiperhidrosis y mareos. La aparición de síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina puede indicar drogodependencia. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento. Si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina, se recomienda hacerlo de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana independientemente de la indicación.

Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Encefalopatía:

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción:

El uso de pregabalina en el primer trimestre del embarazo puede causar anomalías congénitas graves en el feto. No debe utilizarse pregabalina durante el embarazo a no ser que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Intolerancia a la lactosa:

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Neurum sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña o moderada. Neurum puede causar mareos y somnolencia por lo que puede afectar la capacidad de conducir o para utilizar máquinas. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria pesada o realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades.

Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción:

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Embarazo:

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha demostrado que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas. Puede que la pregabalina atraviese la placenta humana.

Malformaciones congénitas graves:

Los datos de un estudio observacional nórdico de más de 2700 mujeres embarazadas expuestas a pregabalina en el primer trimestre de embarazo mostraron una mayor prevalencia de malformaciones congénitas graves (MCG) entre la población pediátrica (viva o nacida muerta) expuesta a pregabalina en comparación con la población no expuesta (5,9 % frente a 4,1 %).

El riesgo de MCG entre la población pediátrica expuesta a pregabalina en el primer trimestre de embarazo fue ligeramente mayor en comparación con la población no expuesta (cociente de prevalencia ajustada e intervalo de confianza del 95 %: 1,14 [0,96-1,35]), y en comparación con la población expuesta a lamotrigina (1,29 [1,01-1,65]) o duloxetina (1,39 [1,07-1,82]).

Los análisis de malformaciones específicas mostraron un mayor riesgo de malformaciones del sistema nervioso, el ojo, las hendiduras bucofaciales, malformaciones urinarias y malformaciones genitales, pero las cifras eran pequeñas y los cálculos imprecisos.

Neurum no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario (si el beneficio para la madre es claramente superior al riesgo potencial para el feto).

Lactancia:

Pregabalina se excreta en la leche materna. No se conoce el efecto de pregabalina en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:

No hay datos clínicos sobre el efecto de pregabalina sobre la fertilidad de la mujer.

En un ensayo clínico realizado para evaluar el efecto de pregabalina sobre la movilidad de los espermatozoides se expuso a varones sanos a dosis de pregabalina de 600 mg/día. Después de 3 meses de tratamiento, no se observaron efectos sobre la movilidad de los espermatozoides.

Un estudio de fertilidad realizado en ratas hembra ha mostrado efectos adversos sobre la reproducción. Estudios de fertilidad en ratas macho han mostrado efectos adversos sobre la reproducción y sobre el desarrollo. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce.

Interacciones:

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (< 2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos in vitro y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas.

Estudios in vivo y análisis farmacocinético de la población:

En consecuencia, en los estudios in vivo, no se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes desde el punto de vista clínico entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indicó que los antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato, no presentaban un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de pregabalina.

Anticonceptivos orales, noretisterona y/o etinilestradiol:

La administración de pregabalina junto con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado estacionario de ninguna de estas sustancias.

Medicamentos que influyen en el sistema nervioso central:

La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y del lorazepam.

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de insuficiencia respiratoria, coma y muerte

en pacientes en tratamiento con pregabalina y opioides y/u otros medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC). Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.

Interacciones y pacientes de edad avanzada:

No se realizaron estudios farmacodinámicos específicos de interacción en voluntarios de edad avanzada. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) advierte que los pacientes con factores de riesgo respiratorio que usan gabapentina o pregabalina pueden sufrir graves dificultades respiratorias. Entre estos factores se incluyen el uso de analgésicos opioides y otros medicamentos que deprimen el sistema nervioso central, y trastornos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que disminuye la función pulmonar. Además, los adultos mayores corren un riesgo más alto.

Sobredosificación:

Durante la experiencia poscomercialización, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia cuando se produjo una sobredosis por pregabalina, incluyeron somnolencia, estado de confusión, agitación e inquietud.

También se han notificado crisis epilépticas.

En raras ocasiones, se han notificado casos de coma.

El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodiálisis si fuese necesario (ver Tabla 1).

NICOTEARS

Lágrimas artificiales



Descripción:

NICOTEARS contiene Hipromelosa / Dextran-70, que cumplen con la función de reemplazar y reforzar a la lágrima natural

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica estéril contiene:

Dextran 70	0.100 g
Hipromelosa	0.300 g
Excipientes c.s.	

Presentaciones:

Frasco de 20 mL

Propiedades Farmacológicas:

NICOTEARS es una solución estéril, isotónica que contiene dos polímeros solubles en agua, hipromelosa y dextran, cuya combinación en un vehículo acuoso tiene efectos lubricantes y emolientes de la córnea.

NICOTEARS presenta tensión superficial y viscosidad similares a la de las lágrimas, y es capaz de aumentar el tiempo de permanencia de la película lagrimal, tiempo que está disminuido en condiciones de xeroftalmia.

MECANISMO DE ACCIÓN

NICOTEARS facilita la humectación y lubricación de la conjuntiva y de la córnea por medio de la estabilización y el engrosamiento de la película lagrimal.

FARMACOCINÉTICA

Pese a que no se ha estudiado la farmacocinética de hipromelosa ni de dextran 70 en este producto, cabe suponer que la penetración en córnea y conjuntiva de estos dos polímeros es baja, debido a sus elevados pesos moleculares.

Indicaciones:

NICOTEARS está indicado como lubricante y humectante del ojo en el tratamiento sintomático del síndrome de ojo seco.

También está indicado en la irritación producida por lentes de contacto; en Keratitis por exposición a agente irritantes; en sensibilidad corneal disminuida; quemaduras; fotofobia; hiperemia conjuntival y en general en erosiones e irritaciones corneales y/o conjuntivales recurrentes.

Posología y Administración:

Vía de Administración: Oftálmica

Dosis: Según prescripción médica.

Dosis usual solución oftálmica: 1 a 2 gotas en el ojo afectado cada 6 u 8 horas.

Contraindicaciones:

Contraindicado en casos de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

Reacciones Adversas:

En general las reacciones adversas son leves y pasajeras.

Los eventos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento son visión borrosa, molestias (ardor y/o escozor), hiperemia o prurito ocular y sensación de cuerpo extraño.

Precauciones y Advertencias:

Los pacientes deben ser instruidos de buscar consejo médico y suspender el tratamiento si experimentan dolor ocular, cambios en la visión, enrojecimiento persistente o irritación en los ojos, o si sus molestias empeoran o persisten más de 3 días.

No aplicar con lentes de contacto de uso permanente.

OTRAS RECOMENDACIONES

Tapar inmediatamente el colirio después de su uso. Evitar el contacto directo de la punta del gotario con las estructuras del ojo. Se ha notificado la existencia de casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de múltiples productos oftálmicos, en que los gotarios de esos productos habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Mantenga este producto alejado del alcance de los niños.

Si el paciente desarrolla una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, debe acudir al médico para evaluar la continuidad del tratamiento. Si va a someterse a una cirugía ocular, el paciente debe informar al oftalmólogo sobre el uso de este colirio antes de la intervención.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren por lo menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

Embarazo y Lactancia:

No se dispone de experiencia respecto de la seguridad de este producto durante el embarazo y la lactancia; se debe tomar en consideración que hipromelosa y dextran 70 poseen una absorción baja en cornea y conjuntiva.

Interacciones:

No se han notificado interacciones medicamentosas tras la administración conjunta de NICOTEARs con otros medicamentos.

Sobredosificación:

No se ha descrito cuadros de sobredosificación con este preparado ni por aplicación oftálmica excesiva ni por ingesta accidental del preparado.

En caso de ocurrir una sobredosificación, por precaución, los pacientes deben ser instruidos para que concurran a un centro asistencial portando el envase de este medicamento, para implementar los cuidados generales necesarios.

Almacenaje:

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

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE PRODUCTO A OTRA PERSONA.

NIRVAN

Hipnótico no benzodiazepínico



Descripción:

NIRVAN contiene eszopiclona, un hipnótico no benzodiazepínico.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Eszopiclona 2 mg

Excipientes c.s.

Eszopiclona 3 mg

Excipientes c.s.

Presentaciones:

NIRVAN 2 mg: Envase con 40 comprimidos recubiertos

NIRVAN 3 mg: Envase con 40 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Eszopiclona es un agente hipnótico no benzodiazepínico indicado para el tratamiento del insomnio. Eszopiclona es el S(+)-enantiómero de la mezcla racémica de zopiclona. Eszopiclona no tiene relación estructural con las pirazolopirimidinas, imidazopiridinas, benzodiazepinas, barbitúricos u otros fármacos con propiedades hipnóticas.

Eszopiclona es más activo y 50 veces más afín por el receptor de benzodiazepinas, en comparación al enantiómero R(-)-zopiclona. Eszopiclona es el responsable de la mayor parte de la actividad farmacológica de la mezcla racémica de zopiclona.

Eszopiclona parece tener un tiempo de acción corto, lo que puede minimizar o prevenir los efectos no deseados residuales del uso de hipnóticos; así como poseer una menor incidencia de efectos anticolinérgicos, lo que representaría una ventaja comparativa con la mezcla racémica de zopiclona.

MECANISMO DE ACCIÓN

Aunque el mecanismo de acción exacto de eszopiclona es desconocido, se cree que sus efectos son el resultado de la interacción con el ácido gamma aminobutírico (GABA) en el complejo del receptor GABA-A, o por una interacción alostérica en el receptor de benzodiazepinas.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:

Eszopiclona se absorbe rápidamente, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente dentro de 1 hora tras la administración oral. No existen datos específicos acerca de la biodisponibilidad de eszopiclona, sin embargo se puede hacer referencia a la biodisponibilidad de la mezcla racémica de zopiclona la

que posee una biodisponibilidad del 75%.

La administración junto con comidas ricas en grasas da lugar a una reducción del 21% en la concentración máxima promedio (C_{max}) y un retraso de aproximadamente 1 hora en el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima (T_{max}). El área bajo la curva y el tiempo de vida media se mantiene sin cambios. El inicio de acción puede ser más lento si se toma eszopiclona con, o poco después de, una comida rica en grasas.

Distribución:

Eszopiclona se une débilmente a las proteínas plasmáticas (52-59%). La gran fracción libre sugiere que eszopiclona no debe verse afectada por las interacciones fármaco-fármaco causadas por la unión a proteínas plasmáticas.

Metabolismo:

Eszopiclona se metaboliza principalmente por oxidación y desmetilación. En base a los datos in vitro, el citocromo P450 2E1 y 3A4 están involucrados en el metabolismo de eszopiclona, sin embargo, el potencial inhibitorio de eszopiclona sobre las enzimas del citocromo P450 no fue aparente en hepatocitos humanos.

Producto del metabolismo de eszopiclona se han descrito los siguientes metabolitos; el (S)-zopiclona-N-óxido y el (S)-N-desmetilzopiclona.

Posee un tiempo de vida media de 5 a 6 horas. En pacientes geriátricos el tiempo de vida media puede incrementarse a 9 horas.

Excreción:

Datos específicos para eszopiclona no están disponibles. Sin embargo se sabe que hasta el 75% de una dosis oral de la mezcla racémica de zopiclona se excreta en la orina, principalmente como metabolitos. Un perfil de excreción similar se esperaría para eszopiclona. Menos del 10% de la dosis de eszopiclona administrada por vía oral se excreta en la orina como fármaco original.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Género

La farmacocinética de la eszopiclona no muestra diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Efecto de la raza

Aparentemente, la farmacocinética de eszopiclona no se ve afectada por la raza.

Efecto de la edad

Comparados con pacientes jóvenes, los sujetos mayores de 65 años experimentan un aumento del 41% en el área bajo la curva y un ligero aumento en el tiempo de vida media (aproximadamente 9 horas). La concentración máxima se mantiene sin cambios. Por lo tanto, en pacientes de edad avanzada la dosis inicial de eszopiclona debe reducirse a 1 mg y la dosis de mantención no debe superar los 2 mg.

Deterioro de la función hepática:

La farmacocinética de eszopiclona se evaluó en voluntarios sanos y en 8 pacientes con leve, moderada y severa enfermedad hepática. El área bajo la curva se incrementó dos veces en pacientes con enfermedad grave en comparación con los voluntarios sanos. C_{max} y T_{max} se mantuvieron sin cambios. La dosis de eszopiclona no debe incrementarse por encima de los 2 mg en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Eszopiclona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Deterioro de la función renal:

La farmacocinética de eszopiclona se estudio en 24 pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. El área bajo la curva y la C_{max} no mostraron variaciones significativas en comparación con los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis pacientes con insuficiencia renal, ya que menos del 10% de la dosis administrada por vía oral de eszopiclona se excreta en la orina como fármaco inalterado.

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento del insomnio temporal o crónico.

Posología y Administración:

Vía oral

Dosis usual adultos:

La dosis de eszopiclona debe ser individualizada. La dosis inicial recomendada para la mayoría de adultos no ancianos es de 2 mg inmediatamente antes de acostarse. La dosificación puede incrementarse a 3 mg si es clínicamente indicado.

La dosis inicial recomendada de eszopiclona en pacientes de edad avanzada es de 1 mg inmediatamente antes de acostarse. En estos pacientes, la dosis puede incrementarse a 2 mg si está clínicamente indicado.

Poblaciones especiales

En pacientes con insuficiencia hepática grave la dosis inicial de eszopiclona debe ser de 1 mg.

Si se administra conjuntamente con inhibidores del CYP3A4, la dosis inicial de eszopiclona no debe exceder de 1 mg, si es necesario, la dosis se puede incrementar a 2 mg.

Contraindicaciones:

No usar en pacientes con hipersensibilidad a la eszopiclona o a cualquier componente de la formulación.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis:

En un estudio de carcinogénesis en ratas Sprague-Dawley en el que eszopiclona se administró por vía oral, no se observó aumento en el número de tumores; considerando que los niveles plasmáticos de eszopiclona alcanzados con la máxima dosis utilizada durante el estudio (16 mg/kg/día) representa 80 (en mujeres) y 20 (en varones) veces la dosis máxima recomendada en humanos.

En un estudio de carcinogénesis en ratas Sprague-Dawley en el que se administró la mezcla racémica de zopiclona en la dieta, y en el que los niveles plasmáticos de eszopiclona fueron mayores que los alcanzados en el estudio mencionado anteriormente, se observó un aumento en los tumores en la glándula mamaria en ratas hembras y un aumento de los tumores en la glándula tiroides, adenomas y carcinomas de células foliculares en ratas macho, con dosis de 100 mg/kg día. A esta dosis los niveles plasmáticos de eszopiclona corresponden a 150 (hembras) y 70 (machos) veces la dosis máxima recomendada en humanos. El mecanismo por el cual aumentan los tumores mamarios se desconoce; mientras que el aumento de los tumores de la tiroides se cree que es debido a un aumento en los niveles de TSH, secundario a un aumento del metabolismo de las hormonas tiroideas circulantes; este mecanismo no se considera relevante en humanos.

En un estudio de carcinogénesis en ratones B6C3F1, a los cuales se les administró la mezcla racémica de zopiclona en la dieta, se vio un aumento en los carcinomas pulmonares y adenomas en hembras y un aumento de fibromas y sarcomas en machos con dosis mayores a 100 mg/kg/día (equivalente a 8 (hembras) y 20 (varones) veces la dosis máxima recomendada en humanos).

Un estudio de carcinogenicidad realizado en ratones CD-1 que recibieron eszopiclona en dosis de hasta 100 mg/kg/día por sonda oral, sin llegar a una dosis máxima tolerada, por lo que era inadecuado para la evaluación global del potencial carcinogénico, no se vio aumento en los tumores pulmonares o de la piel a dosis que representan 90 veces la dosis máxima recomendada en humanos.

Eszopiclona no aumentó los tumores en un bioensayo en ratones transgénicos p53 en dosis orales de hasta 300

mg/kg/día.

Mutagénesis:

Eszopiclona dio positivo en el ensayo de aberraciones cromosómicas en el linfoma de ratón y produjo una respuesta errónea en el ensayo de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino. No fue mutagénico o clastogénico en el ensayo de mutación bacteriana de Ames, en el ensayo de síntesis no programada de ADN, o en el ensayo in vivo de micronúcleos de médula ósea de ratón.

(S)-N-desmetil zopiclona, un metabolito de la eszopiclona, dio positivo en el ensayo de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino y en linfocitos humanos. Dio negativo en el ensayo de mutación bacteriana de Ames, en un estudio in-vitro de aductos de ADN y, en el ensayo in vivo de aberración cromosómica en médula ósea y ensayo de micronúcleos ratones.

Deterioro de la fertilidad:

En los estudios realizados eszopiclona disminuyó la fertilidad; en los animales de estudio no se registró ningún embarazo cuando ambos animales, macho y hembra, fueron tratados con la dosis más alta, 5 mg/kg (16 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Otros efectos incluyen aumento de las pérdidas pre-implantación, anomalías en los ciclos de estro y disminución en el recuento y la motilidad de espermios con aumento en el número de espermatozoides morfológicamente anormales.

Reacciones Adversas:

Los principales eventos observados producto de la administración de eszopiclona se enumeran en orden decreciente de frecuencia según las siguientes definiciones: eventos adversos frecuentes son aquellos que se reportaron en por lo menos el 1% pacientes; eventos adversos infrecuentes son las que se produjeron en menos del 1% de los pacientes, pero en al menos el 0.1% de los pacientes; eventos adversos raros son los que ocurrieron en menos del 0.1% de los pacientes.

Generales:

Frecuente: dolor en el pecho, cefalea, infección viral

Poco frecuentes: reacción alérgica, celulitis, edema facial, fiebre, halitosis, malestar general, rigidez de cuello, fotosensibilidad.

Sistema cardiovascular:

Frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: hipertensión arterial

Raras: tromboflebitis

Sistema Digestivo:

Frecuentes: sequedad bucal, dispepsia, náuseas, vómitos

Poco frecuentes: anorexia, coleditiasis, aumento del apetito, melena, ulceración de la boca, sed, estomatitis ulcerosa

Raros: colitis, disfagia, gastritis, hepatitis, hepatomegalia, daño hepático, úlcera gástrica, estomatitis, edema lingual, hemorragia rectal.

Enfermedades Hematológicas y sistema linfático:

Infrecuentes: anemia, linfadenopatías.

Metabólicos y nutricionales:

Frecuentes: edema periférico

Poco frecuentes: hipercolesterolemia, ganancia de peso, pérdida de peso

Raras: deshidratación, gota, hiperlipemia, hipopotasemia.

Sistema musculoesquelético:

Poco frecuentes: artritis, bursitis, trastornos articulares (sobre todo inflamación, rigidez y dolor), calambres en las piernas, miastenia, fasciculaciones.

Raros: artrosis, miopatía, ptosis.

Sistema nervioso:

Frecuentes: ansiedad, confusión, depresión, mareos, alucinaciones, disminución de la libido, nerviosismo, somnolencia.

Infrecuentes: agitación, apatía, ataxia, labilidad emocional, hostilidad, hipertonia, hiperestesia, incoordinación, insomnio, pérdida de memoria, neurosis, nistagmo, parestesia, disminución de reflejos, trastornos del pensamiento (principalmente dificultad para concentrarse), vértigo.

Raros: marcha anormal, disforia, hiperestesia, hipoquinesia, neuritis, neuropatías, estupor, temblores.

Sistema respiratorio:

Frecuentes: Infección.

Infrecuentes: asma, bronquitis, disnea, epistaxis, hipo, laringitis.

Piel:

Frecuentes: prurito.

Infrecuentes: acné, alopecia, dermatitis por contacto, piel seca, eczema, decoloración de la piel, sudoración, urticaria

Raras: eritema multiforme, furunculosis, herpes zoster, hirsutismo, erupción maculopapular, erupción vesículo.

Sentidos:

Frecuentes: sabor desagradable

Infrecuentes: conjuntivitis, ojo seco, otalgia, otitis externa, otitis media, tinnitus, trastorno vestibular.

Raras: hiperacusia, iritis, midriasis, fotofobia.

Sistema Urogenital/Mamas:

Frecuentes: dismenorrea, ginecomastia

Infrecuentes: amenorrea, congestión mamaria, neoplasia de mama, dolor mamario, mastitis, cistitis, disuria, hematuria, litiasis renal, dolor renal, , menorragia, metrorragia, frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, metrorragia, vaginitis

Raras: oliguria, pielonefritis, uretritis.

Precauciones y Advertencias:

Debido a que las alteraciones del sueño pueden ser la primera manifestación clínica de un trastorno físico y/o psiquiátrico, el tratamiento sintomático del insomnio debe iniciarse sólo después de una cuidadosa evaluación del paciente. Que el insomnio no desaparezca después de 7 o 10 días de tratamiento puede indicar la presencia de una enfermedad psiquiátrica primaria y/o una enfermedad médica que debe ser debidamente evaluada.

El empeoramiento del insomnio o la aparición de comportamiento o pensamientos anormales pueden ser consecuencia de un trastorno psiquiátrico o físico no reconocido. Situaciones parecidas se han reportado durante el tratamiento con medicamentos sedantes/hipnóticos, incluyendo eszopiclona.

Pensamientos anormales y cambios de comportamiento se han asociado con el uso de sedantes/hipnóticos. Estos cambios pueden ser similares a los efectos producidos por el alcohol y otros depresores del SNC. Los cambios de comportamiento han incluido comportamiento extraño, agitación, alucinaciones y despersonalización. Comportamientos complejos tales como "conducir dormido" (conducir sin estar totalmente despierto después de la ingestión de un sedante-hipnótico, con amnesia del evento) también se han reportado. Estos eventos pueden ocurrir en personas que usan sedantes-hipnóticos por primera vez, así como en pacientes con experiencia en el uso de este tipo de medicamentos.

Aunque efectos adversos como quedarse dormido al conducir podrían ocurrir debido al tratamiento con eszopiclona a dosis terapéuticas, la concomitancia con alcohol y/o otros depresores del SNC parece aumentar el riesgo de tales comportamientos, al igual que el uso de eszopiclona a dosis superiores a la dosis máxima recomendada. Debido al riesgo para el paciente y la comunidad, la interrupción del tratamiento con eszopiclona debe considerarse seriamente en pacientes que informen haber "conducido dormidos".

Otros comportamientos complejos, por ejemplo preparar y comer alimentos, hacer llamadas telefónicas, o tener relaciones sexuales, han sido reportados en pacientes que no se encontraban totalmente despiertos después de haber tomado un hipnótico/sedante. Al igual que al quedarse dormido conduciendo, los pacientes no suelen

recordar estos acontecimientos. La amnesia y otros síntomas neuropsiquiátricos puede ocurrir de manera impredecible.

Rara vez se puede determinar con certeza si los comportamientos anormales antes mencionados son producidos por la administración de algún fármaco, o son espontáneos en su origen, o resultado de un trastorno psiquiátrico o físico subyacente. Sin embargo, la aparición de cualquier nuevo signo o síntoma de comportamiento anormal de preocupación requiere una evaluación médica inmediata.

Tras la disminución rápida de la dosis o la interrupción brusca del tratamiento con sedantes/hipnóticos, se han informado casos de signos y síntomas similares a los asociados con la retirada de otros fármacos depresores del SNC.

A los pacientes que reciben eszopiclona se les debe advertir que deben evitar participar en ocupaciones peligrosas que requieran un alto grado de alerta mental y/o concentración.

Eszopiclona, al igual que otros hipnóticos, puede producir efectos aditivos depresores del SNC cuando se coadministra con otros medicamentos psicotrópicos, anticonvulsivantes, antihistamínicos y otros fármacos que producen depresión del SNC. Eszopiclona no se debe tomar junto con alcohol. Se debe ajustar la dosis de eszopiclona si es necesario administrar eszopiclona con otros agentes depresores del SNC, debido a los efectos potencialmente aditivos.

Casos raros de angioedema de lengua, glotis o laringe se han reportado en algunos pacientes después de haber ingerido la primera dosis del tratamiento con algún sedante-hipnótico, incluyendo eszopiclona. Algunos pacientes han tenido síntomas adicionales, tales como disnea, cierre de la garganta o náuseas y vómitos que sugieren anafilaxia. Algunos pacientes han requerido tratamiento médico en el servicio de urgencias. Si se llega a desarrollar angioedema de lengua, glotis o laringe, se podría producir la obstrucción de la vía aérea pudiendo llegar a ser fatal. Los pacientes que desarrollen angioedema con el tratamiento con eszopiclona no deben volver a ser tratados con este medicamento.

Debido al rápido inicio de acción de eszopiclona, esta sólo debe ser administrada inmediatamente antes de ir a la cama o después de que el paciente se acostó. Administrar eszopiclona mientras el paciente aún está levantado puede producir un deterioro de la memoria a corto plazo, alucinaciones, pérdida de la coordinación, mareos y alerta disminuida.

Uso en ancianos y/o pacientes debilitados

La aparición de deterioro de la función motora y/o rendimiento cognitivo, después de la exposición repetida; o una sensibilidad inusual al uso de sedantes/hipnóticos es una preocupación en el tratamiento de los pacientes geriátricos y/o pacientes debilitados. En base a esto se recomienda como dosis inicial para estos pacientes 1 mg de eszopiclona.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes

La experiencia clínica de eszopiclona en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada. La eszopiclona se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades o condiciones que podrían afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas.

Aunque eszopiclona no ha evidenciado depresión respiratoria con 2,5 veces (7 mg) la dosis recomendada, se recomienda precaución si se administra eszopiclona a pacientes con compromiso de la función respiratoria.

La dosis de eszopiclona debe reducirse a 1 mg en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que la exposición sistémica del medicamento se duplica en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con algún grado de insuficiencia renal, ya que menos del 10% de la eszopiclona se elimina como droga inalterada por la orina.

La dosis de eszopiclona debe reducirse en pacientes a quienes concomitantemente se les administran potentes inhibidores del CYP3A4, como ketoconazol. También se recomienda ajustar la dosis cuando se requiera administrar eszopiclona con otros depresores del SNC.

Los sedantes/hipnóticos deben ser administrados con precaución a aquellos pacientes que presentan signos de depresión. En pacientes con estos trastornos se han asociado al uso de sedantes/hipnóticos el empeoramiento de la depresión, incluyendo pensamientos y acciones suicidas (incluidos los suicidios).

Uso pediátrico

No ha sido establecida la seguridad y eficacia del tratamiento con eszopiclona en menores de 18 años.

Información para los pacientes

1. Los pacientes deben ser instruidos de tomar eszopiclona inmediatamente antes de irse a la cama, y sólo si pueden dedicar 8 horas para dormir.
2. Los pacientes deben ser instruidos de no tomar eszopiclona con alcohol o con otros medicamentos sedantes.
3. El paciente deberá consultar a su médico si tiene antecedentes de depresión, enfermedad mental, pensamientos de suicidio, historial de abuso de drogas o alcohol, o si tiene una enfermedad hepática.
4. Las mujeres deben comunicar a su médico si están embarazadas, planean quedar embarazadas o si están amamantando.
5. Se han notificado casos de personas que han salido de la cama después de tomar un hipnótico/sedante y conducido sus coches sin estar completamente despiertos, a menudo sin recuerdo del evento. Si un paciente llega a experimentar un episodio así, debe informar a su médico inmediatamente, ya que "conducir-dormido" puede ser peligroso. Este comportamiento es más probable que ocurra cuando eszopiclona se toma concomitantemente con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. Otros comportamientos complejos (por ejemplo, preparar y comer alimentos, hacer llamadas telefónicas, o tener relaciones sexuales) también han sido reportados en pacientes que no estaban totalmente despiertos después de tomar un hipnótico sedante.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Los estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénico, embriotóxico u otro) a dosis que exceden grandemente la dosis máxima recomendada en humanos; sin embargo no existen estudios controlados en mujeres embarazadas. Este medicamento podría ser administrado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: Las pruebas disponibles son insuficientes para determinar el riesgo infantil cuando se utiliza este medicamento durante la lactancia. No se sabe si eszopiclona se excreta en la leche materna humana y se desconocen los potenciales efectos adversos sobre el lactante. Por tal motivo, se debe tomar precauciones si se administra eszopiclona a una mujer en período de lactancia.

Interacciones:

Etanol: un efecto depresor aditivo sobre el rendimiento psicomotor se ha observado con la administración concomitante de eszopiclona y etanol.

Olanzapina: la administración concomitante de eszopiclona y olanzapina afecta ciertas funciones corticales, disminuyendo las puntuaciones del DSST (Digital Symbol Substitution Test).

Drogas que inhiben el CYP3A4 (ketoconazol, claritromicina, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodona, Nelfinavir, Ritonavir, Troleandomicina).

El uso concomitante de eszopiclona y ciertas drogas que inhiben el CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de eszopiclona, lo que puede aumentar la incidencia de efectos secundarios como somnolencia, mareos, disminución de las funciones psicomotora y cognitiva, y cambios de comportamiento.

Drogas que inducen el CYP3A4 (rifampicina)

El uso concomitante de eszopiclona y rifampicina puede provocar la disminución de las concentraciones plasmáticas de eszopiclona y su eficacia terapéutica debido a la inducción del metabolismo mediado por CYP3A4. Los niveles sanguíneos de la mezcla racémica de zopiclona se redujeron en un 80% cuando se administró concomitantemente con rifampicina. Un resultado similar se espera con la coadministración de

eszopiclona y rifampicina

Fospropofol

El uso concomitante de eszopiclona y fospropofol puede dar lugar a efectos cardio-respiratorios aditivos debido a la acción sedante de ambos fármacos. Se recomienda la monitorización del paciente para detectar posibles efectos adversos y/o realizar posibles ajustes de la dosis.

Depresores del SNC (hidromorfona, oxycodona, Zolpidem, Tapentadol)

El uso concomitante de hidromorfona y otros depresores del SNC, como sedantes e hipnóticos, puede dar lugar a efectos depresores aditivos en el SNC, incluyendo depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda y coma.

ABUSO Y DEPENDENCIA

Aunque eszopiclona es un agente hipnótico con una estructura química no relacionada con las benzodiazepinas, comparte algunas de las propiedades farmacológicas de las benzodiazepinas.

Estudiando el riesgo de abuso en individuos con antecedentes conocidos de abuso de benzodiazepinas, eszopiclona en dosis de 6 y 12 mg produjo efectos eufóricos similares a los que produce diazepam 20 mg. En este estudio, con dosis dos veces mayor que la dosis máxima recomendada o más, se observó un aumento dosis-dependiente en los reportes de amnesia y alucinaciones tanto para eszopiclona como para diazepam.

La experiencia en estudios clínicos con eszopiclona no evidenció un síndrome de abstinencia grave. El uso de benzodiazepinas y/o agentes similares puede conducir a dependencia física y psicológica. El riesgo de abuso y dependencia aumenta con la dosis, la duración del tratamiento y el uso concomitante de otras drogas psicoactivas. El riesgo también aumenta en pacientes con historia de abuso de alcohol o de drogas; o antecedentes de trastornos psiquiátricos. Estos pacientes deben estar bajo cuidadosa supervisión médica si van a recibir eszopiclona o cualquier otro hipnótico.

Las benzodiazepinas y los fármacos tipo benzodiazepinas pueden desarrollar cierta pérdida en la eficacia como hipnóticos tras su uso durante un par de semanas. En el caso de eszopiclona no se ha observado desarrollo de tolerancia, según los parámetros medidos en los estudios clínicos (tiempo de inicio del sueño y del mantenimiento del sueño).

Sobredosificación:

Los signos y síntomas de la sobredosis por medicamentos depresores del SNC suele corresponde a la exacerbación de los efectos farmacológicos. Deterioro de la conciencia desde somnolencia hasta coma se ha descrito tras la sobredosificación con depresores del SNC. En raras ocasiones, se han reportado muertes después de la sobredosis con la mezcla racémica de zopiclona.

Tratamiento general de la sobredosis:

El tratamiento consiste en tomar las medidas sintomáticas y de apoyo general al paciente. Si se estima conveniente puede usarse el lavado gástrico para disminuir la absorción del medicamento. Los líquidos intravenosos deben ser administrados según sea necesario. El flumazenil puede ser útil.

Se debe monitorizar constantemente la respiración, el pulso y la presión arterial. La hipotensión y depresión del SNC deben ser controladas y tratadas apropiadamente. El valor de la diálisis en el tratamiento de la sobredosis no ha sido determinado.

OBEXOL

Anorexígeno



Bibliografía:

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

Descripción:

Obexol contiene Fentermina, una amina simpaticomimética con actividad farmacológica similar a los fármacos de esta clase que se utilizan en la obesidad; las anfetaminas. Los fármacos de esta clase que se utilizan en la obesidad se conocen comúnmente como "anorexígenos".

Composición:

Cada cápsula contiene:
Fentermina clorhidrato 18,75 ó 37,5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Obexol 18,75: Envase con 30 cápsulas
Obexol 37,5: Envase con 30 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

MECANISMO DE ACCIÓN

Las acciones típicas de las anfetaminas incluyen la estimulación del sistema nervioso central y la elevación de la presión arterial. Taquifilaxia y la tolerancia se ha demostrado con todos los fármacos de esta clase en la que estos fenómenos han sido observados.

No se ha establecido que la acción principal de este tipo de medicamentos en el tratamiento de la obesidad sea la supresión del apetito, ya que otras acciones del sistema nervioso central, o los efectos metabólicos, también pueden estar implicados.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

La absorción de Fentermina es casi completa, alcanzando concentraciones máximas (C_{máx}) 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 cardíaca, hipertensión no controlada, isquemia cerebral
- Durante o dentro de los 14 días siguientes al tratamiento con Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO)
- Hipertiroidismo
- Glaucoma
- Estados de excitación
- Antecedentes de abuso o dependencia a drogas
- Embarazo y lactancia
- Arterioesclerosis avanzada
- Trastornos psiquiátricos como esquizofrenia, anorexia nerviosa, depresión
- Alcoholismo (activo o en remisión)
- Uremia
- Astenia, insomnio

Carcinogenesis:

No se han realizado estudios con Fentermina para determinar el potencial de carcinogénesis, mutagénesis o alteración de la fertilidad.

Reacciones Adversas:

Cardiovascular: Hipertensión pulmonar primaria y/o enfermedad de regurgitación cardíaca valvular, palpitaciones, taquicardia, elevación de la presión arterial, eventos isquémicos.

Sistema nervioso central: sobreestimulación, inquietud, insomnio, euforia, disforia, temblor, dolor de cabeza, psicosis.

Gastrointestinal: sequedad de la boca, sabor desagradable, diarrea, estreñimiento, otras complicaciones gastrointestinal.

Reacciones de hipersensibilidad: Urticaria.

Sistema Endocrino: Impotencia o cambios en la libido.

Precauciones y Advertencias:

La seguridad y eficacia de OBEXOL junto con otros medicamentos para bajar de peso, tales como medicamentos sin prescripción médica, preparaciones y productos a base de hierbas, o agentes serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ejemplo, fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, paroxetina), no ha sido determinada. Por lo tanto, no es recomendada la coadministración con otros productos.

Se han reportado casos raros de hipertensión pulmonar primaria (HPP) en pacientes a los cuales se les ha administrado Fentermina junto con fenfluramina o dexfenfluramina. No se ha logrado descartar si la posibilidad de presentar HPP está asociada solo al uso de Fentermina, debido a que ha habido casos raros de HPP en pacientes que al parecer han tomado solo Fentermina. Los síntomas de HPP que usualmente se pueden presentar son, disnea, angina de pecho, síncope o edema en las extremidades bajas. El tratamiento con Fentermina debe ser discontinuado en paciente que desarrollen estos síntomas y se debe evaluar la posibilidad de que el paciente presente hipertensión pulmonar.

Se han reportado además, en personas sanas que habían tomado una combinación de Fentermina junto con fenfluramina o dexfenfluramina para la pérdida de peso, casos graves de regurgitación cardíaca valvular, que afecta principalmente a las válvulas mitral, aórtica y/o tricúspide. El posible papel de Fentermina en la etiología de estas valvulopatías no se ha establecido y su curso en los individuos después de que los medicamentos son detenidos no se conoce. La posibilidad de una asociación entre la enfermedad cardíaca valvular y el uso de Fentermina por sí sola no puede descartarse; ha habido casos raros de enfermedad valvular cardíaca en los pacientes que al parecer han tomado Fentermina sola.

Desarrollo de Tolerancia, discontinuación en caso de Tolerancia.

Se debe discontinuar el uso de OBEXOL, en los casos en que se desarrolle tolerancia a los efectos anorexígenos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

OBEXOL puede perjudicar la capacidad de los pacientes para participar en actividades potencialmente peligrosas, tales como operar maquinaria o conducir un vehículo. Los pacientes deben ser advertidos antes de utilizar este medicamento.

Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida. Debido a que la obesidad pediátrica es una condición que requiere un largo periodo de tratamiento. El uso de este producto está aprobado solo para un periodo corto de tratamiento, por lo tanto no está recomendado en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:

En general, la selección de dosis para un paciente adulto mayor debería ser con precaución. Usualmente se parte con el rango de dosis más bajo posible, evaluando con frecuencia la disminución de la función hepática, renal o cardíaca, u otras enfermedades o medicamentos concomitantes.

OBEXOL es sustancialmente excretada por el riñón, y el riesgo de una reacción toxicológica puede verse aumentada en pacientes con problemas en la función renal. Como los pacientes geriátricos tienen una mayor probabilidad de presentar una disminución en su función renal, se debe seleccionar de manera cuidadosa la dosis a utilizar y debe ser monitoreada la función renal.

Problemas renales:

Fentermina no ha sido estudiada en pacientes con problemas renales. En base a que la excreción de OBEXOL es por medio de la orina, en pacientes con daño renal se puede ver incrementada sus concentraciones.

Abuso:

OBEXOL está relacionado química y farmacológicamente a las anfetaminas. Las anfetaminas y otras drogas estimulantes han sido ampliamente abusadas y la posibilidad de abuso en uso de Fentermina debe ser tomado en consideración cuando se evalúa la conveniencia de incluirla dentro del programa de reducción de peso.

Dependencia:

El abuso de anfetamina y drogas relacionadas puede ser asociado con una intensa dependencia psicológica y

severa disfunción social. Hay reportes en pacientes que han aumentado la dosis de este tipo de drogas muchas veces en relación a lo recomendado. Una interrupción abrupta en un tratamiento prolongado a dosis alta trae como resultado una extrema fatiga y depresión mental; que pueden verse reflejados en el electroencefalograma. Las manifestaciones de intoxicación crónica con drogas anorexígenos incluyen dermatosis severa, insomnio, irritabilidad, hiperactividad y cambios de personalidad. Una manifestación grave en intoxicación crónica es la psicosis, que a menudo no se distingue clínicamente con la esquizofrenia.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría X. OBEXOL está contraindicado durante el embarazo, debido a que la pérdida de peso no entrega beneficios potenciales a una mujer embarazada y puede resultar en un daño al feto.

Lactancia: Se desconoce si Fentermina es excretada en la leche humana. Sin embargo, otras anfetaminas se encuentran presentes en la leche humana. Por lo tanto, se debe tomar la decisión de suspender el tratamiento o la lactancia.

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminoxidasa: el uso de OBEXOL está contraindicado durante o dentro de los 14 días siguientes a la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa, debido al riesgo de crisis hipertensiva.

Alcohol: su uso concomitante puede dar lugar a alguna de las reacciones adversas 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



Descripción:

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 constituida 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 terapéuticas.

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 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 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



Bibliografía:

1. JAP Gomes, R. Amankwah, A Powell-Richards and HS DUA, Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro, Br. J. Ophthalmol. 204; 88; 821-825.
2. Snibson GR, Greaves JL, Soper NDW, Tiffany CG, Wilson and Bron AJ, Tiempo de permanencia de las lágrimas artificiales en la superficie ocular. *Córnea*, 1992, 11/4: 288-293.
3. Hamano T, Horimoto K, Lee M, Komemushi S, La solución oftálmica de hialuronato de sodio aumenta la estabilidad del film lagrimal, *Jpn. J. Ophthalmol.* 1996, 40/1: 62-65
4. *Cornea* 1992; 11(4):288-293

Descripción:

OFTAFILM SP contiene hialuronato, un lubricante ocular.

Composición:

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril de OFTAFILM SP contiene:
Hialuronato de Sodio 0,400 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano que forma parte de la mayoría de las matrices de los tejidos conectivos en los animales vertebrados. El ácido hialurónico es un polisacárido lineal que interactúa con otros proteoglicanos que proveen de estabilidad y elasticidad a las matrices extracelulares de los tejidos. Esta red de macromoléculas regula la hidratación del tejido y el movimiento de sustancias en el interior de los compartimientos intersticiales.

El ácido hialurónico es el principal componente del líquido sinovial contribuyendo a la nutrición y lubricación de la superficie del cartílago articular por sus propiedades viscoelásticas y como lubricante.

Hialuronato de Sodio es un producto destinado a lubricar y humectar el ojo en caso de insuficiencia de secreción lagrimal o daño corneal.

Se utiliza como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequeidad 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 resequeidad debido a queratoconjuntivitis seca.

Uso Pediátrico: No usar, no se ha establecido la seguridad y eficacia de este producto en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico: No se han observado diferencias significativas en la seguridad y eficacia clínica en poblaciones de pacientes de edad avanzada, comparado con personas más jóvenes.

Posología y Administración:

Vía de Administración : Tópica Oftálmica

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada es instilar 1 a 2 gotas en cada ojo 3 veces al día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o algún componente de la formulación.

Reacciones Adversas:

En algunos pacientes se puede producir ardor y/o irritación sin consecuencias, que no requiere suspender el producto.

Puede producir malestar en el momento de la instilación, el que desaparece rápidamente.

En raros casos se ha observado una visión borrosa o disminución fugaz de la visión durante la instilación, efecto que se debe a la densidad de la solución y que desaparece rápidamente.

Precauciones y Advertencias:

Si la afección se agrava o persiste por más de 72 horas, aparece dolor o alteración de la visión y/o la irritación ocular se acentúa, se debe suspender el tratamiento. En estos casos, su oftalmólogo lo debe evaluar y buscar

otras alternativas en el arsenal terapéutico.

No se recomienda utilizar este producto junto con soluciones detergentes o antisépticas.

Para no contaminar la solución evite el contacto directo del gotario con las estructuras del párpado o del globo ocular, los dedos, o con cualquier otra superficie. Ello puede ser causa frecuente de infecciones.

Si se requiere aplicar además otros fármacos de uso tópico oftálmico, su administración debe ser espaciada del uso de este producto, al menos con un intervalo de 5 minutos entre uno y otro.

Embarazo y Lactancia:

Siempre que el médico tratante lo indique, se debe administrar con precaución durante el embarazo y período de lactancia. Este producto debe usarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial esperado es mayor que el posible riesgo para el feto.

No se ha establecido si el hialuronato de sodio se distribuye y excreta a través de la leche materna, por lo que debe usarse con precaución cuando este producto se administra a este grupo de pacientes.

Interacciones:

No se recomienda utilizar el producto junto con otros productos oftálmicos tales como lubricantes y humectantes o junto con otras soluciones detergentes o antisépticas.

Si más de un fármaco se debe administrar por vía oftálmica, se recomienda que se administren con al menos cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

Sobredosificación:

No se han descrito casos de sobredosis o ingesta accidental de OFTAFILM SP solución oftálmica; además la posibilidad de que la sobredosis o la ingesta accidental causen efectos adversos es muy baja. En caso de sobredosis deberá acudir al centro de urgencias médicas más cercano.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

No recomiende este producto a otra persona

OFTAGEN

Antibiótico oftálmico



Bibliografía:

Folleto del producto colircusí gentamicina 3mg/ml colirio en solución publicado por Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: julio 2018

Folleto del producto oftalmolosa cusí gentamicina 3mg/g pomada oftálmica por Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: julio 2018

Descripción:

OFTAGEN es un antibiótico aminoglicósido bactericida de amplio espectro

Composición:

Oftagen® solución oftálmica:

Cada 1 mL (29 gotas) de solución oftálmica contiene:

Gentamicina (como sulfato) 3 mg

Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica contienen:

Gentamicina (como sulfato) 300 mg (0,3%)

Excipientes

Oftagen® ungüento oftálmico

Cada 1 gramo de ungüento contiene:

Gentamicina (como sulfato) 3 mg

Excipientes c.s.

Cada 100 gramos de ungüento contienen:

Gentamicina (como sulfato) 0,3 g (0,3%)

Excipientes

Presentaciones:

Oftagen solución: Frasco de 5 mL

Oftagen ungüento: Envase de 3,5 gr

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; Antiinfecciosos; Antibióticos; Gentamicina

Código ATC: S01AA11

Mecanismo de acción:

La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido activo frente a microorganismos patógenos Gram negativos y Gram positivos. Ejerce su efecto principal sobre células bacterianas por inhibición de la síntesis proteica uniéndose de forma irreversible a la subunidad del ribosoma 30S bloqueando la incorporación de nuevos aminoácidos, o provocando la lectura errónea del código genético.

Mecanismo de resistencia

La resistencia a gentamicina puede producirse por distintos mecanismos: (1) alteraciones de la subunidad ribosomal en el interior de la célula bacteriana, (2) interferencia con el transporte de gentamicina hacia el interior de la célula, (3) inactivación de gentamicina por una serie de enzimas capaces de fosforilar, adenilar y acetilar. La resistencia a los aminoglucósidos debida a enzimas modificadoras puede ser mediada por plásmidos o ser cromosómica. Estas enzimas pueden actuar sobre uno o varios aminoglucósidos dando lugar a una resistencia cruzada.

La resistencia cruzada entre aminoglucósidos, tales como gentamicina y tobramicina, se debe a la sensibilidad hacia la misma clase de enzimas modificadoras, la adeniltransferasa (ANT) y la acetiltransferasa (ACC). Los aminoglucósidos también pueden ser sensibles a otra clase de enzimas modificadoras.

La resistencia a los beta-lactámicos no está relacionada con la resistencia a los aminoglucósidos. Sin embargo, se ha detectado que muchos estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a algunos antibióticos aminoglucósidos.

Puntos de corte:

Los puntos de corte (mg/l) de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST MIC breakpoints) son los siguientes:

- Enterobacteriaceae $S \leq 2$ mg/l, $R > 4$ mg/l
- *Pseudomonas* spp. $S \leq 4$ mg/l, $R > 4$ mg/l
- *Acinetobacter* spp. $S \leq 4$ mg/l, $R > 4$ mg/l
- *Staphylococcus* spp. $S \leq 1$ mg/l, $R > 1$ mg/l
- Especies no relacionadas $S \leq 2$ mg/l, $R > 4$ mg/l

Según los productos referentes, los puntos de corte in vitro han sido útiles en la predicción de eficacia clínica de gentamicina cuando se administra sistémicamente. Estos puntos de corte podrían no ser aplicables a la administración oftálmica, puesto que se obtienen concentraciones superiores en los ojos y que las características físicoquímicas locales pueden influir en la actividad del medicamento en el lugar de administración.

Sensibilidad:

En determinadas especies, la prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por lo que es importante disponer de información local de las resistencias, en especial en el caso de tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que se cuestione la utilidad del antimicrobiano en algunos tipos de infecciones debe buscarse asesoramiento de expertos.

La siguiente información sólo constituye una guía aproximada de las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles a gentamicina en infecciones oculares. A continuación, se presentan especies bacterianas que se han obtenido de infecciones oculares externas.

Especies Frecuentemente Sensibles

Microorganismos Gram positivos aerobios:

Bacillus cereus

Corynebacterium spp.

Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)

Staphylococcus spp coagulasa-negativos (sensible a meticilina)

Microorganismos Gram negativos aerobios:

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Especies en las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema

Microorganismos Gram positivos aerobios:

Haemophilus influenzae

Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)

Staphylococcus spp. coagulasa-negativos (resistente a meticilina)

Especies intrínsecamente resistentes

Miroorganismos Gram positivos aerobios:

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococcus grupo *viridans*

Microorganismos anaerobios:

Propionibacterium acnes

Propiedades farmacocinéticas:

Según referencias bibliográficas, no se dispone de información sobre la exposición sistémica a gentamicina después de su administración oftálmica, sin embargo, se ha notificado absorción sistémica tras aplicación dérmica sobre heridas y quemaduras. Después de administración oral, la absorción a través del tracto gastrointestinal es baja; por lo tanto, se espera que la exposición sistémica después de administración oftálmica sea muy baja. En conejos, la penetración ocular de gentamicina mostró ser muy baja en el ojo inflamado e indetectable en el ojo normal.

Datos de seguridad:

El perfil de toxicidad sistémica con aminoglucósidos y gentamicina está bien establecido. La exposición sistémica tras administración subcutánea o intramuscular a dosis tóxicas, muy por encima de las que resultan después de la administración oftálmica, puede asociarse con nefrotoxicidad y ototoxicidad.

Indicaciones:

Oftagen® está indicado para el tratamiento de infecciones bacterianas de las estructuras superficiales del ojo producidas por microorganismos sensibles a gentamicina, como por ejemplo conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, úlceras corneales, blefaritis, blefaroconjuntivitis, meibomianitis, y dacriocistitis. También está indicado en profilaxis de infecciones oculares post-operatorias.

Posología y Administración:

Posología

Solución oftálmica estéril:

La dosis normal es de 1 ó 2 gotas en el ojo afectado cada 4 horas, en infecciones severas se puede aplicar de 1 a 2 gotas cada hora.

Ungüento oftálmico estéril:

Aplicar una pequeña cantidad (un centímetro de ungüento) en el ojo afectado 2 o 3 veces al día.

Uso en insuficiencia hepática y renal:

No se han realizado estudios con este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Forma de administración

Vía oftálmica.

Para prevenir la absorción de las gotas a través de la mucosa nasal, especialmente en recién nacidos o niños,

debe ocluirse el conducto nasolagrimal con el dedo de 2 a 3 minutos después de la administración de las gotas. Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otros aminoglucósidos o a alguno de los excipientes.

Carcinogenesis:

Mutagenicidad:

Según referencias bibliográficas, los estudios realizados, los antibióticos aminoglucósidos, incluyendo gentamicina, tobramicina, amikacina, kanamicina, aminodeoxikanamicina, dibekacina y ribostamicina, no son mutagénicos.

Teratogenicidad:

Según referencias bibliográficas, después de administración sistémica a ratas preñadas de dosis aproximadamente 500 veces superiores a la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos, gentamicina ha demostrado reducir el peso corporal, peso renal y recuento glomerular medio en crías de rata. Además, estudios preclínicos con kanamicina y estreptomycin vía intramuscular e intraperitoneal administrados a animales preñados han mostrado ototoxicidad fetal. Sin embargo, no se dispone de estudios bien controlados con gentamicina en mujeres embarazadas. Tampoco hay estudios preclínicos de fertilidad con gentamicina.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron prurito en el ojo, molestia e hiperemia ocular.

Tabla resumen de reacciones adversas:

Según referencias bibliográficas, las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ hasta $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ hasta $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ hasta $< 1/1.000$), o muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación por Órganos	Frecuencia	Término preferido MedDRA (v.14.0)
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad (ocular)
Trastornos oculares	Frecuentes	Fotofobia, prurito en el ojo, molestia ocular, hiperemia ocular
	Poco frecuentes	Queratitis, visión borrosa, ojo seco

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Precauciones y Advertencias:

Administrar únicamente por vía oftálmica.

El tratamiento oftálmico con aminoglucósidos puede dar lugar a reacciones de hipersensibilidad en algunos pacientes. La gravedad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales hasta reacciones generalizadas, tales como eritema, picor, urticaria, erupción cutánea, anafilaxia, reacciones anafilactoides o reacciones bullosas. Si con el uso de este medicamento aparecen signos de reacciones graves o

de hipersensibilidad debe interrumpirse el tratamiento.

Puede aparecer sensibilidad cruzada con otros aminoglucósidos y debe considerarse la posibilidad de que los pacientes hipersensibles a la gentamicina oftálmica pueden serlo también a otros aminoglucósidos tópicos o sistémicos.

En pacientes tratados con gentamicina vía sistémica o cuando se aplica por vía tópica en heridas abiertas o piel dañada, se han observado reacciones adversas graves como neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad. Aunque estas reacciones no se han descrito tras de la administración oftálmica de gentamicina, se recomienda precaución especialmente cuando se usa concomitantemente este u otros aminoglucósidos administrados por vía sistémica.

Como sucede con otros antibióticos, el uso prolongado puede producir un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluidos hongos. En caso de sobreinfección, el medicamento debe suspenderse y debe instaurarse el tratamiento apropiado.

Para ungüentos no se recomienda el uso de lentes de contacto durante el tratamiento de una infección ocular. Por este motivo, debe advertirse a los pacientes que no usen lentes de contacto durante el tratamiento.

Advertencias sobre excipientes

Oftagen® Solución Oftálmica 0,3%

Este medicamento contiene 0.010 g de cloruro de benzalconio en cada 100 ml de solución oftálmica. El cloruro de benzalconio se puede absorber por las lentes de contacto blandas y puede alterar el color de las lentes de contacto. Retirar las lentes de contacto antes de usar este medicamento y esperar 15 minutos antes de volver a colocarlas. El cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, especialmente si padece de ojo seco u otras enfermedades de la córnea (capa transparente de la zona frontal del ojo).

Consulte a su médico si siente una sensación extraña, escozor o dolor en el ojo después de usar este medicamento. Este medicamento contiene 0.758 g de Fosfato Bisódico Anhidro y 1.160 g de Bifosfato de Sodio Anhidro en cada 100 ml de solución oftálmica. Si sufre de daño grave en la capa trasparente de la parte frontal del ojo (córnea) el tratamiento con fosfatos, en casos muy raros, puede provocar parches nublados en la córnea debido al calcio.

Oftagen® ungüento oftálmico 0,3%

Contiene Timerosal, puede producir reacciones alérgicas.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Como con cualquier otro colirio, puede aparecer visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales que pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa después de la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar maquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de este medicamento en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras administración subcutánea de gentamicina. No cabe esperar efectos en el embarazo puesto que la exposición sistémica a gentamicina es insignificante. No obstante, no se recomienda la utilización de este medicamento durante el embarazo.

Lactancia:

La gentamicina se excreta en la leche materna tras administración sistémica. Se desconoce si tras administración oftálmica la gentamicina se excreta en la leche materna. No cabe esperar efectos en lactantes puesto que la exposición sistémica a gentamicina es insignificante. No obstante, no se puede excluir que existe un riesgo para el lactante. Debe decidirse la conveniencia de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con este medicamento valorando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de gentamicina sobre la

fertilidad.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción. Sin embargo, no se han descrito interacciones clínicas relevantes. Dada la baja concentración sistémica de gentamicina después de la administración oftálmica de este medicamento es poco probable que se produzca interacciones medicamentosas.

Sobredosificación:

Una sobredosis oftálmica de este medicamento puede ser eliminada de los ojos con agua templada si se aplica inmediatamente después de la administración de la solución o ungüento.

Debido a las características de esta preparación, no son de esperar efectos tóxicos con una sobredosis oftálmica de este medicamento, ni en el caso de ingestión accidental del contenido de un frasco.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otras personas.

OFTOL / OFTOL FORTE

Corticoide oftálmico



Descripción:

OFTOL/OFTOL FORTE contiene loteprednol, un antiinflamatorio tópico-corticoide

Composición:

Cada 100 mL de OFTOL suspensión oftálmica contiene:
Loteprednol Etabonato 0,200 g
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de OFTOL FORTE suspensión oftálmica contiene:
Loteprednol Etabonato 0,500 g
Excipientes c.s

Presentaciones:

OFTOL: Frasco gotario con 5 mL de suspensión oftálmica estéril
OFTOL FORTE: Frasco gotario con 5 mL de suspensión oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Loteprednol Etabonato es un corticosteroide sintético no fluorado. Difiere estructuralmente de otros corticosteroides (por ej. hidrocortisona, prednisolona) por la ausencia del grupo cetona en la posición C-20 y la presencia de un éster etilcarbonato y un grupo clorometil carboxilato en la posición 17 alfa y 17 beta en el núcleo esteroide, respectivamente. La esterificación del grupo hidroxilo en la posición 17 alfa y la introducción del grupo clorometil carboxilato en la posición 17 beta da como resultado un compuesto que es rápidamente hidrolizado en el tejido ocular a un metabolito inactivo, con resultados favorables al disminuir los potenciales efectos adversos (ej. incremento de la presión intraocular) comúnmente asociados con los corticosteroides tópicos oftálmicos. Loteprednol es altamente soluble en lípidos lo que favorece su penetración celular. Sufre un extenso metabolismo formando metabolitos inactivos de ácido carboxílico.

Indicaciones:

De acuerdo a la naturaleza e intensidad del cuadro clínico, el médico indica la concentración y dosis del medicamento a aplicar.

Por lo general, OFTOL FORTE está indicado para el tratamiento de condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, de la córnea, y del segmento anterior del globo ocular, que responden a esteroides, tales como la conjuntivitis alérgica, acné rosácea, queratitis puntiforme superficial, queratitis por herpes zoster, iritis, ciclitis, conjuntivitis infecciosas seleccionadas, cuando el potencial daño inherente al uso de esteroides haya sido aceptado con el fin de obtener una disminución del edema y la inflamación.

También está indicado en el tratamiento de la inflamación post operatoria secundaria a una cirugía ocular.

OFTOL se indica habitualmente para el alivio temporal de los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional.

Posología y Administración:

Agite siempre el frasco antes de aplicar las gotas Vía de Administración:

Ofélmica Dosis: Según prescripción médica.

La dosis usual de OFTOL es de 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 4 veces al día.

La dosis usual de OFTOL FORTE es de 1 a 2 gotas en el (los) ojo(s) afectado(s) 4 veces al día.

De ser necesario, la terapia puede iniciarse con dosis de 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) cada hora. Cuando se observa mejoría, la frecuencia de la aplicación puede disminuirse. Para el tratamiento de la inflamación ocular postoperatoria, la dosis usual es de 1 a 2 gotas en el ojo afectado 4 veces al día comenzando 24 horas después de la cirugía y continuar durante 2 semanas.

Se debe tener precaución con la presión intraocular, por lo tanto, se sugiere evaluar este aspecto en cada paciente.

La terapia no debe suspenderse prematuramente.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada al principio activo o a algún componente de la formulación. Está contraindicado en enfermedades virales de la córnea y conjuntiva, entre ellas, la queratitis por herpes simple epitelial o queratitis dendrítica; en enfermedades virales como varicela y vaccinia, así como en infecciones micobacterianas del ojo y micosis de las estructuras oculares.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más frecuentemente reportados con loteprednol son aumento de la presión intraocular, visión anormal borrosa, sensación de quemazón, quemosis (edema conjuntival), secreción, ojos secos, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, picazón, enrojecimiento y fotofobia.

Con menos frecuencia se incluyen conjuntivitis, anomalías de la córnea, irritación-dolor y malestar ocular, queratoconjuntivitis. Los efectos adversos no oculares reportados y que se producen raramente son cefalea, rinitis y faringitis.

Precauciones y Advertencias:

El uso prolongado, al igual que con otros corticosteroides, puede provocar glaucoma con daño al nervio óptico así como formación de catarata subcapsular posterior. Debe ser utilizado con precaución en presencia de glaucoma. Con el uso prolongado, se debe tener precaución con el crecimiento o sobreinfección con otros microorganismos.

En cuadros purulentos agudos del ojo, los corticoides pueden enmascarar una infección o exacerbar la infección existente.

Se recomienda controlar la presión intraocular si se utiliza por un período prolongado. Si aparece dolor o si el enrojecimiento, la picazón o la inflamación empeoran, se debe reevaluar la situación clínica. Informe al paciente si se diera esta condición.

Los pacientes no deben utilizar lentes de contacto blandos durante la aplicación de éste medicamento.

El uso de corticoides después de una cirugía de cataratas puede eventualmente retrasar la cicatrización y aumentar la incidencia de formación de flictenas.

Advierta al paciente acerca de evitar que en cada aplicación, la punta del gotario tome contacto directo con mucosas oculares ya que, si bien la formulación incluye preservantes, aún así esta práctica puede contaminar la solución.

Embarazo y Lactancia Loteprednol es categoría C, en el embarazo.

En estudios en animales, el loteprednol ha demostrado ser embriotóxico, al retardar la osificación, y teratogénico, al observarse incremento de la incidencia de meningocele, arteria carótida primitiva izquierda anormal y flexuras de los miembros, cuando se administró durante la organogénesis en dosis 35 veces mayores a las dosis clínicas. Se desconoce si la administración tópica puede producir una absorción sistémica suficiente, por lo tanto, no debe administrarse durante el embarazo y período de lactancia a menos que los beneficios potenciales justifiquen el riesgo potencial para el feto.

Uso pediátrico no se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años de edad.

Interacciones:

El efecto de un medicamento puede modificarse por su administración junto con otros (interacciones), por lo tanto, se debe incluir en la anamnesis inicial todos los medicamentos que el paciente está tomando, ya sea con o sin receta médica, antes de recetar éste fármaco.

Sobredosificación:

Se tiene datos muy limitados de la sobredosificación; en caso de producirse se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas.

Almacenaje:

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

OFTOL PLUS

Antibiótico oftálmico / Corticoide



Bibliografía:

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

Descripción:

Oftol Plus contiene Loteprednol Etabonato que corresponde a un corticosteroide sintético no fluorado; y Tobramicina que es un antibiótico aminoglicósido.

Composición:

Cada 100 mL de Suspensión Oftálmica contiene:
Loteprednol Etabonato 0,5 g
Tobramicina 0,3 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario sellado con 5 mL de suspensión oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Este medicamento contiene Loteprednol Etabonato que corresponde a un corticosteroide sintético no fluorado; y Tobramicina que es un antibiótico aminoglicósido.

Loteprednol difiere estructuralmente de otros corticosteroides (por ej. hidrocortisona, prednisolona) por la ausencia del grupo cetona en la posición C-20 y la presencia de un éster etilcarbonato y un grupo clorometil carboxilato en la posición 17 alfa y 17 beta en el núcleo esteroide, respectivamente. La esterificación del grupo hidroxilo en la posición 17 alfa y la introducción del grupo clorometil carboxilato en la posición 17-beta da como resultado un compuesto que es rápidamente hidrolizado en el tejido ocular a un metabolito inactivo, con resultados favorables al disminuir los potenciales efectos adversos (ej. incremento de la presión intraocular) comúnmente asociado con los corticosteroides tópicos oftálmicos.

Tobramicina como los aminoglicósidos se une a la subunidad 30S del ribosoma e inhibe la síntesis proteica, bloqueando la actividad normal de la iniciación del complejo, interfiriendo con el tRNA, de modo que el mensaje es equivocado y esto produce proteínas falsas.

En general son selectivos ya que los aminoglicósidos no se unen a los ribosomas de mamíferos. El antibiótico previene el crecimiento de microorganismos susceptibles.

FARMACOCINÉTICA

Los corticosteroides suprimen la respuesta inflamatoria a una variedad de agentes causales y probablemente retardan la cicatrización, inhiben el edema, el depósito de fibrina, la dilatación capilar, la migración de leucocitos, la proliferación capilar, la proliferación de fibroblastos, el depósito de colágeno y la formación de cicatrices, todos ellos fenómenos asociados con la inflamación. Se cree que actúan por inducción de las proteínas inhibitorias de la fosfolipasa A2 la que controlaría la biosíntesis de los mediadores de la inflamación, como las prostaglandinas y los leucotrienos, al inhibir la liberación de su precursor común, el ácido araquidónico.

Loteprednol es altamente soluble en lípidos lo que favorece su penetración celular. Sufre un extenso metabolismo formando metabolitos inactivos de ácido carboxílico.

Estudios in vitro han demostrado que Tobramicina es activa frente a cepas sensibles de los siguientes microorganismos: *Staphylococcus*, incluyendo *S. Aureus* y *S. Epidermidis* (coagulasa - positivo y coagulasa - negativo) incluyendo cepas resistentes a penicilina.

Streptococcus, incluyendo algunos de las especies A-betahemolítico, especies no hemolíticas y *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, muchas cepas de *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* y *H. Aegyptius*, *Moraxella lacunata* y *Acinetobacter calcoaceticus* y algunas especies de *Neisseria*.

Indicaciones:

La asociación está indicada para el tratamiento de afecciones oculares inflamatorias que presentan infección bacteriana superficial o que existe el riesgo de producirse una infección bacteriana ocular.

Los corticoides están indicados para la inflamación de la conjuntiva de párpados y conjuntiva bulbar, córnea, y segmento anterior del ojo incluyendo conjuntivitis alérgica, acné rosácea, queratitis punctata superficial, queratitis por herpes zoster, iritis, ciclitis.

También se usa en casos de conjuntivitis infecciosa en los que sea beneficioso reducir el edema y la inflamación y a la vez se justifique el riesgo del uso de agentes corticoides tópicos.

Se usa para tratar la 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 corticosteroides puede provocar glaucoma con daño al nervio óptico, defecto en la visión aguda y campo visual, así como formación de catarata subcapsular posterior.

Sensibilidad a los aminoglicósidos tópicos puede ocurrir en algunos pacientes, si esto ocurre se debe discontinuar el tratamiento.

Debe ser utilizado con precaución en presencia de glaucoma. En pacientes con historia de herpes simplex.

Con el uso prolongado, se debe tener precaución por el crecimiento o sobreinfección con otros microorganismos incrementando el riesgo de infecciones oculares secundarias.

En cuadros purulentos agudos del ojo, los corticoides pueden enmascarar una infección o exacerbar la infección existente.

El uso de esteroides posterior a la cirugía de cataratas puede retrasar la cicatrización e incrementa la incidencia de ampollas.

Se recomienda controlar la presión intraocular si se utiliza por un período prolongado (más de 10 días).

Si aparece dolor o si el enrojecimiento, la picazón o la inflamación empeoran, el paciente debe consultar al médico

Los pacientes no deben utilizar lentes de contacto blandos durante la aplicación de éste medicamento.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en el paciente pediátrico.

Uso geriátrico

No se han reportado diferencias en la seguridad y eficacia de la administración de éste medicamento entre el paciente joven y geriátrico.

Embarazo y Lactancia:

Se clasifica en categoría C.

Se desconoce si la administración tópica puede producir una absorción sistémica suficiente, por lo tanto, no debe administrarse durante el embarazo y período de lactancia a menos que los beneficios potenciales justifiquen el riesgo potencial para el feto.

Interacciones:

El efecto de un medicamento puede modificarse por su administración junto con otros (interacciones), por lo tanto, se debe comunicar al médico todos los medicamentos que el paciente está tomando ya sea con o sin receta médica antes de usar este fármaco.

Sobredosificación:

Se tienen datos muy limitados de la sobredosificación, en caso de producirse se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

No recomiende este medicamento a otra persona

OLOF

Descongestionante / Antihistamínico



Bibliografía:

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

Descripción:

OLOF® contiene Olopatadina, principio activo que pertenece al grupo farmacológico de descongestionantes y antialérgicos oftalmológicos.

Composición:

Cada 1 mL (28 gotas) de solución oftálmica estéril OLOF® contiene:
Olopatadina (como clorhidrato) 2 mg
Excipientes: c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril de OLOF® contiene:
Olopatadina (como clorhidrato) 0,2 g
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario con 5 ml de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: oftalmológicos; descongestivos y antialérgicos; otros antialérgicos. Código ATC: S01GX 09

La olopatadina es un agente antialérgico/antihistamínico potente y selectivo que ejerce su efecto a través de varios mecanismos de acción diferentes. Antagoniza la histamina (mediador primario de las respuestas alérgicas en humanos) y evita que la histamina induzca la formación de citocina inflamatoria por las células epiteliales de la conjuntiva. Según referencias bibliográficas, los datos de estudios in vitro sugieren que puede actuar sobre los mastocitos de la conjuntiva humana, para inhibir la liberación de mediadores pro-inflamatorios. En pacientes con el conducto nasolagrimal no obstruido, se observó que la administración oftálmica de olopatadina reduce los signos y síntomas nasales, que con frecuencia acompañan a la conjuntivitis alérgica estacional. No produce un cambio clínicamente significativo en el diámetro de la pupila.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Como otros fármacos administrados vía oftálmica, la olopatadina se absorbe a nivel sistémico. No obstante, la absorción sistémica de la olopatadina administrada vía oftálmica es mínima, alcanzando concentraciones plasmáticas que van desde por debajo del límite de cuantificación (< 0,5 ng/ml) hasta 1,3 ng/ml. Estas concentraciones son de 50 a 200 veces inferiores a las que se obtienen con dosis orales bien toleradas.

Eliminación:

En los estudios farmacocinéticos realizados según el producto referente, utilizando la vía oral, la semivida plasmática fue aproximadamente de 8 a 12 horas, y la eliminación fue predominantemente mediante excreción renal. Aproximadamente un 60-70% de la dosis se recuperó en la orina como fármaco sin metabolizar. En la orina se detectaron concentraciones bajas de dos metabolitos, el mono-desmetil y el N-óxido.

Como la olopatadina se excreta principalmente en la orina como fármaco sin metabolizar, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento medio de creatinina 13,0 ml/min) presentan alteración de los parámetros farmacocinéticos de la olopatadina, con concentraciones pico 2,3 veces superiores a las de los adultos sanos. Según referencias bibliográficas, tras la administración de 10 mg por vía oral en pacientes sometidos a hemodiálisis (sin flujo urinario), las concentraciones plasmáticas de olopatadina fueron significativamente menores el día de la hemodiálisis que el día sin hemodiálisis, lo que sugiere que la olopatadina puede ser eliminada por hemodiálisis.

En estudios comparativos de la farmacocinética de dosis orales de 10 mg de olopatadina en jóvenes (media de 21 años) y pacientes de edad avanzada (media de 74 años) no se observaron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas (AUC), unión a proteínas o excreción urinaria del fármaco inalterado y de sus metabolitos.

Se ha realizado un estudio sobre insuficiencia renal tras la administración oral de olopatadina en pacientes con insuficiencia renal grave. Los resultados indican que en estos pacientes cabe esperar concentraciones plasmáticas algo más elevadas de Olopatadina.

Como las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras la administración oftálmica de olopatadina son de 50 a 200 veces inferiores que las obtenidas con dosis orales bien toleradas no cabe esperar que se necesite un ajuste de dosis en pacientes ancianos ni en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que el metabolismo hepático es una vía de eliminación secundaria, no cabe esperar que sea necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Según referencia bibliográfica, los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis múltiple, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad sobre la reproducción. Estudios en animales han mostrado una reducción en el crecimiento de las crías lactantes de hembras que recibieron dosis sistémicas de olopatadina muy por encima del nivel máximo recomendado para el uso oftálmico en humanos. Se ha detectado olopatadina en la leche de ratas lactantes tras administración oral.

Indicaciones:

Tratamiento de la picazón ocular asociada con la conjuntivitis alérgica.

Posología y Administración:

Posología:

La dosis usual es de una gota de Olof® una vez al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). El tratamiento puede mantenerse hasta un máximo de cuatro meses, si se considera necesario.

Uso en pacientes de edad avanzada:

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos:

Olof® se puede utilizar en pacientes pediátricos a partir de 3 años o mayores a la misma dosis que en adultos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Olof® en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal:

No se ha estudiado la olopatadina en forma de colirio en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No obstante, no se espera que sea necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Forma de administración:

Uso exclusivo por vía oftálmica.

Después de quitar el tapón, debe comprobarse que el cuentagotas está limpio. Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Se debe mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.

Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Reacciones Adversas:

En ensayos clínicos del producto referente realizados en 1680 pacientes, se administró olopatadina de una a cuatro veces al día en ambos ojos hasta un máximo de cuatro meses como monoterapia o como terapia coadyuvante a 10 mg de loratadina. Aunque puede esperarse que aproximadamente un 4,5% de los pacientes experimenten reacciones adversas relacionadas con el uso de olopatadina, sólo un 1,6% de los pacientes abandonaron los ensayos clínicos debido a estas reacciones adversas. Durante los ensayos clínicos no se notificaron reacciones adversas oftálmicas ni sistémicas graves relacionadas con olopatadina. La reacción adversa relacionada con el tratamiento notificada con más frecuencia consistió en dolor ocular, con una incidencia promedio del 0,7%.

La valoración de las reacciones adversas está basada en las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ($\geq 1/10$). Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Muy raras ($< 1/10.000$). Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Rinitis
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Hipersensibilidad, hinchazón de cara
	Frecuentes	Cefalea, disgeusia
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Mareo, hipoestesia
	No conocida	Somnolencia
	Frecuentes	Dolor ocular, irritación ocular, ojo seco, sensación anormal en el ojo
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Erosión corneal, defecto del epitelio corneal, trastorno del epitelio corneal, queratitis puntiforme, queratitis, manchas corneales, secreción ocular, fotofobia, visión borrosa, agudeza visual disminuida, blefaroespasmos, molestia ocular, prurito ocular, folículos conjuntivales, trastorno conjuntival, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, eritema del párpado, edema palpebral, trastorno del párpado,

		hiperemia ocular
	No conocida	Edema corneal, edema ocular, hinchazón ocular, conjuntivitis, midriasis, deterioro visual, costra en margen de párpado
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Sequedad nasal
	No conocida	Disnea, sinusitis
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Náuseas, vómitos,
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis de contacto, sensación de ardor en piel, piel seca
	No conocida	Dermatitis, eritema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
	No conocida	Astenia, malestar general

En algunos pacientes con córneas dañadas significativamente, muy raramente se han notificado casos de calcificación corneal relacionados con el uso de colirios que contienen fosfatos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Precauciones y Advertencias:

Olof® es un agente antialérgico/antihistamínico que, aunque se administre vía oftálmica se absorbe a nivel sistémico. Debe interrumpirse el tratamiento si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad.

Advertencia de excipientes: Olof® contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio produce queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Se aconseja un especial seguimiento de aquellos pacientes que presenten ojo seco o trastornos de la córnea, y utilizan el producto con frecuencia o durante un periodo prolongado.

Olof® contiene 0,260 g de fosfato Bisódico Anhidro en cada 100 ml de solución oftálmica. Si sufre de daño grave en la capa trasparente de la parte frontal del ojo (córnea) el tratamiento con fosfatos, en casos muy raros, puede provocar parches nublados en la córnea debido al calcio. Olof® contiene 0,01 g de cloruro de benzalconio en cada 100 ml de solución oftálmica. El cloruro de benzalconio se puede absorber por las lentes de contacto blandas y puede alterar el color de las lentes de contacto. Retirar las lentes de contacto antes de usar este medicamento y esperar 15 minutos antes de volver a colocarlas. El cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, especialmente si padece de ojo seco u otras enfermedades de la córnea (capa transparente de la zona frontal del ojo). Consulte a su médico si siente una sensación extraña, escozor o dolor en el ojo después de usar este medicamento.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

Después de la instalación, puede aparecer visión borrosa transitoria, que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos transitorios en la visión, se debe aconsejar al paciente que espere hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar maquinaria.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No hay datos, o éstos son limitados, relativos al uso de olopatadina oftálmica en mujeres embarazadas.

Según referencia bibliográfica, los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción

tras administración sistémica. No se recomienda utilizar olopatadina durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia:

Los datos disponibles en animales muestran que olopatadina se excreta en la leche tras administración oral. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

No debe utilizarse Olof® durante la lactancia.

Fertilidad:

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de olopatadina sobre la fertilidad en humanos.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos.

Los estudios in vitro del producto referente han mostrado que la olopatadina no inhibe reacciones metabólicas que involucran al citocromo P-450 isoenzimas 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Estos resultados indican que no es probable que se produzcan interacciones metabólicas al administrar olopatadina juntamente con otras sustancias activas.

Sobredosificación:

No existen datos disponibles en humanos en relación con la sobredosis por ingesta deliberada o accidental. La olopatadina tiene una toxicidad aguda baja en animales. La ingesta accidental del contenido completo de un frasco de olopatadina daría lugar a una exposición sistémica máxima de 5 mg de olopatadina. De esta exposición, resultaría una dosis final de 0,5 mg/kg en un niño de 10 kg, asumiendo una absorción del 100%.

En perros, la prolongación del intervalo QTc se observó solamente tras exposiciones bastante superiores a la exposición máxima en humanos, de lo que se deduce poca importancia clínica. No se observó prolongación significativa del intervalo QTc comparado con placebo, tras la administración de una dosis oral de 5 mg dos veces al día, durante 2,5 días, a 102 voluntarios sanos, jóvenes y pacientes de edad avanzada de ambos sexos. El intervalo de concentraciones plasmáticas de olopatadina en estado estacionario (35 a 127 ng/ml) observadas representan, al menos, un margen de seguridad de 70 veces para la olopatadina oftálmica con respecto a los efectos sobre la repolarización cardíaca.

En el caso de sobredosis debe monitorizarse y tratarse adecuadamente al paciente.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

No recomiende este medicamento a otras personas

PERTIUM

Antihipertensivo



Descripcion:

PERTIUM contiene nebivolol, un antihipertensivo betabloqueador adrenérgico cardioselectivo B1.

Composición:

Cada comprimido contiene:
Nebivolol (Como clorhidrato) 5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Nebivolol es un antihipertensivo clasificado como betabloqueador adrenérgico cardioselectivo (beta 1) que se presenta como una mezcla racémica de SRRR-Nebivolol (D-Nebivolol) y RSSS-Nebivolol (L-Nebivolol). En pacientes metabolizadores rápidos (la mayoría de la población) y en dosis menores o iguales a 10 mg, Nebivolol es preferentemente bloqueador beta 1 selectivo. En metabolizadores lentos y altas dosis, Nebivolol tiene un efecto bloqueador sobre receptores beta1 y beta 2. Nebivolol reduce la frecuencia cardiaca y la presión arterial, tanto en reposo como en esfuerzo, en normotensos e hipertensos. A dosis terapéuticas, Nebivolol carece de efecto antagonista sobre receptores alfa adrenérgicos. Durante el tratamiento, tanto crónico como agudo, la resistencia vascular sistémica disminuye en pacientes tratados con Nebivolol.

Se ha demostrado que Nebivolol revierte la disfunción endotelial en pacientes hipertensos, al aumentar la producción endotelial de Oxido Nítrico, lo que se traduce en una protección vascular adicional durante el tratamiento con este compuesto.

En estudios animales tanto in vivo como in vitro se ha demostrado que Nebivolol no presenta un efecto simpaticomimético intrínseco. En voluntarios sanos se ha demostrado que Nebivolol no tiene efecto significativo sobre la capacidad ni la resistencia en el test de esfuerzo máximo.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Aunque su mecanismo de acción no está completamente aclarado, se plantea que su efecto deriva de la combinación de 2 actividades farmacológicas:

- Antagonista competitivo selectivo de receptores beta-1, actividad que es atribuida a D-Nebivolol, y que sería en gran parte responsable de la reducción de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca.
- Propiedad vasodilatadora moderada debida posiblemente a una activación de la vía de L-arginina/Oxido nítrico, actividad que es atribuida a L-Nebivolol, que además parece reducir u oponerse al efecto inótrono negativo del D-Nebivolol, lo que resultaría en una resistencia vascular periférica disminuida con un gasto cardiaco

conservado.

FARMACOCINÉTICA:

Ambos enantiómeros de Nebivolol son rápidamente absorbidos luego de la administración oral. No hay influencia de los alimentos en su absorción y puede ser administrado durante o después de las comidas. Nebivolol es extensamente metabolizado y una parte pasa a metabolitos hidroxilados activos. Es metabolizado por hidroxilación alicíclica y aromática, N-dealkilación y glucuronización. El metabolismo de Nebivolol por hidroxilación ocurre por la vía de Citocromo P450, isoenzima CYP2D6.

Luego de la administración oral, la biodisponibilidad de Nebivolol es de 12% para los metabolizadores rápidos y prácticamente completa para los metabolizadores lentos. En el equilibrio, y a dosis terapéuticas, el peak de concentración plasmática de Nebivolol inalterado, es de 23 veces más elevado en metabolizadores lentos en comparación a los metabolizadores rápidos. Los peak promedio de concentraciones plasmáticas aparecen aproximadamente entre 1,5 a 4 horas post administración. Debido a las variaciones interindividuales, por las diferentes características de metabolización, se hace necesaria una adaptación posológica en cada caso. Para metabolizadores rápidos la vida media de eliminación de los enantiómeros de Nebivolol es de alrededor de 10 horas. Para metabolizadores lentos la vida media es 3 a 5 veces más prolongada. Para los metabolizadores rápidos los valores plasmáticos de RSSS-Nebivolol son ligeramente más elevados que los del SRRR-Nebivolol. En el caso de metabolizadores lentos esta diferencia no es significativa. Para los metabolizadores rápidos, la vida media de eliminación de ambos enantiómeros es de alrededor de 24 horas para Nebivolol y de varios días para los metabolitos hidroxilados. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis administrada, entre dosis de 1 y 30mg de Nebivolol. La farmacocinética de Nebivolol no es modificada por la edad. Ambos enantiómeros se enlazan extensamente a albúminas. El enlace a proteínas plasmáticas es de alrededor del 98 %. Luego de una semana de administración de Nebivolol, el 38% de la dosis es excretada a través de la orina y el 48% a través de las heces. La excreción urinaria de Nebivolol en forma inalterada es inferior al 0,5% de la dosis. Volumen de distribución: 695 a 2.755 L.

Clasificación Terapéutica: Antihipertensivo. Bloqueador beta adrenérgico selectivo.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial, solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable, leve, moderada y severa, junto a terapias estándar (por ejemplo diuréticos, digoxina, inhibidores ECA y antagonistas de la angiotensina II) en pacientes de edad mayor o igual a 70 años.

Posología y Administración:

Uso oral. Administrar según prescripción médica.

Hipertension arterial: Dosis adultos La dosis debe ser individualizada de acuerdo a las necesidades de cada paciente. Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial recomendada es de 5 mg una vez al día, con o sin alimentos, administrada como monoterapia o en combinación con otros agentes. El efecto de la terapia se evidencia en 1-2 semanas. Para pacientes que requieren posterior disminución de la presión sanguínea, la dosis puede aumentarse hasta 40 mg, a intervalos de 2 o más semanas.

El aumento de la frecuencia de la dosis no ha demostrado presentar beneficios adicionales.

En pacientes con falla renal severa (clearance de creatinina menor de 30ml/min.), la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg una vez al día. Incrementos de la dosis pueden realizarse con cautela, si se requieren.

Insuficiencia hepática: Los datos con insuficiencia hepática son limitados, por lo que el uso de nebivolol está contraindicado.

Insuficiencia cardiaca crónica estable (ICR): Dosis adultos: Los pacientes deben tener una insuficiencia cardiaca

crónica (ICR) sin insuficiencia aguda en las últimas seis semanas. El médico debe tener experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica. Para pacientes en tratamiento con medicamentos cardiovasculares, incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o IECAs y/o antagonistas de la angiotensina II, la dosis de estos medicamentos debe quedar establecida durante las dos semanas previas al inicio del tratamiento con Nebivolol. El tratamiento de la ICR estable debe iniciarse y enseguida aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar una dosis óptima e individual de mantenimiento.

El ajuste de dosis se debe hacer a intervalos semanales o bisemanales según tolerancia del paciente. Administrar 1,25 mg de Nebivolol una vez al día; luego incrementar a 2,5 mg una vez al día; enseguida subir a 5 mg una vez al día y finalmente a 10 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada es de 10mg. El inicio y el escalamiento de la dosis deben ser bajo supervisión médica experimentada.

La aparición de efectos secundarios puede impedir que los pacientes puedan recibir las dosis máximas recomendadas. En estos casos, la dosis alcanzada podrá disminuirse gradualmente y reintroducirse cuando se estime necesario. Durante la fase de ajuste, y en caso de empeorar la insuficiencia cardiaca o la intolerancia al tratamiento, se recomienda partir reduciendo la dosis o suspenderla completamente en caso que el paciente presente hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo AV.

Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis si la insuficiencia es leve a moderada. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa, por lo que no está recomendado en estas circunstancias.

Insuficiencia hepática: Los datos con insuficiencia hepática son limitados, por lo que el uso de Nebivolol está contraindicado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Nebivolol o a alguno de los excipientes de la formulación. Insuficiencia hepática o alteraciones severas de la función hepática.

Los betabloqueadores están contraindicados en los siguientes casos: Shock cardiogénico, insuficiencia cardiaca no controlada, enfermedad sinusal incluyendo bloqueo sinoauricular, bloqueo aurículoventricular, feocromocitoma no tratado, acidosis metabólica, bradicardia severa, hipotensión, formas severas de problemas circulatorios periféricos.

Antecedentes de broncoespasmo y asma.

Embarazo y lactancia

Reacciones Adversas:

Se han detectado los siguientes efectos adversos, con una frecuencia menor o igual al 1%: dolor de cabeza, fatiga, mareos, diarrea, náusea, insomnio, dolor del pecho, bradicardia, disnea, palpitaciones, rash, edema periférico.

Precauciones y Advertencias:

Las precauciones de uso son similares a las descritas para todos los betabloqueadores:

- La discontinuación abrupta de este medicamento en enfermedad coronaria puede exacerbar la angina o causar arritmias o un infarto miocárdico. Se recomienda hacerlo en un período de 1 a 2 semanas, y considerar restituirlo si la angina empeora o se desarrolla insuficiencia coronaria.
- Usar con precaución en anestesia general.
- Aunque Nebivolol no afecta significativamente parámetros metabólicos como sensibilidad a la insulina o tolerancia a la glucosa, se recomienda usar con precaución en pacientes diabéticos, ya que el uso de Nebivolol

podría enmascarar una hipoglicemia, particularmente algunas manifestaciones de la hipoglicemia como la taquicardia. Los beta-bloqueadores no selectivos pueden potenciar una hipoglicemia inducida por insulina y retardar la recuperación de los niveles séricos de glucosa. Se desconoce si Nebivolol tiene estos efectos. Pacientes que sufren de hipoglicemias espontáneas o pacientes diabéticos tratados con insulina o hipoglicemiantes orales deben ser advertidos de esta posibilidad y Nebivolol debería ser usado con precaución.

- Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo. La discontinuación abrupta en tirotoxicosis puede ocasionar una crisis tirotóxica.
- Usar con precaución en pacientes con bronconeumopatía crónica obstructiva.
- Usar con precaución en pacientes con severo daño renal.
- El uso de beta-bloqueadores debe ser considerado con precaución en pacientes con psoriasis.
- La administración de beta-bloqueadores puede agravar las reacciones anafilácticas.
- No es recomendable la administración de Nebivolol en niños y adolescentes, pues no hay estudios suficientes que garanticen la seguridad y eficacia de este fármaco en estos grupos.
- Uso en geriatría: Los pacientes ancianos son más susceptibles a los efectos adversos de estos medicamentos. Se ha asociado el uso de beta-bloqueadores con un incremento o exacerbación de alteraciones mentales en pacientes ancianos. Usar con precaución en este grupo etario.
- Uso concomitante con bloqueadores de calcio del tipo verapamilo o diltiazem puede afectar la frecuencia y el ritmo cardíaco.
- No se recomienda su uso concomitante con otros beta-bloqueadores.
- En casos de falla cardíaca congestiva compensada debe usarse con precaución, pues puede empeorar la contractilidad miocárdica y profundizarse la falla cardíaca. Considerar su discontinuación si esto sucede.
- Precaución si existe daño renal severo y en daño hepático moderado, por riesgo de toxicidad de la droga.

Embarazo y Lactancia:

No se recomienda el uso de Nebivolol en el embarazo. Los beta-bloqueadores atraviesan la placenta y reducen la perfusión placentaria, lo que se asocia con retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto y parto prematuro.

No se recomienda el uso de Nebivolol en la lactancia, ya que los estudios en animales demuestran que éste se excreta a través de la leche materna.

Interacciones:

Las drogas que inhiben la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450, se puede esperar que incrementen los niveles plasmáticos de Nebivolol. Cuando este es co-administrado con un inhibidor o un inductor de esta enzima, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados y las dosis de Nebivolol ajustadas de acuerdo a las concentraciones plasmáticas detectadas. Estudios in vitro han demostrado que concentraciones terapéuticamente relevantes de ambos enantiómeros de Nebivolol no inhiben citocromo P450.

Las siguientes drogas se ha visto que interactúan al administrarse concomitantemente:

- Fluoxetina: incrementa niveles plasmáticos de Nebivolol.
- Antagonistas H-2 de histamina (ranitidina, cimetidina) incrementan niveles plasmáticos de nebivolol.
- Sildenafil: disminuye niveles plasmáticos de Sildenafil, y aumenta riesgo de hipotensión.

Las siguientes drogas han demostrado no interactuar con Nebivolol cuando se administran concomitantemente.

- Digoxina
- Warfarina
- Diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida)
- Ramipril
- Losartan
- Carbón activado
- Acetaminofeno
- Aspirina
- Atorvastatina

- Esomeprazol
- Ibuprofeno
- Levotiroxina
- Metformina
- Simvastatin
- Tocoferol

Sobredosificación:

Los signos y síntomas más comunes asociados con sobredosis de Nebivolol son bradicardia e hipotensión. Otros eventos adversos reportados con sobredosis de Nebivolol incluyen falla cardíaca, mareos, hipoglicemia, fatiga y vómitos. Así como broncoespasmo y bloqueo cardíaco. Debido a la extensa unión a proteínas que presenta Nebivolol, la diálisis no mejora la depuración de Nebivolol. Cuando se presenta sobredosis con este fármaco, se deben tomar las medidas de soporte generales, así como las específicas enfocadas a revertir los síntomas presentes.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30 °C

Mantener lejos del alcance de los niños.

Mantener en su envase original.

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

REALTA

Antidepresivo



Bibliografía:

Ficha técnica del producto duloxetina cápsulas duras gastrorresistentes publicada en la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Revisión: 15/05/23

Descripción:

Realta contiene duloxetina, un antidepresivo inhibidor de la recaptación de la serotonina y noradrenalina.

Composición:

Cada cápsula con gránulos con recubrimiento entérico de REALTA® 30 mg contiene:
Duloxetina (como Clorhidrato) 30 mg
Excipientes c.s.

Cada cápsula con gránulos con recubrimiento entérico de REALTA® 60 mg contiene:
Duloxetina (como Clorhidrato) 60 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Realta 30 mg: Envase con 30 cápsulas
Realta 60 mg: Envase con 30 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos. Código ATC: N06AX21.

Mecanismo de acción:

La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) y de noradrenalina (NA). Inhibe débilmente la recaptación de dopamina sin una afinidad significativa por los receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos. La duloxetina incrementa de forma dosis-dependiente los niveles extracelulares de serotonina y noradrenalina en varias zonas del cerebro de los animales.

Efectos farmacodinámicos:

La duloxetina normalizó el umbral del dolor en varios modelos preclínicos de dolor neuropático e inflamatorio y atenuó el comportamiento doloroso en un modelo de dolor persistente. Se piensa que la acción inhibitoria sobre el dolor que presenta la duloxetina es el resultado de la potenciación de los tractos descendentes inhibitorios del dolor en el sistema nervioso central.

Población pediátrica:

No se ha estudiado duloxetina en pacientes menores de 7 años.

Propiedades farmacocinéticas:

La duloxetina se administra como un único enantiómero. Se metaboliza de forma extensiva por enzimas oxidativas (CYP1A2 y el polimórfico CYP2D6), y posteriormente experimenta conjugación. La farmacocinética de duloxetina muestra una gran variabilidad interindividual (generalmente 50- 60%), en parte debida al sexo, edad, consumo de tabaco y estado metabolizador del CYP2D6.

Absorción: La duloxetina se absorbe bien tras la administración oral, alcanzando el valor de C_{max} a las 6 horas de la administración de la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de duloxetina va de 32% a 80% (media de 50%). Los alimentos retrasan el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima, de 6 a 10 horas y disminuyen ligeramente el grado de absorción (aproximadamente un 11%). Estos cambios no tienen ninguna significancia clínica.

Distribución: La duloxetina se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas. Duloxetina se une tanto a la albúmina como a la alfa-1 glicoproteína ácida. La unión a proteínas no se ve afectada por la insuficiencia hepática o renal.

Biotransformación: La duloxetina se metaboliza de forma extensiva y los metabolitos se excretan principalmente en la orina. Tanto el citocromo P450-2D6 como el 1A2 catalizan la formación de los dos principales metabolitos, el conjugado glucurónico de la 4-hidroxiduloxetina y el conjugado sulfato de la 5-hidroxi 6-metoxiduloxetina. Basándose en estudios in vitro, se considera que los metabolitos circulantes de duloxetina son farmacológicamente inactivos. No se ha investigado específicamente la farmacocinética de duloxetina en pacientes con un metabolismo lento en relación con el CYP2D6. Hay un reducido número de datos que sugieren que los niveles plasmáticos de duloxetina son más altos en estos pacientes.

Eliminación: La vida media de eliminación de la duloxetina después de una dosis oral oscila entre 8 a 17 horas (media de 12 horas). Después de una dosis intravenosa el aclaramiento plasmático de duloxetina varía de 22 l/hora a 46 l/hora (media de 36 l/hora). Después de una dosis oral el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina oscila entre 33 y 261 l/hora (media de 101 l/hora).

Poblaciones especiales:

Sexo: Se han identificado diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres (el aclaramiento plasmático aparente es aproximadamente un 50% menor en mujeres). Basándose en la superposición del rango de aclaramiento, las diferencias farmacocinéticas debidas al sexo no justifican la recomendación de utilizar una dosis menor para mujeres.

Edad: Se han identificado diferencias farmacocinéticas entre mujeres jóvenes y de edad avanzada (≥ 65 años de edad) (el AUC es aproximadamente un 25% mayor y la vida media es aproximadamente un 25% más prolongada en los pacientes de edad avanzada), aunque la magnitud de estos cambios no es suficiente para justificar ajustes en la dosis. Como recomendación general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal: Los pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ERFT) sometidos a diálisis tuvieron valores de C_{max} y AUC de duloxetina dos veces más altos que los presentados por los sanos. Los datos farmacocinéticos de duloxetina son escasos en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B) afectó a la farmacocinética de duloxetina. En comparación con sujetos sanos, el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina fue un 79% más bajo, la vida media terminal aparente fue 2,3 veces mayor y el AUC fue 3,7 veces más alta en pacientes con insuficiencia hepática moderada. La farmacocinética de duloxetina y sus metabolitos no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática leve o grave.

Mujeres en periodo de lactancia: Se estudió la disposición de duloxetina en 6 madres en periodo de lactancia que se encontraban como mínimo a 12 semanas post partum. Se detectó duloxetina en la leche materna y las concentraciones en el estado de equilibrio en leche materna fueron aproximadamente un cuarto de las plasmáticas. La cantidad de duloxetina en leche materna es de aproximadamente 7 µg/día para dosis de 40 mg dos veces al día. La lactancia no afecta a la farmacocinética de duloxetina.

Población pediátrica: La farmacocinética de duloxetina en pacientes pediátricos de 7 a 17 años con trastorno depresivo mayor manteniendo una pauta posológica de administración oral de 20 a 120 mg una vez al día, fue caracterizada utilizando un análisis de modelos de población basados en datos de 3 estudios. El modelo predictivo de las concentraciones plasmáticas de duloxetina en estado estacionario en pacientes pediátricos estaban mayoritariamente en el rango de concentraciones observado en pacientes adultos.

Indicaciones:

Tratamiento del desorden depresivo mayor.

Trastorno de ansiedad generalizada.

Manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica de origen diabético. Para el tratamiento de la fibromialgia.

Para el tratamiento de dolor crónico del músculo esquelético.

Posología y Administración:

Posología

Trastorno depresivo mayor:

La dosis inicial recomendada es de una dosis total 60 mg/día administrado una vez al día. Para algunos pacientes, puede ser aconsejable comenzar con 30 mg una vez al día durante 1 semana para que los pacientes se adapten al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. No se ha demostrado beneficios adicionales con dosis mayores a 60 mg/día, aunque dosis de 120 mg/día ha demostrado ser efectiva, la seguridad no se ha evaluado adecuadamente.

Trastorno de ansiedad generalizada:

Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial recomendada es de 60 mg administrados una vez al día. Para algunos pacientes, puede ser deseable iniciar con 30 mg una vez al día durante una semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar a 60 mg una vez al día. Mientras que una dosis diaria de 120 mg una vez ha demostrado ser eficaz, no hay evidencia de que las dosis superiores a 60 mg/día brinden un beneficio adicional. Sin embargo, si se toma la decisión de aumentar la dosis por encima de 60 mg una vez al día, el incremento de la dosis debe ser de 30 mg una vez al día. La seguridad de dosis superiores a 120 mg una vez al día, no se ha evaluado adecuadamente.

Dolor neuropático periférico diabético:

La dosis inicial recomendada es de 60 mg administrados una vez al día. No hay evidencia de que dosis superiores a 60 mg aportan un beneficio significativo adicional y la dosis más alta es claramente menos tolerada. Para pacientes en los que la tolerancia es una preocupación, una dosis inicial más baja puede ser considerada. Dado que la diabetes frecuentemente se complica con la enfermedad renal, una dosis inicial mas baja inicial y un aumento gradual de la dosis deben ser consideradas en pacientes con insuficiencia renal.

Fibromialgia:

La dosis recomendada es de 60 mg administrados una vez al día. El tratamiento debe comenzar con 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar a 60 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden responder a la dosis inicial. No hay evidencia de que dosis superiores a 60 mg/día otorguen un beneficio adicional, incluso en pacientes que responden a una dosis de 60 mg, y dosis más alta se asocian con una mayor tasa de reacciones adversas.

Dolor crónico musculoesquelético:

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. La dosis se puede iniciar con 30 mg durante una semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar a 60 mg una vez al día. No hay evidencia de que dosis más elevada otorgue un beneficio adicional, incluso en pacientes que no responden a una dosis de 60 mg, y dosis más altas se asocian con una mayor tasa de reacciones adversas.

Tratamiento de Mantenición:

Trastorno depresivo mayor: En general se acepta los episodios agudos de depresión mayor requieren varios meses o más de terapia farmacológica sostenida. El mantenimiento de la eficacia en el trastorno depresivo

mayor se ha demostrado con duloxetina como monoterapia. Realta debe administrarse a una dosis total de 60 mg una vez al día. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados a fin de determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento.

Trastorno de ansiedad generalizada: En general se acepta que los episodios de trastorno de ansiedad generalizada requieren varios meses o más de terapia farmacológica sostenida. El mantenimiento de la eficacia en este trastorno se ha demostrado con duloxetina como monoterapia. Realta debe administrarse en un intervalo de dosis de 60-120 mg una vez al día. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de seguir un tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento.

Dolor neuropático periférico diabético: A medida que la progresión de la neuropatía periférica diabética es altamente variable y el manejo del dolor es empírico, la eficacia de duloxetina debe ser evaluada individualmente. La eficacia más allá de 12 semanas no se ha estudiado sistemáticamente en ensayos controlados con placebo.

Fibromialgia: La fibromialgia es reconocida como una enfermedad crónica. La eficacia de duloxetina en el tratamiento de la fibromialgia se ha demostrado en estudios controlados con placebo de hasta 3 meses. La eficacia de duloxetina no se demostró en estudios más largos, sin embargo, la continuación del tratamiento debe basarse en la respuesta individual del paciente.

Dolor musculoesquelético crónico: La eficacia de duloxetina no ha sido establecida en estudios controlados con placebo más allá de 13 semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

No se recomienda realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada únicamente por la edad. Sin embargo, al igual que con cualquier otro medicamento, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada, especialmente con duloxetina 120 mg al día para trastornos depresivos mayor o trastorno de ansiedad generalizada, donde existen datos limitados

Insuficiencia hepática:

Realta no se debe utilizar en pacientes con enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal:

No es necesario un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatina de 30 a 80 mL/min) Realta no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatina <30 mL/min).

Población pediátrica:

Duloxetina no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años para el tratamiento del trastorno depresivo mayor por motivos de seguridad y eficacia.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de duloxetina en niños de 7-17 años para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de duloxetina para el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético. No hay datos disponibles.

Interrupción del tratamiento:

Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con Realta la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período como mínimo de una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de síntomas de retirada. Si tras reducir la dosis o la interrupción del tratamiento aparecieran síntomas intolerables, deberá considerarse el reanudar la dosis prescrita anteriormente. Posteriormente el médico podrá continuar disminuyendo la dosis, pero más gradualmente.

Forma de administración:

Administración por vía oral

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes de la composición.
- El uso de Realta en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminooxidasa (IMAOs) está contraindicado.
- Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática.
- Realta no debe utilizarse en combinación con fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino (inhibidores potentes del CYP1A2) dado que la combinación da lugar a concentraciones plasmáticas de duloxetina elevadas.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatina <30 mL/min).
- El inicio del tratamiento con Realta esta contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada, ya que esta situación podría exponer a los pacientes en un riesgo potencial de crisis hipertensiva.

Carcinogenesis:

Datos preclínicos sobre seguridad:

La duloxetina no mostró genotoxicidad en una batería estándar de pruebas y tampoco tuvo efectos carcinogénicos en ratas. En el estudio carcinogénico en ratas se observaron células multinucleadas en el hígado sin otros cambios histopatológicos. Se desconocen el mecanismo subyacente y la relevancia clínica. Los ratones hembra que recibieron duloxetina durante 2 años presentaron una mayor incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares únicamente a la dosis más alta (144 mg/kg/día), pero se consideraron secundarios a la inducción de enzimas microsomales hepáticas. Se desconoce la relevancia que estos resultados obtenidos en ratones pueda tener en los humanos. Ratas hembra que estaban recibiendo duloxetina (45 mg/kg/día) antes y durante el apareamiento y en la primera etapa de la gestación presentaron un descenso en el consumo de comida y en el peso corporal de las madres, interrupción del ciclo estral, disminución en el índice de nacidos vivos, disminución de la supervivencia de la progenie y retraso del crecimiento de la progenie a niveles de exposición sistémica que se estimó que eran, como mucho, la exposición clínica máxima (AUC). En un estudio de embriotoxicidad en el conejo, se observó una mayor incidencia de malformaciones cardiovasculares y esqueléticas a niveles de exposición sistémica por debajo de la exposición clínica máxima (AUC). En otro estudio en el que se analizó una sal de duloxetina diferente a dosis más altas no se observaron malformaciones. En estudios de toxicidad pre y postnatal en rata, la duloxetina tuvo efectos adversos sobre el comportamiento en las crías a niveles de exposición sistémica por debajo de la exposición clínica máxima (AUC).

Estudios en ratas jóvenes mostraron efectos transitorios en el neurocomportamiento, así como un descenso significativo de peso e ingesta de alimentos, inducción de enzimas hepáticas, vacuolización hepatocelular a 45 mg/kg/día. El perfil de toxicidad general de duloxetina en ratas jóvenes fue parecido al de ratas adultas. Se estableció que 20 mg/kg/día era el nivel de exposición sin efectos adversos.

Reacciones Adversas:

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con Duloxetina fueron náuseas, cefalea, sequedad de boca, somnolencia y mareos. No obstante, la mayoría de las reacciones adversas frecuentes fueron de leves a moderadas, normalmente comenzaron al inicio del tratamiento, y la mayoría tendieron a remitir con la continuación del tratamiento.

b. Resumen tabulado de reacciones adversas:

La tabla 1 muestra las reacciones adversas comunicadas por notificaciones espontaneas y durante los ensayos clínicos controlados con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas:

Estimación de las frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

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

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
----------------	------------	-----------------	-------	-----------

Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Raras Muy raras

Infecciones e infestaciones

Laringitis

Trastornos del sistema inmunológico

Reacción anafiláctica;
Trastorno de
hipersensibilidad

Trastornos endocrinos

Hipotiroidismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Disminución del
apetito

Hiperglucemia
(notificada
especialmente en
pacientes diabéticos)

Deshidratación;
Hiponatremia
SIADH(6)

Trastornos psiquiátricos

Insomnio;Agitación;
Disminución de libido;
Ansiedad; Orgasmos
anormales; Sueños
anormales

Ideación suicida (5,7);
Trastornos del sueño;
Bruxismo;
Desorientación;
Apatía

Comportamiento
suicida (5,7); Manía,
Alucinaciones
Agresividad e ira (4)

Trastorno del sistema nervioso

Cefalea
Somnolencia

Mareos; Letargo;
Temblores;
Parestesia

Mioclónía; Acatisia
(7); Nerviosismo;
Alteraciones de la
atención; Disgeusia;
Discinesia; Síndrome
de piernas inquietas
Sueño de baja
calidad.

Síndrome
serotoninérgico (6);
Convulsiones (1);
Inquietud
psicomotora (6);
Síntomas
extrapiramidales (6)

Trastornos oculares

Visión borrosa

Midriasis; Trastornos
visuales

Glaucoma

Trastornos del oído y del laberinto

Acúfenos (1)

Vértigo; Dolor de oído

Trastornos cardíacos

Palpitaciones

Taquicardia; Arritmia
supraventricular,
principalmente
fibrilación auricular

Trastornos vasculares

Aumento de la
tensión arterial (3);
Rubor

Síncope (2);
Hipertensión (3,7)
Hipotensión
ortostática (2);
Sensación de frío
periférico

Crisis hipertensiva
(3,6)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Bostezos

Espasmos laríngeos;
Epitaxis

Enfermedad
pulmonar intersticial
(10); Neumonía
eosinofílica (6)

Trastornos gastrointestinales

Náuseas; Sequedad
de boca

Estreñimiento;
Diarrea; Dolor

Hemorragia
gastrointestinal (7);

Estomatitis;
Hematoquecia;

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
	abdominal; Vómitos; Dispepsia; Flatulencia	Gastroenteritis; Eructos; Gastritis; Disfagia	Halitosis; Colitis microscópica (9)	
Trastornos hepatobiliares				
		Hepatitis (3); Aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina) Daño hepático agudo.	Fallo hepático (6); Ictericia (6)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Aumento de la sudoración; Erupción	Sudores nocturnos; Urticaria; Dermatitis de contacto; Sudores fríos; Reacciones de fotosensibilidad; Aumento de la tendencia a que se produzcan hematomas	Síndrome de Stevens-Johnson (6); Edema angioneurotico (6)	Vasculitis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Dolor musculoesquelético; Espasmo muscular	Tensión muscular; Fasciculaciones musculares	Trismo	
Trastornos renales y urinarios				
	Disuria; Polaquiuria	Retención urinaria; Dificultad para comenzar a orinar; Nicturia; Poliuria; Disminución del flujo urinario	Olor anormal de la orina	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
	Disfunción eréctil; Trastorno de la eyaculación; Eyaculación retardada	Hemorragia ginecológica; Trastornos menstruales; Disfunción sexual; Dolor testicular	Síntomas menopáusicos; Galactorrea; Hiperprolactinemia Hemorragia posparto (6)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Caídas (8); Fatiga	Dolor torácico (7); Sensación anómala; Sensación de frío; Sed; Escalofríos; Malestar; Sensación de calor; Trastorno de la marcha.		
Exploraciones complementarias				
	Pérdida de peso	Aumento de peso; Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre Hiperpotasemia	Aumento del colesterol plasmático	

- (1) Los casos de convulsiones y casos de acúfenos se notificaron también después de la interrupción del tratamiento.
- (2) Los casos de hipotensión ortostática y síncope se notificaron particularmente al comienzo del tratamiento.
- (3) Ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”
- (4) Los casos de agresividad e ira se han notificado principalmente al principio del tratamiento o después de la interrupción del mismo.
- (5) Los casos de ideación y comportamientos suicidas se notificaron durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo
- (6) Frecuencia estimada de reacciones adversas notificadas durante el seguimiento de la comercialización; no se han observado en ensayos clínicos controlados con placebo.
- (7) Sin diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo.
- (8) Las caídas fueron más comunes en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).
- (9) Frecuencia estimada en base a todos los datos de los ensayos clínicos.
- (10) Frecuencia estimada basada en ensayos clínicos controlados con placebo.

c. Descripción de determinadas reacciones adversas:

La interrupción del tratamiento con duloxetina (particularmente cuando se lleva a cabo de forma brusca) con frecuencia conduce a la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia o sensación de descarga eléctrica, especialmente en la cabeza), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), fatiga, somnolencia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, mialgia, irritabilidad, diarrea, hiperhidrosis y vértigo.

Generalmente, para los ISRS e IRSN estos acontecimientos son de leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Se recomienda por lo tanto que cuando ya no sea necesario continuar el tratamiento con duloxetina, se realice una reducción gradual de la dosis. En la fase aguda (12 semanas) de tres ensayos clínicos con duloxetina en pacientes con dolor neuropático diabético, se observaron pequeños incrementos, pero estadísticamente significativos, de los niveles de glucemia en ayunas en los pacientes tratados con duloxetina. Los valores de HbA1c permanecieron estables tanto en el grupo tratado con duloxetina como en el grupo tratado con placebo.

En la fase de extensión de estos ensayos, de una duración de 52 semanas, se observó un aumento de HbA1c tanto en el grupo tratado con duloxetina como en el de terapia habitual, pero el incremento medio fue de un 0,3% mayor en el grupo tratado con duloxetina. Se observó también un pequeño incremento de la glucemia en ayunas y del colesterol total en el grupo de pacientes tratados con duloxetina mientras que estos parámetros analíticos mostraron una ligera disminución en el grupo de terapia habitual.

El intervalo QT corregido en función de la frecuencia cardíaca que presentaron los pacientes tratados con duloxetina no difirió del observado en los pacientes tratados con placebo. No se observaron diferencias clínicamente significativas para los intervalos QT, PR, QRS, o QTcB entre los pacientes tratados con duloxetina y los pacientes tratados con placebo.

d. Población pediátrica:

Un total de 509 pacientes pediátricos de 7 a 17 años con trastorno depresivo mayor y 241 pacientes pediátricos de 7 a 17 años con trastorno de ansiedad generalizada fueron tratados con duloxetina en ensayos clínicos. En general, el perfil de reacciones adversas de duloxetina en niños y adolescentes fue similar al observado en adultos.

Un total de 467 pacientes pediátricos inicialmente aleatorizados a duloxetina en ensayos clínicos experimentaron una disminución media en el peso de 0,1 kg a las 10 semanas en comparación con un aumento medio de 0,9 kg en 353 pacientes tratados con placebo. Posteriormente, durante el periodo de extensión de cuatro a seis meses, el promedio de estos pacientes presentó una tendencia a recuperar su percentil de peso basal esperado, basado en los datos de población emparejados por edad y género.

En estudios de hasta 9 meses se observó una disminución global media de 1% en el percentil de altura (disminución de 2% en niños (7-11 años) y aumento de 0,3% en adolescentes (12-17 años)) en pacientes pediátricos tratados con duloxetina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

notificar las sospechas de reacciones adversas.

Precauciones y Advertencias:

Manía y convulsiones:

Realta debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía o diagnóstico de trastorno bipolar y/o convulsiones.

Midriasis:

Se han descrito casos de midriasis en asociación con duloxetina, por lo que se debe tener especial cuidado cuando se prescriba Realta a pacientes con presión intraocular elevada, o a pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Tensión arterial y frecuencia cardíaca:

Duloxetina ha sido asociada con un aumento de la tensión arterial e hipertensión clínicamente significativa en algunos pacientes. Esto podría ser debido al efecto noradrenérgico de la duloxetina. Se han notificado casos de crisis hipertensivas con duloxetina, especialmente en pacientes con hipertensión preexistente. Por lo tanto, en pacientes con hipertensión y/o otros trastornos cardíacos conocidos, se recomienda un seguimiento clínico de la presión arterial adecuado, especialmente durante el primer mes del tratamiento. Se debe utilizar duloxetina con precaución en aquellos pacientes cuya patología de base pueda verse comprometida por un aumento de la frecuencia cardíaca o de la tensión arterial. También se debe tener precaución cuando se utilice duloxetina con otros medicamentos que puedan perjudicar su metabolismo. Para aquellos pacientes que experimenten un aumento sostenido de la tensión arterial durante el tratamiento con duloxetina debe considerarse bien la reducción de la dosis o bien la suspensión gradual del tratamiento. En aquellos pacientes con hipertensión no controlada, no debe iniciarse el tratamiento con duloxetina.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave en hemodiálisis (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) las concentraciones plasmáticas de duloxetina se encuentran incrementadas.

Síndrome serotoninérgico:

Como ocurre con otros agentes serotoninérgicos, con el tratamiento con duloxetina puede producirse un síndrome serotoninérgico, situación potencialmente mortal, particularmente con el uso concomitante de otros agentes serotoninérgicos (incluyendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos o triptanos), con agentes que afectan al metabolismo de la serotonina como IMAOs, o con antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisión serotoninérgicos.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (p.ej. agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad del Sistema Nervioso Autónomo (p.ej. taquicardia, tensión arterial lábil, fiebre), anomalías neuromusculares (p.ej. hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p.ej. náusea, vómitos, diarrea).

Si está clínicamente justificado el uso de duloxetina en combinación con otros agentes serotoninérgicos que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisión serotoninérgico y/o dopaminérgico, se aconseja una observación cuidadosa del paciente, sobre todo durante el inicio del tratamiento y en los aumentos de dosis.

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*):

Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante el uso en combinación de Realta con preparaciones fitoterápicas que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Suicidio:

Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno de Ansiedad Generalizada: La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con suicidio). El riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Ya que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un seguimiento cercano del paciente hasta que se produzca dicha mejoría. La práctica clínica general indica que el riesgo de suicidio podría incrementarse en las primeras fases de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las cuales se prescribe Realta, pueden también estar asociadas con un

riesgo incrementado de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, las mismas precauciones mencionadas para los pacientes con trastorno depresivo mayor deben ser tomadas en pacientes con otros trastornos psiquiátricos. Se conoce que los pacientes con historia de acontecimientos relacionados con suicidio o aquellos que presenten un grado significativo de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de ideas o comportamiento suicidas y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en enfermedades psiquiátricas mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida con los antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años.

Se han notificado casos de ideas y comportamientos suicidas durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo.

Durante el tratamiento con el medicamento, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis, se debe hacer un cuidadoso seguimiento a los pacientes y en particular, a aquellos de alto riesgo.

Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de hacer un seguimiento de cualquier empeoramiento clínico, aparición de ideas o comportamientos suicidas y cambios inusuales del comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Dolor Neuropático Periférico Diabético: Al igual que con otros medicamentos de acción farmacológica similar (antidepresivos), se han notificado casos aislados de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo. Consultar el texto del apartado anterior en relación con los factores de riesgo para los sucesos relacionados con el suicidio en depresión. Los médicos deben alentar a sus pacientes a que les comuniquen cualquier pensamiento o sentimiento de angustia en cualquier momento.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años:

Realta no debe emplearse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos en general, se han observado con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo. No obstante, si basándose en la necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, se deberá monitorizar cuidadosamente la aparición de síntomas suicidas.

Además, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

Hemorragia:

Se han notificado casos de anormalidades hemorrágicas, como equimosis, púrpura y hemorragia gastrointestinal con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y con los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), incluyendo duloxetina. Duloxetina puede aumentar el riesgo de hemorragia posparto. Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y/o medicamentos que se sabe que afectan la función plaquetaria (p. ej: los AINE o ácido acetilsalicílico (AAS)) y en pacientes con diátesis hemorrágica conocida.

Hiponatremia:

Se ha notificado hiponatremia en pacientes en tratamiento con duloxetina, incluidos casos con sodio sérico inferior a 110 mmol/l. La hiponatremia puede deberse a un síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). La mayoría de los casos de hiponatremia fueron notificados en pacientes de edad avanzada, especialmente cuando se asociaban con una historia reciente o con una condición que predisponía a una alteración en el balance de fluidos. Se debe tener precaución en pacientes con riesgo elevado de hiponatremia, como pacientes de edad avanzada, con cirrosis o pacientes que presenten deshidratación o que estén en tratamiento con diuréticos.

Interrupción del tratamiento:

Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma brusca. En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento bruscamente tuvieron lugar en aproximadamente un 45% de los pacientes tratados con Duloxetina y un 23% de los pacientes del grupo de placebo. El riesgo de aparición de los síntomas de retirada con los ISRS y los IRSN puede depender de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento y del patrón de reducción de la dosis.

Generalmente estos síntomas son de naturaleza leve a moderada, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en cuanto a intensidad. Los síntomas de retirada suelen aparecer en los primeros días tras la suspensión del tratamiento, aunque muy rara vez ha habido notificaciones de estos síntomas en pacientes que

inintencionadamente olvidaron tomar una dosis. Generalmente estos síntomas son autolimitados y suelen desaparecer en dos semanas, si bien en algunos pacientes pueden tener una duración más prolongada (2-3 meses o más). Se aconseja por lo tanto que la dosis de duloxetina se disminuya gradualmente a lo largo de un período de como mínimo dos semanas cuando se suspenda el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Pacientes de edad avanzada:

Se dispone de datos limitados del uso de Duloxetina 120 mg en pacientes de edad avanzada con episodio depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada. Por ello, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada con la dosis máxima.

Acatisia/inquietud psicomotora:

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

Medicamentos que contienen duloxetina:

Duloxetina se utiliza bajo diferentes nombres comerciales en varias indicaciones (tratamiento del dolor neuropático diabético, trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada e incontinencia urinaria de esfuerzo). Se debe evitar el uso de más de uno de estos productos de forma conjunta.

Hepatitis/elevación de las enzimas hepáticas:

Se han notificado casos de daño hepático con duloxetina, incluyendo un aumento grave de las enzimas hepáticas (>10 veces por encima del límite normal), hepatitis e ictericia (ver sección 4.8). La mayoría de ellos ocurrieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de daño hepático fue predominantemente hepatocelular. Duloxetina debe emplearse con precaución en pacientes tratados con otros medicamentos que se asocien con daño hepático.

Disfunción sexual:

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

Sacarosa:

Realta contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa isomaltasa, no deben tomar este medicamento

Sodio:

Realta contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Realta puede estar asociado con la aparición de sedación y mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que, si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar maquinaria.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:

En los estudios realizados en animales, duloxetina no tuvo efecto sobre la fertilidad masculina, y los efectos en hembras fueron solo evidentes en dosis que causaron toxicidad materna.

Embarazo:

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a niveles de exposición sistémica (AUC) de duloxetina menores que los niveles máximos de exposición clínica.

Dos extensos estudios observacionales no sugieren un aumento general del riesgo de malformaciones congénitas importantes (uno de ellos realizado en EE. UU. incluyó a 2.500 mujeres expuestas a duloxetina durante el primer trimestre y uno realizado en la UE incluyó a 1.500 expuestas a duloxetina durante el primer trimestre). El análisis realizado sobre malformaciones específicas, tales como malformaciones cardíacas, muestra resultados no concluyentes.

En el estudio europeo, la exposición materna a duloxetina durante la última etapa del embarazo (en cualquier momento desde una edad gestacional de 20 semanas hasta el parto) se asoció con un aumento del riesgo de parto prematuro (menos de 2 veces, lo que se corresponde con aproximadamente 6 partos prematuros adicionales por cada 100 mujeres tratadas con duloxetina en la última etapa del embarazo). La mayoría de los casos se produjeron entre las semanas 35 y 36 de gestación. Esta asociación no se apreció en el estudio de EE. UU.

Los datos del estudio observacional de EE. UU. proporcionan evidencia de un mayor riesgo (menos de 2 veces) de hemorragia posparto cuando la exposición a duloxetina ocurre durante el mes anterior al nacimiento.

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRSs durante el embarazo, particularmente en fases tardías del embarazo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN). Aunque no hay estudios en los que se haya investigado la asociación de HPPRN con el tratamiento con IRSNs, no se puede descartar este riesgo potencial al uso de duloxetina teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (inhibición de la recaptación de serotonina).

Al igual que con otros medicamentos serotoninérgicos pueden aparecer síntomas de retirada en el neonato si la madre ha tomado duloxetina poco antes del parto. Entre los síntomas de retirada observados con duloxetina pueden incluirse hipotonía, temblores, nerviosismo, dificultad de alimentación, disnea y convulsiones. La mayoría de los casos han ocurrido tanto en el momento del nacimiento como durante los primeros días tras el nacimiento. Realta se debe utilizar durante el embarazo solamente si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto. Las mujeres deben comunicar a su médico si se quedan embarazadas, o tienen intención de quedarse embarazadas, durante el tratamiento.

Lactancia:

La duloxetina se excreta muy débilmente en la leche materna humana según un estudio realizado en 6 madres en período de lactancia, que no dieron el pecho a sus hijos. La dosis diaria estimada para el lactante en mg/kg es aproximadamente de un 0,14% de la dosis consumida por la madre. Puesto que se desconoce la seguridad de duloxetina en niños, no se recomienda el uso de Realta durante la lactancia materna.

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs): Debido al riesgo del síndrome serotoninérgico, no se debe utilizar duloxetina en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAOs), o en los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con un IMAO. Debido a la vida media de duloxetina, deben transcurrir al menos 5 días desde la interrupción del tratamiento con Realta y el inicio del tratamiento con un IMAO.

No se recomienda el uso en combinación de Realta con IMAOs selectivos reversibles, como moclobemida. El antibiótico linezolid es un IMAO reversible no selectivo y no se debe administrar a pacientes en tratamiento con Realta.

Inhibidores del CYP1A2: Puesto que el CYP1A2 está implicado en el metabolismo de la duloxetina, el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes del CYP1A2 es probable que produzca concentraciones mayores de duloxetina. La fluvoxamina (100 mg una vez al día), un potente inhibidor del CYP1A2, disminuyó el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina alrededor del 77% y aumentó en 6 veces el AUC_{0-t}. Por ello, no se debe administrar Realta en combinación con inhibidores potentes del CYP1A2 como la fluvoxamina.

Medicamentos que actúan en el sistema nervioso central (SNC): No se ha evaluado sistemáticamente el riesgo de usar duloxetina en combinación con otros medicamentos que actúan a nivel del SNC, a excepción de los mencionados en esta sección. Por lo tanto, se aconseja precaución cuando se use Realta en combinación con otros medicamentos o sustancias de acción central, incluyendo alcohol y medicamentos sedantes (p.ej. benzodiazepinas, morfomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos sedantes).

Agentes serotoninérgicos: En raras ocasiones, se ha notificado síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento concomitante de ISRS/IRSN con agentes serotoninérgicos. Se recomienda precaución si se utiliza Realta conjuntamente con agentes serotoninérgicos como ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos como

clomipramina o amitriptilina, IMAOs como moclobemida o linezolid, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o triptanos, tramadol, petidina y triptófano.

Efecto de la duloxetina en otros medicamentos:

Medicamentos metabolizados por el CYP1A2: La farmacocinética de la teofilina, sustrato del CYP1A2, no se vio significativamente afectada por la administración conjunta de duloxetina (60 mg dos veces al día).

Medicamentos metabolizados por el CYP2D6: Duloxetina es un inhibidor moderado del CYP2D6. Cuando se administró duloxetina a una dosis de 60 mg dos veces al día con una dosis única de desipramina, un sustrato del CYP2D6, el área bajo la curva (AUC) de desipramina aumentó tres veces.

La administración conjunta de duloxetina (40 mg dos veces al día) aumenta el área bajo la curva (AUC) en el estado de equilibrio de tolterodina (2 mg dos veces al día) en un 71% pero no afecta la farmacocinética de su metabolito activo 5-hidroxilo y no se recomienda un ajuste de dosis.

Se recomienda precaución si se administra Realta con medicamentos metabolizados predominantemente por el CYP2D6 (risperidona, antidepresivos tricíclicos (ADTs) como nortriptilina, amitriptilina e imipramina) particularmente si tienen un estrecho índice terapéutico (como flecainida, propafenona y metoprolol).

Anticonceptivos orales y otros esteroides: Los resultados de los estudios in vitro demuestran que la duloxetina no induce la actividad catalítica del CYP3A. No se han realizado estudios específicos de interacciones in vivo.

Anticoagulantes y agentes antiplaquetarios: Se debe tener precaución cuando se combine duloxetina con anticoagulantes orales o agentes antiplaquetarios debido a un riesgo potencial incrementado de sangrado que se atribuye a una interacción farmacodinámica. Se han notificado, además, incrementos en los valores de INR cuando se administra conjuntamente duloxetina a pacientes tratados con warfarina. Sin embargo, la administración concomitante de duloxetina con warfarina en voluntarios sanos, bajo condiciones de estado de equilibrio como parte de un estudio de farmacología clínica, no resultó en un cambio clínicamente significativo del INR con respecto al valor basal, ni en la farmacocinética de la R- o S-warfarina.

Efectos de otros medicamentos sobre la duloxetina:

Antiácidos y antagonistas H₂: La administración conjunta de duloxetina con antiácidos que contengan aluminio y magnesio, o con famotidina no tuvo efecto significativo sobre la velocidad y magnitud de la absorción de la duloxetina tras la administración de una dosis oral de 40 mg.

Inductores del CYP1A2: Los análisis farmacocinéticos en la población han mostrado que los fumadores tienen concentraciones plasmáticas de duloxetina casi un 50% más bajas que los no fumadores.

Sobredosificación:

Se han notificado casos de sobredosis de duloxetina con dosis de 5.400 mg, sola o en combinación con otros medicamentos. Se han notificado algunos casos de sobredosis mortales con duloxetina, principalmente en combinación con otros medicamentos, pero también con duloxetina sola a una dosis de aproximadamente 1.000 mg. Los signos y síntomas de sobredosificación (con duloxetina sola o en combinación con otros medicamentos) incluyeron somnolencia, coma, síndrome serotoninérgico, convulsiones, vómitos y taquicardia.

No se conoce un antídoto específico para duloxetina, pero si aparece el síndrome serotoninérgico, debe considerarse un tratamiento específico (como con ciproheptadina y/o control de la temperatura). Se debe establecer una vía respiratoria. Se recomienda el control de los signos cardíacos y vitales, junto con apropiadas medidas de apoyo y sintomáticas. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza poco después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. El carbón activado puede ser útil para limitar la absorción. La duloxetina tiene un gran volumen de distribución, por lo que es poco probable que la diuresis forzada, la hemoperfusión y la exanguinoperfusión sean beneficiosas.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otras personas.

RINOVAL

Corticoide nasal



Descripción:

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 síntesis, 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 alérgeno.
- 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 (incluidos 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 (incluidos 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 (incluidos pacientes geriátricos) y adolescentes de 12 años de edad y mayores

La dosis usual recomendada 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 ($\geq 5\%$) 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 hiperadrenocorticismos, 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 recomienda 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 hiperadrenocorticismismo (ver precauciones).

Almacenaje:

Mantener fuera del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el envase.(a no más de 25 °C)

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

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

RIVOXA 10 mg

Anticoagulante



Bibliografía:

1. Folleto producto RIVAROXABAN comprimidos recubiertos, publicado por la EMA con fecha febrero de 2021.

Descripción:

Rivoxa contiene rivaroxaban, un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos.

Composición:

Cada comprimido recubierto de Rivoxa contiene:
Rivaroxabán 10 mg
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Rivoxa 10 mg: Envase con 10 comprimidos recubiertos

Bioequivalente: este producto ha demostrado su equivalencia terapéutica.

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa.

Mecanismo de acción:

Rivaroxaban es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Rivaroxaban no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

Efectos farmacodinámicos:

En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa dosis-dependiente. Rivaroxaban modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se emplea Neoplastin para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el INR sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

En un estudio de farmacología clínica en la reversión de la acción farmacodinámica de rivaroxaban en adultos sanos ($n = 22$), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de CCP, un CCP de 3 factores (factores II, IX y X) y un CCP de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El CCP de 3 factores redujo los

valores medios del TP (Neoplastina) en aproximadamente 1,0 segundos a los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3,5 segundos observadas con el CCP de 4 factores. En cambio, el CCP de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el CCP de 4 factores.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxaban. No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con rivaroxaban en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de rivaroxaban mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa .

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción:

Rivaroxaban se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{max}) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido.

La absorción oral de rivaroxaban es casi completa y su biodisponibilidad oral es elevada (80% al 100%) en el caso de la dosis del comprimido de 2,5 mg y de 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno o alimentación. La ingesta de alimentos con rivaroxaban (a la dosis de 2,5 mg o de 10 mg) no afecta al AUC ni a la C_{max}. Los comprimidos de 2,5 mg y de 10 mg de rivaroxaban pueden tomarse con o sin alimentos.

Rivaroxaban presenta una farmacocinética lineal hasta, aproximadamente, 15 mg administrados una vez al día. A dosis más altas, rivaroxaban muestra una absorción disminuida, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción dosis-dependiente. Este efecto es más marcado en ayunas que después de la ingesta de alimentos.

La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxaban es moderada; con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30 y el 40%, excepto el día de la intervención quirúrgica y el siguiente día, cuando la variabilidad de la exposición es alta (70%).

La absorción de rivaroxaban depende del sitio donde se libera en el tracto gastrointestinal. Se ha notificado una disminución del 29% y del 56% en el AUC y la C_{max}, en comparación con el comprimido, cuando rivaroxaban en forma de granulado se liberó en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando rivaroxaban se libera en el intestino delgado distal o en el colon ascendente. Por lo tanto, debe evitarse la administración de rivaroxaban de forma distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de la absorción y la correspondiente exposición a rivaroxaban.

Distribución:

La unión a las proteínas plasmáticas humanas es alta, del 92% al 95% aproximadamente, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, con un V_{ss} de 50 litros, aproximadamente.

Biotransformación y eliminación:

De la dosis administrada de rivaroxaban, se metaboliza aproximadamente 2/3; después, la mitad se elimina por la vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada se excreta directamente como principio activo no modificado en la orina, principalmente mediante secreción renal activa.

Rivaroxaban se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. Según investigaciones in vitro, rivaroxaban es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

Rivaroxaban en forma inalterada es el compuesto más abundante en el plasma humano, sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, rivaroxaban puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración por vía oral, la eliminación se ve limitada por la tasa de absorción. En personas jóvenes, la eliminación de rivaroxaban del plasma se produce con una semivida de eliminación de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada, con una semivida de eliminación de 11 a 13 horas.

Poblaciones especiales:

Sexo: No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas entre pacientes hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente 1,5 veces superiores, principalmente debido a la disminución (aparente) del aclaramiento renal y total. No es

necesario un ajuste de la dosis.

Peso corporal: Los valores extremos en el peso corporal (< 50 kg ó > 120 kg) tuvieron poco efecto en las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban (menos del 25%). No es necesario un ajuste de la dosis.

Origen étnico: No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afroamericanos, de origen latinoamericano, japonés o chino, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas.

Insuficiencia hepática: Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de rivaroxaban (aumento medio del AUC de 1,2 veces), lo que fue casi comparable al grupo control de voluntarios sanos. En los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media de rivaroxaban estuvo aumentada significativamente en 2,3 veces, en comparación con voluntarios sanos. El AUC parcial aumentó 2,6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la eliminación renal de rivaroxaban, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2,6 en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP se incrementó en un factor de 2,1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles a rivaroxaban, lo que produjo una relación farmacocinética / farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP.

Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluyendo pacientes cirróticos clasificados como Child Pugh B y C.

Insuficiencia renal: Se observó un aumento de la exposición de rivaroxaban, correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban (AUC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente.

Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en factores de 1,5, 1,9 y 2,0 respectivamente, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó en factores de 1,3, 2,2 y 2,4, respectivamente. No hay datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxaban sea dializable.

No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. Rivaroxaban debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min.

Población pediátrica: No se ha determinado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes hasta los 18 años.
Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos del medicamento referente no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con una dosis única, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad juvenil.

Los efectos observados en los estudios con dosis repetidas se debieron principalmente a la actividad farmacodinámica incrementada de rivaroxaban. En ratas se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG e IgA, a niveles de exposición clínicamente relevantes.

No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas macho o hembra. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológica de rivaroxaban (p.ej., complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida después de la implantación, retraso o adelanto de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio pre y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres.

Indicaciones:

Indicaciones terapéuticas:

Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

Posología y Administración:

Prevención del TEV en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:

La dosis recomendada es de 10 mg de rivaroxaban, tomado una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya establecido la hemostasia.

La duración del tratamiento depende del riesgo individual del paciente de presentar tromboembolismo venoso, que es determinado por el tipo de cirugía ortopédica.

- En los pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera, se recomienda una duración de tratamiento de 5 semanas.
- En los pacientes sometidos a cirugía mayor de rodilla, se recomienda una duración de tratamiento de 2 semanas.

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar Rivaroxaban inmediatamente y seguir al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP:

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Se debe considerar la administración de una dosis de Rivaroxaban 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto, por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Rivaroxaban 10 mg una vez al día.

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

	Periodo	Programa de dosificación	Dosis total diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Día 1-21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Rivaroxaban para garantizar una toma de 30 mg de Rivaroxaban al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Rivaroxaban, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Rivaroxaban:

Al cambiar el tratamiento con AVK a Rivaroxaban, los valores de INR (International Normalised Ratio) del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de Rivaroxaban. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxaban, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con Rivaroxaban a antagonistas de la vitamina K (AVK):

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de Rivaroxaban a AVK. Deberá garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que Rivaroxaban puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambien de Rivaroxaban a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con Rivaroxaban y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Rivaroxaban y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con Rivaroxaban, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Rivaroxaban comprimidos recubiertos:

Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Rivaroxaban de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa) Rivaroxaban deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con Rivaroxaban comprimidos recubiertos a anticoagulante parenteral:

La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Rivaroxaban.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

Los escasos datos clínicos sobre los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban están aumentadas significativamente. Por lo tanto, Rivaroxaban debe usarse con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

- Para la prevención del TEV en los pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min).

- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas. Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, se deberá considerar una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico

Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

Insuficiencia hepática:

Rivaroxaban está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ningún ajuste de dosis.

Peso corporal:

No es necesario ningún ajuste de dosis.

Sexo:

No es necesario ningún ajuste de dosis.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxaban en niños menores de 18 años.

Forma de administración:
Rivaroxaban se administra por vía oral.
Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Rivaroxaban puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica una vez se haya confirmado la colocación correcta de la sonda. El comprimido triturado se administrará diluido con una pequeña cantidad de agua a través de la sonda gástrica, procediendo seguidamente a un lavado adicional de la sonda con agua.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hemorragia activa, clínicamente significativa.

Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de hemorragia mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Embarazo y lactancia.

Reacciones Adversas:

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Rivaroxaban, según la clasificación de órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias, se resumen a continuación:

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: frecuentes: Anemia (incl. Respectivos parámetros de laboratorio), poco frecuentes: TrombocitosisA (incl. recuento de plaquetas elevado), trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: poco frecuentes: Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico, muy raras: Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico.

Trastornos del sistema nervioso: frecuentes: Mareo, cefalea, poco frecuentes: Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope.

Trastornos oculares: frecuentes: Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival).

Trastornos cardíacos: poco frecuentes: Taquicardia.

Trastornos vasculares: frecuentes: Hipotensión, hematoma.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: frecuentes: Epistaxis, hemoptisis.

Trastornos gastrointestinales: frecuentes: Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimientoA, diarrea, vómitosA

Trastornos hepatobiliares: frecuentes: Transaminasas elevadas, poco frecuentes: Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentadaA, GGT elevadaA, raras: Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: frecuentes: Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea, poco recuentes: Urticaria, muy raras: Síndrome de

Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: frecuentes: Dolor en las extremidadesA , poco frecuentes: Hematosis, raras: Hemorragia muscular, no conocida: Síndrome compartimental secundario a una hemorragia.

Trastornos renales y urinarios: frecuentes: Hemorragia del tracto urogenital (incl. Hematuria y menorragiaB), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre), raras: Pseudoaneurisma vascularC , no conocida: Insuficiencia renal/insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: frecuentes: FiebreA, edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia), poco frecuentes: Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general), raras: Edema localizadoA

Exploraciones complementarias: poco frecuentes: , LDH elevadaA, Lipasa elevadaA, Amilasa elevadaA.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: frecuentes: Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), confusión, secreción de la heridaA, raras: Pseudoaneurisma vascularC

A: observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

B: observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años.

C: observado como poco frecuente en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Rivaroxaban puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas. En ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia. El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho.

Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Precauciones y Advertencias:

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, siguiendo la práctica habitual de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia:

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Rivaroxaban deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Rivaroxaban debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En ensayos clínicos se han observado con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia después del inicio del tratamiento. En los pacientes que reciben Rivaroxaban para la prevención de la TEV después de la cirugía electiva de reemplazo de la cadera o la rodilla, esto puede hacerse mediante exámenes físicos periódicos de los pacientes, una observación estrecha del drenaje de las heridas y determinaciones periódicas de hemoglobina.

Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque durante el tratamiento con rivaroxaban no se necesita una monitorización rutinaria de los parámetros de la coagulación, la determinación de los niveles de rivaroxaban mediante el ensayo anti-Factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxaban pueda ayudar en la toma de decisiones desde el punto de vista clínico, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de urgencia.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban podrían estar aumentadas significativamente (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Rivaroxaban debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) que reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban, Rivaroxaban se debe utilizar con precaución.

Interacción con otros medicamentos:

No se recomienda el uso de Rivaroxaban en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp; y pueden, por lo tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban hasta un grado clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces) que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia.

Debe tenerse cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs),  cido acetilsalicílico (AAS) e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Para los pacientes con riesgo de sufrir una enfermedad gastrointestinal ulcerosa, deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado.

Otros factores de riesgo hemorrágico:

Al igual que otros agentes antitrombóticos, rivaroxaban no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

- trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave no controlada
- otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)
- retinopatía vascular
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Pacientes con prótesis valvulares:

Rivaroxaban no debe utilizarse para tromboprolifaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcate ter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Rivaroxaban proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Rivaroxaban en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico:

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Cirugía de fractura de cadera:

No se ha estudiado rivaroxaban en estudios clínicos intervencionales en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar

Rivaroxaban no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar:

Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la trombopprofilaxis.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxaban y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxaban. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxaban es bajo.

Para retirar un catéter epidural deben haber transcurrido al menos 18 horas desde la última administración de rivaroxaban. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de rivaroxaban.

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxaban se deberá retrasar 24 horas.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas:

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Rivaroxaban 10 mg por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico.

Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Rivaroxaban después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

Pacientes de edad avanzada:

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Reacciones dermatológicas:

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxaban. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxaban a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Información acerca de los excipientes:

Rivaroxaban contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Rivaroxaban puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han descrito reacciones adversas como síncope (frecuencia: poco frecuente) y mareos (frecuencia; frecuente). Los pacientes que sufran estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que rivaroxaban atraviesa la barrera placentaria, Rivaroxaban está contraindicado durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxaban.

Lactancia:

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en mujeres en período de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxaban se excreta en la leche materna. Por lo tanto, Rivaroxaban está contraindicado durante la lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o bien interrumpir/suspender el tratamiento.

Fertilidad:

No se han realizado estudios específicos con rivaroxaban para evaluar los efectos sobre la fertilidad en humanos. En un estudio sobre la fertilidad en ratas macho y hembra no se observó ningún efecto.

Interacciones:

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp:

La administración concomitante de rivaroxaban con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxaban, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la C_{max} media de rivaroxaban, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxaban en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp.

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxaban, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban en menor grado. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,4 veces de la C_{max}. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal)

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la AUC y la C_{max} medias de rivaroxaban. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxaban y de 1,6 veces en la C_{max}, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de rivaroxaban y 1,6 veces en la C_{max}, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,3 veces de la C_{max} media. La interacción con

fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal). Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxaban.

Anticoagulantes:

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxaban (dosis única de 10 mg) se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxaban. Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria:

No se ha observado una prolongación del tiempo de sangrado clínicamente relevante después de la administración concomitante de rivaroxaban (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se ha observado ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no muestra ninguna interacción farmacocinética con rivaroxaban (15 mg); sin embargo, se ha observado un aumento del tiempo de sangrado en subgrupos de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, porque estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia.

INSRS e IRSN:

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Warfarina:

Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxaban (20 mg) o de rivaroxaban (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxaban durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxaban.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxaban (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxaban afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4:

La administración concomitante de rivaroxaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxaban, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxaban con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxaban. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes:

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxaban no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

No se observó ninguna interacción clínicamente relevante con la toma de alimentos.

Parámetros de laboratorio:

Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxaban.

Sobredosificación:

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la escasa absorción a dosis supraterapéuticas de 50 mg de rivaroxaban o superiores, se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media. Se puede considerar el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxaban.

Tratamiento de la hemorragia:

En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con rivaroxaban, se deberá retrasar la siguiente administración de rivaroxaban o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivaroxaban tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas. Las medidas terapéuticas deben individualizarse según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo en caso de epistaxis intensa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas.

Si la hemorragia no se puede controlar con las medidas anteriores, deberían plantearse tanto la administración de un agente de reversión inhibidor del factor Xa específico, que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxaban, como la administración de un agente de reversión procoagulante específico, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP), el concentrado de complejo de protrombina activado (CCPA) o el factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos medicamentos en pacientes que reciben rivaroxaban. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de rivaroxaban. La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes tratados con rivaroxaban. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en pacientes tratados con rivaroxaban. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxaban sea dializable.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

No recomiende este medicamento a otras personas

RIVOXA 15 mg y 20 mg

Anticoagulante



Bibliografía:

1. Folleto producto Rivaroxabán comprimidos recubiertos, publicado por la EMA con fecha febrero de 2021.

Descripción:

Rivoxa contiene rivaroxaban, un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos.

Composición:

Cada comprimido recubierto de Rivoxa contiene:
Rivaroxabán 15 ó 20 mg
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Presentaciones:
Rivoxa 15 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos
Rivoxa 20 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Bioequivalente: este producto ha demostrado su equivalencia terapéutica.

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción

Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Rivaroxabán no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

Efectos farmacodinámicos

En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa dosis-dependiente. Rivaroxabán modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se emplea Neoplastin® para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el INR sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

En pacientes que recibieron rivaroxabán para el tratamiento de la TVP y EP, y para la prevención de sus recurrencias, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin®) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo) variaron de 17 a 32 seg. en el caso de rivaroxabán 15 mg dos veces al día, y de 15 a 30 seg. en el caso de rivaroxabán 20 mg una vez al día. En el momento de la concentración valle (8 - 16 h después de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 para la dosis de 15 mg dos veces al día variaron de 14 a 24 seg. y para la dosis de 20 mg una vez al día (18 - 30 h después de la toma del comprimido) variaron de 13 a 20 seg.

En pacientes con fibrilación auricular no valvular que recibieron rivaroxabán para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, en el momento del efecto máximo (1 a 4 h después de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin®) variaron de 14 a 40 seg. en los pacientes tratados con 20 mg una vez al día, y de 10 a 50 seg. en los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día. En el momento de la concentración valle (16 - 36 h de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 para los pacientes tratados con la dosis de 20 mg una vez al día variaron de 12 a 26 seg. y para los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con la dosis de 15 mg una vez al día variaron de 12 a 26 seg.

En un estudio de farmacología clínica en la reversión de la acción farmacodinámica de rivaroxabán en adultos sanos (n=22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de CCP, un CCP de 3 factores (factores II, IX y X) y un CCP de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El CCP de 3 factores redujo los valores medios del TP (Neoplastin®) en aproximadamente 1,0 segundos a los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3,5 segundos observadas con el CCP de 4 factores. En cambio, el CCP de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el CCP de 4 factores.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con Rivoxa® en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de rivaroxabán mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{máx}) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido.

La absorción oral de rivaroxabán es casi completa y su biodisponibilidad oral es elevada (80% al 100%) en el caso de la dosis del comprimido de 2,5 mg y de 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno o alimentación. La ingesta de alimentos con rivaroxabán (a la dosis de 2,5 mg y de 10 mg) no afecta al AUC ni a la C_{máx}.

Debido a la disminución de la absorción, se determinó una biodisponibilidad del 66% con el comprimido de 20 mg en condiciones de ayuno. Cuando los comprimidos de rivaroxabán 20 mg se tomaron junto con alimentos, se observaron aumentos del AUC media del 39% en comparación con la toma de comprimidos en condiciones de ayuno, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral elevada. Rivoxa® 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Rivaroxabán presenta una farmacocinética lineal hasta aproximadamente 15 mg administrados una vez al día en ayunas. En condiciones de alimentación reciente, rivaroxabán en comprimidos de 10 mg, 15 mg y 20 mg demostró proporcionalidad con la dosis. A dosis más altas, rivaroxabán muestra una disolución limitada, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción al aumentar la dosis.

La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxabán es moderada; con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30% y el 40%.

La absorción de rivaroxabán depende del sitio donde se libera en el tracto gastrointestinal.

Se ha notificado una disminución del 29% y del 56% en el AUC y la C_{máx}, en comparación con el comprimido, cuando rivaroxabán en forma de granulado se liberó en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando rivaroxabán se libera en el intestino delgado distal o en el colon ascendente. Por lo tanto, debe evitarse la administración de rivaroxabán de forma distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de la absorción y la correspondiente exposición a rivaroxabán.

Distribución:

La unión a las proteínas plasmáticas humanas es alta, del 92% al 95% aproximadamente, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, con un V_{ss} de 50 litros, aproximadamente.

Biotransformación y eliminación:

De la dosis administrada de rivaroxabán, se metaboliza aproximadamente 2/3; después, la mitad se elimina por la vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada se excreta directamente como principio activo no modificado en la orina, principalmente mediante secreción renal activa. Rivaroxabán se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. Según investigaciones in vitro, rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

Rivaroxabán en forma inalterada es el compuesto más abundante en el plasma humano, sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, rivaroxabán puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración por vía oral, la eliminación se ve limitada por la tasa de absorción. En personas jóvenes, la eliminación de rivaroxabán del plasma se produce con una semivida de eliminación de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada, con una semivida de eliminación de 11 a 13 horas.

Poblaciones especiales

Sexo: No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas entre pacientes hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente 1,5 veces superiores, principalmente debido a la disminución (aparente) del aclaramiento renal y total. No es necesario un ajuste de la dosis.

Peso corporal: Los valores extremos en el peso corporal (< 50 kg ó > 120 kg) tuvieron poco efecto en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (menos del 25%). No es necesario un ajuste de la dosis.

Origen étnico: No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afroamericanos, de origen latinoamericano, japonés o chino, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas.

Insuficiencia hepática: Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de rivaroxabán (aumento medio del AUC de 1,2 veces), lo que fue casi comparable al grupo control de voluntarios sanos. En los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media de rivaroxabán estuvo aumentada significativamente en 2,3 veces, en comparación con voluntarios sanos. El AUC parcial aumentó 2,6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la eliminación renal de rivaroxabán, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada.

No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2,6 en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP se incrementó en un factor de 2,1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles a rivaroxabán, lo que produjo una relación farmacocinética / farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP. Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluyendo pacientes cirróticos clasificados como Child Pugh B y C.

Insuficiencia renal: Se observó un aumento de la exposición de rivaroxabán, correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (AUC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente.

Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en factores de 1,5, 1,9 y 2,0 respectivamente, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó en factores de 1,3, 2,2 y 2,4, respectivamente. No hay datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán sea dializable.

No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

Rivoxa® debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min.

Población pediátrica: No se ha determinado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes hasta los 18 años.

Datos preclínicos sobre seguridad: Los datos de los estudios preclínicos del medicamento referente no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con una dosis única, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad juvenil. Los efectos observados en los estudios con dosis repetidas se debieron, principalmente, a la actividad farmacodinámica incrementada de rivaroxabán. En ratas se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG e IgA, a niveles de exposición clínicamente relevantes. No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas macho o hembra. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológica de rivaroxabán (por ejemplo, complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida después de la implantación, retraso o adelanto de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio pre y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres.

Indicaciones:

Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, falla cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo o ataque isquémico transitorio. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y EP en adultos.

Posología y Administración:

Prevención de accidentes cerebrovasculares en FA - Posología y método de administración: La dosis recomendada es de 20 mg de Rivoxa® una vez al día, que es también la dosis máxima recomendada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina (CrCl): $<50-30$ ml/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

La terapia se debe continuar mientras que persistan los factores de riesgo para accidente cerebrovascular y embolismo sistémico.

Los comprimidos de Rivoxa® de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos. En pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, se pueden triturar los comprimidos de Rivoxa® y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración por vía oral. La administración de los comprimidos triturados de Rivoxa® de 15 a 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de Rivoxa® se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar Rivoxa®. El comprimido triturado se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados de Rivoxa® de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación enteral.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

No se requiere ningún ajuste de la dosis si rivaroxabán se administra a pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl: $\leq 80-50$ ml/min).

No se requiere ningún ajuste de la dosis si rivaroxabán se administra en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina (CrCl): $\leq 80-50$ ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl: $<50-30$ ml/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Datos clínicos limitados de pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 15-29 ml/min) indican que las concentraciones de rivaroxabán en plasma están significativamente aumentadas. Por lo tanto, rivaroxabán se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda el uso en pacientes con depuración de creatinina <15 ml/min.

Disfunción hepática:

Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de hemorragia de importancia clínica. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas. Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C).

Población anciana: No se requiere ajuste de dosis.

Peso corporal: No se requiere ajuste de dosis.

Género: No se requiere ajuste de dosis.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de rivaroxabán en niños de 0 a 18 años de edad no ha sido establecida. Sin datos disponibles. Por lo tanto, rivaroxabán no se recomienda para usar en menores de 18 años de edad.

Tratamiento y prevención de la TVP y de la EP recurrente: La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado, así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP. Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Se debe considerar la administración de una dosis de rivaroxabán 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto en comparación con el riesgo de sangrado.

	Periodo	Programa de dosificación	Dosis total diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Día 1-21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:

Dosis olvidadas: Es esencial cumplir la pauta posológica indicada.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Rivoxa® para garantizar una toma de 30 mg de Rivoxa® al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Rivoxa® y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Información adicional sobre poblaciones especiales: Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:

- Pacientes con insuficiencia renal.
- Pacientes con insuficiencia hepática.

Ver punto información adicional sobre poblaciones especiales anteriormente descrito.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Rivoxa®: En el caso de pacientes tratados para la prevención de accidentes cerebrovasculares y de la embolia sistémica, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con rivaroxabán cuando el valor del INR (International Normalised Ratio) sea $\leq 3,0$. En el caso de pacientes tratados por TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con rivaroxabán cuando el valor del INR sea $\leq 2,5$. Al cambiar el tratamiento con AVK a rivaroxabán, los valores de INR del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de rivaroxabán. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con Rivoxa® a antagonistas de la vitamina K (AVK): Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de rivaroxabán a AVK. Deberá garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que rivaroxabán puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambien de rivaroxabán a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del período de cambio se utilizará la dosis inicial

estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con rivaroxabán y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de rivaroxabán y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con rivaroxabán, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Rivoxa® comprimidos recubiertos: Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Rivoxa® de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (por ejemplo, heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (por ejemplo, heparina no fraccionada intravenosa) Rivoxa® deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con Rivoxa® comprimidos recubiertos a anticoagulante parenteral: La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Rivoxa®.

Cardioconversión: La administración de Rivoxa® puede ser iniciada o mantenida en pacientes que podrían requerir de una cardioconversión.

Para cardioconversión guiada por ecocardiograma transesofágica (TEE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con Rivoxa® debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioconversión para asegurar una anticoagulación adecuada.

Forma de administración: Rivoxa® se administra por vía oral.
Los comprimidos de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Rivoxa® puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado se debe administrar el alimento.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica una vez se haya confirmado la colocación correcta de la sonda. El comprimido triturado se administrará diluido con una pequeña cantidad de agua a través de la sonda gástrica, procediendo seguidamente a un lavado adicional de la sonda con agua. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado de Rivoxa® 15 mg o 20 mg, se debe administrar el alimento mediante sonda gástrica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hemorragia activa, clínicamente significativa. Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de hemorragia mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de várices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, por ejemplo heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etexilato, apixabán, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Reacciones Adversas:

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con rivaroxabán, se resumen según la clasificación de órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático - Frecuentes: anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio); Poco frecuentes: trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado), trombocitopenia.
- Trastornos del sistema inmunológico - Poco frecuentes: reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico; Muy raras: reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico.
- Trastornos del sistema nervioso - Frecuentes: mareo, cefalea; Poco frecuentes: hemorragia cerebral e intracraneal, síncope.
- Trastornos oculares - Frecuentes: hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival).
- Trastornos cardíacos - Poco Frecuentes: taquicardia.
- Trastornos vasculares - Frecuentes: hipotensión, hematoma.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos - Frecuentes: epistaxis, hemoptisis.
- Trastornos gastrointestinales - Frecuentes: sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento, diarrea, vómitos; Poco frecuentes: sequedad de boca.
- Trastornos hepato biliares - Frecuentes: transaminasas elevadas; Poco frecuentes: insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, GGT elevada; Raras: ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular).
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo - Frecuentes: prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea; Poco frecuentes: urticaria; Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo - Frecuentes: dolor en las extremidades; Poco frecuentes: hematosis; Raras: hemorragia muscular; No conocida: síndrome compartimental secundario a una hemorragia.
- Trastornos renales y urinarios - Frecuentes: hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre); No conocida: insuficiencia renal/insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración - Frecuentes: fiebre, edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia); Poco frecuentes: sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general); Raras: edema localizado.
- Exploraciones complementarias - Poco frecuentes: LDH elevada, lipasa elevada, amilasa elevada.
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos - Frecuentes: hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), confusión, secreción de la herida; Raras: pseudoaneurisma vascular.

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

Precauciones y Advertencias:

Durante todo el período de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, siguiendo la práctica habitual de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia: Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman rivaroxabán deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Rivoxa® debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En ensayos clínicos se han observado con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (por ejemplo epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia después del inicio del tratamiento. En los pacientes que reciben rivaroxabán para la prevención de la TEV después de la cirugía electiva de reemplazo de la cadera o la rodilla, esto puede hacerse

mediante exámenes físicos periódicos de los pacientes, una observación estrecha del drenaje de las heridas y determinaciones periódicas de hemoglobina. Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque durante el tratamiento con rivaroxabán no se necesita una monitorización rutinaria de los parámetros de la coagulación, la determinación de los niveles de rivaroxabán mediante el ensayo anti-Factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxabán pueda ayudar en la toma de decisiones desde el punto de vista clínico, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán podrían estar aumentadas significativamente (en promedio 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. Rivaroxabán debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y que reciben de forma concomitante otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

Interacción con otros medicamentos: No se recomienda el uso de Rivoxa® en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp; y pueden, por lo tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2,6 veces) que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia.

Debe tenerse cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS) e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Para los pacientes con riesgo de sufrir una enfermedad gastrointestinal ulcerosa, deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado.

Otros factores de riesgo hemorrágico:

Al igual que otros agentes antitrombóticos, Rivoxa® no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

- Trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos.
- Hipertensión arterial grave no controlada.
- Otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico).
- Retinopatía vascular.
- Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Pacientes con prótesis valvulares: Rivoxa® no debe utilizarse para tromboprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcatóter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de rivaroxabán en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que rivaroxabán proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con rivaroxabán en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolípídico: No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolípídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent: Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados. No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT).

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar: Rivoxa® no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombólisis o

embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar: Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes.

Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la trombopprofilaxis.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxabán es bajo.

Para retirar un catéter epidural deben haber transcurrido al menos 18 horas desde la última administración de Rivoxa®. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de Rivoxa®. Si se produce una punción traumática, la administración de Rivoxa® se deberá retrasar 24 horas.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas: Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Rivoxa® por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Rivoxa® después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

Pacientes de edad avanzada: La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Reacciones dermatológicas: Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxabán. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxabán a la primera aparición de erupción cutánea grave (por ejemplo, extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Información acerca de los excipientes: Rivoxa® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Contraindicado en personas que tengan que conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Contraindicado si está pensando o en proyecto de embarazarse, embarazo y lactancia.

Interacciones:

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp: La administración concomitante de rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxabán, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la C_{máx} media de rivaroxabán, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivoxa® en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp. Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en menor grado. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces de la C_{máx}. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo (Pacientes con insuficiencia renal). La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la AUC y la C_{máx} medias de rivaroxabán.

La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxabán y de 1,6 veces en la C_{máx}, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de rivaroxabán y 1,6 veces en la C_{máx}, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces de la C_{máx} media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo (Pacientes con insuficiencia renal). Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxabán.

Anticoagulantes:

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg) se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán. Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria:

No se ha observado una prolongación del tiempo de sangrado clínicamente relevante después de la administración concomitante de rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno.

No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se ha observado ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico. El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no muestra ninguna interacción farmacocinética con rivaroxabán (15 mg); sin embargo, se ha observado un aumento del tiempo de sangrado en subgrupos de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa. Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, porque estos medicamentos aumentan de por sí, el riesgo de hemorragia.

INSRS e IRSN: Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Warfarina: Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K a rivaroxabán (20 mg) o de rivaroxabán (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de

protrombina/INR (Neoplastin®) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos. Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán durante el período de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxabán. Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el período de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxabán (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxabán afecta mínimamente a esta prueba en este punto. No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4: La administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes: No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxabán no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

Parámetros de laboratorio: Los parámetros de la coagulación (por ejemplo, TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxabán.

Sobredosificación:

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la escasa absorción a dosis supratrapéuticas de 50 mg de rivaroxabán o superiores, se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media. Se puede considerar el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por Rivoxa®.

Tratamiento de la hemorragia: En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con Rivoxa®, se deberá retrasar la siguiente administración de Rivoxa® o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivoxa® tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas. Las medidas terapéuticas deben individualizarse según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo en caso de epistaxis intensa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas.

Si la hemorragia no se puede controlar con las medidas anteriores, deberían plantearse tanto la administración de un agente de reversión inhibidor del factor Xa específico, que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxabán, como la administración de un agente de reversión procoagulante específico, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP), el concentrado de complejo de protrombina activado (CCPA) o el factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos medicamentos en pacientes que reciben rivaroxabán. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de rivaroxabán. La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes tratados con rivaroxabán.

No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en pacientes tratados con rivaroxabán. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán sea dializable.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

No recomiende este medicamento a otras personas

RUX

Hipolipemiante



Bibliografía:

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

Descripción:

RUX contiene rosuvastatina, un inhibidor selectivo de la HMG-CoA reductasa.

Composición:

Cada comprimido recubierto 5 mg contiene:
Rosuvastatina (como sal cálcica) 5 mg
Excipientes c.s.

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

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

Presentaciones:

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

Propiedades Farmacológicas:

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

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

PERFIL FARMACOCINÉTICO

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales:

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

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

Raza: estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la $C_{máx}$ en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásicos. Los pacientes indo-asiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el AUC medio y la $C_{máx}$. 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 aterosclerosis: La dosis usual de inicio es 10 mg al día.
- Tratamiento hipercolesterolemia severa (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota): se puede considerar una dosis inicial de 20 mg al día.
- Tratamiento hipercolesterolemia familiar homocigota: se recomienda dosis inicial de 20 mg una vez al día.
- Prevención de eventos cardiovasculares: la dosis usual es de 20 mg al día.

Dosis usual niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad:

- Hipercolesterolemia familiar heterocigota: dosis habitual es de 5 a 20 mg por vía oral una vez al día. La seguridad y eficacia en dosis superiores a 20 mg no se ha estudiado en esta población. Los ajustes de dosis deben realizarse en intervalos de 4 semanas o más.

Uso en pacientes geriátricos:

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 60 mL/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de RUX está contraindicado a cualquier dosis.

Raza:

Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático. La dosis de inicio recomendada en estos pacientes es de 5 mg, y la dosis de 40 mg está contraindicada.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía:

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes.

Contraindicaciones:

RUX está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a rosuvastatina o a cualquier componente de la fórmula
- Enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN)
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min)
- En pacientes con miopatía
- En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina
- Durante el embarazo, la lactancia o en mujeres de edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos apropiados

Dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiólisis.

Dichos factores incluyen:

- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min)
- Hipotiroidismo
- Historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- Historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- Alcoholismo
- Situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos
- Pacientes de origen asiático
- Uso concomitante de fibratos

Carcinogenesis:

Datos preclínicos muestran que de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos.

No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en canales ERGh. Las reacciones adversas no descritas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción farmacológica de la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula en perros, pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros a dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas y quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, del peso de la camada y de la supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raros ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

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

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

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuencia no conocida: tos, disnea
- Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: estreñimiento, náuseas, dolor abdominal. Raras: pancreatitis.

Frecuencia no conocida: diarrea

- Trastornos hepato biliares: Raras: aumento de las transaminasas hepáticas. Muy raras: ictericia, hepatitis
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: prurito, exantema, urticaria. Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens- Johnson
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: mialgia. Raras: miopatía (incluida miositis), rabdomiólisis. Muy raras: artralgia. Frecuencia no conocida: alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura, miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario
- Trastornos renales y urinarios: Muy raras: hematuria
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Muy raras: ginecomastia
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Astenia. Frecuencia no conocida: edema

Precauciones y Advertencias:

Efectos musculoesqueléticos:

En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej., mialgia, miopatía y raramente rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica y se debe tener cuidado con el uso concomitante.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis asociada a rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

No deben medirse los niveles de creatina kinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK $>5 \times \text{LSN}$, no se deberá iniciar el tratamiento.

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

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- Historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- Alcoholismo,
- Edad > 70 años
- Situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos
- Uso concomitante de fibratos

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) no se deberá iniciar el tratamiento.

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son $\leq 5 \times \text{LSN}$), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con RUX o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina kinasa sérica

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

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibrótico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos.

El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de RUX y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato.

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

Efectos hepáticos:

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, RUX debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con RUX. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con RUX o reducir la dosis.

La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con RUX.

Efectos renales:

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

Raza:

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos.

Inhibidores de la proteasa:

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso RUX en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de RUX en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa.

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

Enfermedad pulmonar intersticial:

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo. Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un

paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, se debe interrumpir el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus:

Algunas evidencias sugieren que las estatinas elevan la glucosa en sangre, y en algunos pacientes con alto riesgo de padecer diabetes, pueden producir hiperglucemia. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC>30kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

Población pediátrica:

El estudio del crecimiento lineal (altura), peso, IMC y las características secundarias de la madurez sexual, según los estadios de Tanner en población pediátrica de 10 a 17 años de edad tratados con rosuvastatina está limitado a un periodo de dos años.

En un estudio de 2 años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual. En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK >10x LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de rosuvastatina sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, de acuerdo a sus propiedades farmacodinámicas, no es probable que RUX afecte esta capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, se debe tener en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

Embarazo y Lactancia:

RUX está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

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

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

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

Interacciones:

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina:

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

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

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina. Por ejemplo,

en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la C_{max}. 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 C_{max} 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 C_{max} 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



Bibliografía:

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

Descripción:

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, miorelajante 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 ($\geq 1/10$)

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

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

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no 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 hepato biliares:

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 desenmascarse con el uso de benzodicepinas o sustancias similares a las benzodicepinas.

(3) Reacciones psiquiátricas y "paradójicas": Cuando se utilizan las benzodicepinas o sustancias similares a las benzodicepinas, 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, antidepressivos 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 monitorizar 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 cardíaco 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.

EFFECTOS 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.

TIOF

Antiglaucomatoso



Descripción:

TIOF contiene timolol, un bloqueador beta-adrenérgico no selectivo, para el tratamiento del glaucoma.

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Timolol (como Maleato) 0,5 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Tiof 0,5%: Frasco de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

Timolol es un agente beta-bloqueador adrenérgico no selectivo, sin actividad simpaticomimética intrínseca, anestésica local o estabilizante de la membrana.

Timolol solución oftálmica, administrado tópicamente en el ojo, es capaz de reducir la presión intraocular (PIO), tanto en pacientes que presentan la PIO elevada como en aquellos que la tienen normal, este o no acompañada de glaucoma.

La presión intraocular elevada es un factor de riesgo importante en la patogenia glaucomatosa de la pérdida del campo visual. Cuanto mayor sea la presión intraocular, mayor será la probabilidad de pérdida del campo visual y daño al nervio óptico.

Timolol descende la PIO en voluntarios normales sin afectar el tamaño de la pupila, la agudeza visual, la presión sanguínea o la frecuencia cardíaca.

MECANISMO DE ACCIÓN

Timolol es un bloqueador beta adrenérgico, no selectivo, el cual compite con las catecolaminas para ocupar los sitios del receptor beta simpático (tanto β_1 y β_2) inhibiendo la producción de humor acuoso, sin ningún efecto significativo sobre su flujo de salida. Este efecto puede estar relacionado con la baja activación de la adenilato ciclasa, activación que esta mediada a través de los receptores adrenérgicos beta-2 en el proceso ciliar.

Timolol no presenta actividad simpaticomimética intrínseca, anestesia local o estabilizante de la membrana.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Timolol

En un estudio de concentraciones de la droga en plasma realizado con seis pacientes, a los cuales se les

administro timolol solución oftálmica al 0,5% dos veces al día. Se observó un peak de concentración plasmática tras la administración en la mañana de 0,46 ng/mL y de 0,35 ng / mL tras la administración en la noche.

El inicio de la reducción de la presión intraocular tras la administración de timolol solución oftálmica generalmente se pueden detectar dentro de una hora y media después de la aplicación. El efecto máximo se produce generalmente en una a dos horas después de la administración y la disminución de la presión intraocular se puede mantener por períodos de hasta 24 horas con una sola dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia en los ancianos en comparación a los pacientes más jóvenes.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia no ha sido establecida en niños.

Indicaciones:

Tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto o glaucoma afáquico.

Posología y Administración:

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos: 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 2 veces al día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula.

No administrar a pacientes que padezcan o presenten antecedentes de asma bronquial, contraindicado en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular en segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca evidente y en pacientes con shock cardiogénico.

Carcinogenesis:

La administración de timolol por vía oral a ratas en dosis de 300 mg / kg / día (aproximadamente 42.000 veces la exposición sistémica después de la administración de la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos), produjo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitoma suprarrenal en ratas. Los feocromocitomas producidos con altísimas dosis no fueron observados en ratas, a las que se les administraron dosis orales equivalentes a aproximadamente 14.000 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos.

La administración de por vida en ratones (vía oral), produjo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de los tumores pulmonares malignos y benignos, pólipos uterinos y adenocarcinomas mamarios benignos en ratones hembra, pero no a dosis de 5 o 50 mg / kg / día (aproximadamente 700 o 7.000, respectivamente, a la exposición sistémica tras la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos). La mayor incidencia de adenocarcinomas mamarios se asoció con elevaciones de prolactina en suero en ratones hembra, a los cuales se les administro timolol por vía oral a dosis de 500 mg / kg / día, pero no en dosis de 5 o 50 mg / kg / día.

En mujeres que recibieron dosis orales de hasta 60 mg de timolol (el máximo recomendado), no presentaron cambios clínicamente significativos en los niveles de prolactina.

Timolol carece de potencial mutagénico en ratones, demostrado en los ensayos in vivo de micronúcleos, en el ensayo citogenético (con dosis de hasta 800 mg / kg) y en el ensayo in vitro de transformación de células neoplásicas (dosis de hasta 100 mcg / mL). En la prueba de Ames las concentraciones más altas de timolol empleadas, (5.000 o 10.000 mcg / placa), se asociaron con aumentos estadísticamente significativos de las reversiones observadas con la cepa TA100, pero no en las otros tres cepas. En los ensayos con la cepa TA100, no se constató ninguna relación dosis-respuesta, y la relación entre la prueba de reversiones y el control no se llegó a 2 (una proporción de 2 generalmente se considera el criterio de un test de Ames positivo).

Estudios con timolol en ratas no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad de machos y/o hembras a dosis de hasta 21.000 veces la exposición sistémica después de la administración de la máxima dosis oftálmica recomendada en humanos.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en aproximadamente uno de cada ocho pacientes, han sido ardor y picor tras la administración.

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con menor frecuencia tras la administración ocular de timolol solución oftálmica:

General: cefalea, astenia / fatiga, y dolor torácico.

Cardiovascular: Bradicardia, arritmias, hipotensión, hipertensión, síncope, bloqueo cardíaco, accidente cerebro-vascular, isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca, empeoramiento de la angina de pecho, palpitaciones, paro cardíaco, edema pulmonar, edema, claudicación, fenómeno de Raynaud, y manos y pies fríos.

Digestivo: náuseas, diarrea, dispepsia, anorexia, y sequedad de boca.

Inmunológica: lupus eritematoso sistémico.

Sistema nervioso / psiquiátrica: Mareos, aumento de los signos y síntomas de la miastenia gravis, parestesias, somnolencia, insomnio, pesadillas, cambios de conducta y trastornos psíquicos como la depresión, confusión, alucinaciones, ansiedad, desorientación, nerviosismo y pérdida de memoria.

Piel: Alopecia y erupción similar a la psoriasis o exacerbación de la psoriasis.

Hipersensibilidad: Signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis, angioedema, urticaria y erupción cutánea localizada y generalizada.

Respiratorio: Broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), insuficiencia respiratoria, disnea, congestión nasal, tos e infecciones respiratorias.

Endocrino: Enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia en pacientes diabéticos.

Sentidos: signos y síntomas de irritación ocular incluyendo conjuntivitis, blefaritis, queratitis, dolor ocular, secreción (Por ejemplo, formación de costras), sensación de cuerpo extraño, picazón y lagrimeo y resequead en los ojos; ptosis, disminución de la sensibilidad corneal; edema macular quístico, alteraciones visuales incluyendo cambios refractivos y diplopía; pseudopapiloedema; desprendimiento coroideo después de cirugía de filtración y tinnitus.

Urogenitales: fibrosis retroperitoneal, disminución de la libido, impotencia, y la enfermedad de Peyronie.

Los efectos adversos adicionales que hayan sido reportados en la experiencia clínica con timolol u otros agentes beta-bloqueadores administrado por vía ORAL; pueden ser considerados efectos potenciales de timolol por vía oftálmica.

Precauciones y Advertencias:

Como ocurre con muchos medicamentos oftálmicos, tras la administración tópica timolol se absorbe a nivel sistémico. Reacciones adversas descritas tras la administración oral de los beta-bloqueadores adrenérgicos; pueden suscitarse tras la administración tópica de timolol. Por ejemplo, graves reacciones respiratorias y cardíacas, incluyendo muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma, y raramente muerte en asociación con insuficiencia cardíaca, se han reportado después de la administración sistémica u oftálmica de timolol.

La estimulación simpática puede ser esencial para el apoyo de la circulación sanguínea en personas con disminución de la contractilidad del miocardio, y su inhibición por el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede precipitar una insuficiencia cardíaca más grave. En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardíaca; la depresión del miocardio producto de la administración de beta-bloqueadores puede, en algunos casos, conducir a insuficiencia cardíaca. Al primer signo o síntoma de insuficiencia cardíaca, se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de intensidad leve o moderada, enfermedad broncoespástica, o antecedentes de enfermedad broncoespástica (excepto el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, ya que en estas patologías este medicamento esta contraindicado) deberían, en general, no recibir agentes beta-bloqueadores, incluyendo timolol.

La necesidad o conveniencia de retirar el tratamiento con bloqueadores beta-adrenérgicos antes de una cirugía mayor es controvertida. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos reduce la capacidad del corazón para responder a los estímulos mediados adrenérgicamente. Esto puede aumentar los riesgos inherentes a la anestesia general en procedimientos quirúrgicos. Algunos pacientes, que reciben bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos han experimentado hipotensión grave, durante la anestesia. Dificultad en la reanudación y el mantenimiento de los latidos del corazón también ha sido reportada. Por estas razones, en pacientes sometidos a cirugía, algunos autores recomiendan la retirada gradual de los beta-bloqueadores adrenérgicos antes de la cirugía. En caso de ser necesario, los efectos de los beta-bloqueadores pueden ser revertidos con la administración de agonistas adrenérgicos.

Los beta-bloqueadores adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes que presenten hipoglucemia espontánea o en pacientes diabéticos. Los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

La administración de bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar ciertos signos clínicos del hipertiroidismo (por ejemplo, taquicardia). Los pacientes con sospecha de desarrollo de tirotoxicosis deben ser manejados con cuidado para evitar la retirada brusca de los beta-bloqueadores, con el fin de evitar una tormenta tiroidea.

Debido a los potenciales efectos de los bloqueadores beta-adrenérgicos sobre la presión arterial y el pulso, estos agentes debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si surgieran signos o síntomas que evidenciaran la reducción del flujo sanguíneo cerebral después de haber iniciado el tratamiento con timolol solución oftálmica, una terapia alternativa debe ser considerada para el tratamiento de la hipertensión ocular.

Se han notificado casos de queratitis bacteriana asociada al uso de recipientes multi-dosis de distintos productos oftálmicos. Estos contenedores habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenía una enfermedad corneal concurrente o una perturbación de la superficie epitelial ocular.

Desprendimiento corioideo después de procedimientos de filtración se ha comunicado con la administración de soluciones oftálmicas destinadas a disminuir la producción del humor acuoso (por ejemplo, timolol).

En pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, el objetivo inmediato del tratamiento es reabrir el ángulo, para esto requiere de constricción de la pupila. Timolol tiene poco o ningún efecto sobre la pupila. Timolol solución oftálmica no se debe utilizar como monoterapia para tratamiento del glaucoma de ángulo cerrado.

Los pacientes con antecedentes de atopia o antecedentes de reacciones anafilácticas severas a una variedad de alérgenos pueden ser más sensibles a repetir o experimentar una reacción alérgica a alérgenos similares.

Mientras se encuentre en tratamiento con medicamentos beta-bloqueadores, estos pacientes pueden no responder a las dosis usuales de epinefrina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

Se ha informado que el uso de bloqueadores beta-adrenérgicos puede potenciar la debilidad muscular compatible con ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada). Con Timolol rara vez se ha reportado aumento de la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.

Información para pacientes

Los pacientes deben ser instruidos para evitar el contacto de la punta del gotario con los ojos o las estructuras cercanas al ojo, si la punta del gotario entra en contacto con el ojo o sus estructuras, se puede contaminar la solución oftálmica por bacterias comunes, las que pueden causar infecciones oculares. Serios daños en el ojo y la subsiguiente pérdida de la visión puede resultar del uso de soluciones contaminadas.

Los pacientes deben saber que si se someten a cirugía ocular o si llegan a desarrollar una enfermedad ocular durante el tratamiento con timolol solución oftálmica (Por ejemplo, un traumatismo o una infección), se debe buscar inmediatamente el consejo médico para ver la conveniencia de continuar con el tratamiento.

Los pacientes con asma bronquial, antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular (en segundo o tercer grado) o con insuficiencia cardíaca deben ser advertidos de no usar este producto.

Los pacientes deben ser advertidos de que este producto contiene cloruro de benzalconio que puede ser absorbido por los lentes de contacto suaves. Las lentes de contacto deben ser removidos antes de la administración de la solución. Los lentes se pueden volver a colocar 15 minutos después de la administración timolol solución oftálmica

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. Estudios en animales con dosis de 7.000 veces la dosis recomendada por vía oftálmica en humanos, no demuestra evidencia de malformaciones fetales. Sin embargo no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Timolol solución oftálmica debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Lactancia: Timolol se ha detectado en la leche materna luego de la administración oral u ocular. Debido al riesgo de reacciones adversas producto de la administración de timolol solución oftálmica; se aconseja administrar a las mujeres que dan de mamar sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el recién nacido.

Interacciones:

Existe la posibilidad de un efecto aditivo en el bloqueo beta-adrenérgico sobre la PIO y / o en el efecto sistémico, en pacientes que están recibiendo un bloqueador beta-adrenérgico por vía oral y timolol oftálmico de manera concomitante.

Cuando timolol se administra concomitantemente con un fármaco que depleta las catecolaminas (por ejemplo, reserpina), el paciente debe ser monitorizado de cerca por posibles efectos aditivos y la posibilidad de que el paciente experimente hipotensión y / o bradicardia marcada, se puede producir vértigo, síncope y / o hipotensión postural.

La administración de bloqueadores de los canales de calcio o glucósidos cardíacos concomitantemente con bloqueadores beta-adrenérgicos puede tener un efecto aditivo sobre la prolongación de la conducción AV. Por esto es que se debe tener precaución si timolol y algún bloqueador de los canales de calcio se utilizan de forma concomitante en pacientes con trastornos en la conducción AV, insuficiencia ventricular izquierda y / o hipotensión. Verapamilo debe administrarse con precaución en pacientes tratados con timolol por vía oftálmica. Cuando se requiere terapia con bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, en la angina de pecho) se

recomienda un agente con efectos mínimos en el nodo SA y la conducción cardíaca (por ejemplo, nifedipino).

Se ha reportado bradicardia sinusal cuando timolol se administra de forma concomitante con inhibidores del citocromo P-450 isoenzima 2D6 (quinidina, cimetidina, darunavir, etc.) ya sea administrado por vía oral u oftálmica.

La administración de clonidina por vía oral junto con beta-bloqueadores puede exacerbar la hipertensión de rebote que puede surgir producto de la retirada de clonidina. No ha habido informes de exacerbación de la hipertensión de rebote tras la administración de timolol por vía oftálmica.

Sobredosificación:

Se han notificado casos de sobredosis accidental de timolol solución oftálmica, dando lugar a reacciones adversas similares a las observados con los agentes beta bloqueadores adrenérgicos, administrados por vía sistémica, tales como mareos, dolor de cabeza, dificultad respiratoria, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco. El tratamiento debe ser sintomático y de sostén.

Una sobredosis fue notificada con la ingesta de comprimidos de timolol en una mujer de 30 años de edad (650 mg) y con antecedentes de bloqueo cardíaco. Ella se recuperó sin tratamiento, pero en aproximadamente dos meses después de la sobredosificación desarrollado latido irregular del corazón, hipertensión, mareos, tinitus, fatiga, aumento del pulso, y bloqueo cardíaco.

Estudios in Vitro han demostrado que timolol es diálizable, sin embargo, en un estudio de pacientes con insuficiencia renal, demostró que timolol no se dializa con facilidad

Almacenaje:

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

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

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

TIOF PLUS

Antiglaucomatoso



Descripción:

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 sistémicamente, no posee actividad simpaticomimética intrínseca. Se ha demostrado que este compuesto posee un gran margen de seguridad cuando se administra por diferentes vías. Timolol disminuye la presión intraocular en conejos, estos sean sanos o glaucomatosos. Finalmente, Timolol desciende la PIO en voluntarios normales sin afectar el tamaño de la pupila, la agudeza visual, la presión sanguínea o la frecuencia cardíaca.

MECANISMO DE ACCIÓN

Ambos componentes disminuyen la presión intraocular, poseen efectos aditivos sobre la disminución de la PIO debido a sus distintos mecanismos de acción sobre la reducción de la secreción de humor acuoso.

Timolol es un bloqueador beta adrenérgico, no selectivo, el cual compite con las catecolaminas para ocupar los sitios del receptor b simpático (tanto beta₁ y beta₂) inhibiendo la producción de humor acuoso, sin ningún efecto significativo sobre su flujo de salida, este efecto puede estar relacionado con la baja activación de la adenilato ciclasa, activación que esta mediada a través de los receptores adrenérgicos beta-2 en el proceso ciliar.

Timolol no presenta actividad simpaticomimética intrínseca, anestesia local o estabilizante de la membrana.

La anhidrasa carbónica es una enzima que se encuentra en varios tejidos del cuerpo, entre ellos los ojos; su función es catalizar la reacción de hidratación del dióxido de carbono y deshidratación del ácido carbónico.

Dorzolamida es un inhibidor específico de la anhidrasa carbónica II, la inhibición de esta enzima en los procesos ciliares del ojo disminuye la secreción de humor acuoso, probablemente secundaria a una disminución de la formación de bicarbonato, con la subsecuente disminución en el transporte de iones sodio y fluidos.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Dorzolamida

Cuando se aplica dorzolamida tópicamente, alcanza la circulación sistémica. Dorzolamida se acumula en los eritrocitos durante una dosificación crónica como resultado de la unión a la anhidrasa carbónica II (CA II). La droga produce un metabolito N-desetilado, que inhibe la CA-II, menos potentemente que la droga sin metabolizar, pero que también inhibe la CA-I. El metabolito también se acumula en los eritrocitos donde se une principalmente a la CA-I. Las concentraciones de dorzolamida y del metabolito en el plasma están generalmente en el límite de cuantificación (15 nM). Dorzolamida se une parcialmente a proteínas plasmáticas (aproximadamente 33%).

Dorzolamida y su metabolito son principalmente excretados por la orina. Cuando ya no se administra más Dorzolamida, la droga tiene una rápida declinación en una primera fase, luego tiene una fase de eliminación lenta que tiene una vida media de eliminación de alrededor de 4 meses.

Timolol

En un estudio de concentraciones de droga en el plasma en seis pacientes, se utilizó administración tópica de Timolol 0,5% solución oftálmica dos veces al día. Se observó un peak de concentración en el plasma a la mañana siguiente de 0,46 ng/mL.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos: La eficacia y seguridad del medicamento es similar tanto en pacientes geriátricos como en los pacientes más jóvenes, lo que sugiere la falta de necesidad de ajuste de dosis. Sin embargo, se sugiere supervisión periódica en pacientes con antecedentes renales y/o hepáticos.

Pacientes pediátricos: La seguridad y eficacia de la combinación no ha sido establecida en niños menores de 2 años de edad.

Insuficiencia renal: Debido a la excreción renal de dorzolamida y su metabolito, la combinación de dorzolamida con timolol no se recomienda en pacientes con un clearance de creatinina inferior a 30 mililitros / minuto (ml / min). Datos farmacocinéticos o clínicos del uso de la combinación en pacientes con insuficiencia renal leve, no están disponibles.

Insuficiencia hepática: Se recomienda precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. Como dorzolamida y timolol experimenta un metabolismo hepático, sería prudente evitar la combinación en pacientes con enfermedad hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática leve, debe llevarse a cabo supervisión periódica para evitar la respuesta exagerada en la disminución de la presión intraocular y la toxicidad durante la terapia tópica.

Indicaciones:

Tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo u otros glaucomas secundarios de ángulo abierto cuando la terapia concomitante es aprobada.

Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos: 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 2 veces al día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula. No administrar a pacientes que padezcan o presenten antecedentes de asma bronquial, contraindicado en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular en segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca evidente y en pacientes con shock cardiogénico.

Reacciones Adversas:

Aproximadamente el 5% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Los eventos adversos reportados más frecuentemente fueron alteración del gusto (amargo, ácido, o inusual gusto), ardor y/o picazón ocular en hasta un 30% de los pacientes.

Hiperemia conjuntival, visión borrosa, queratitis superficial o picor ocular se ha informado de entre un 5% a un 15% de los pacientes.

Los siguientes eventos adversos fueron reportados en el 1 a 5% de los pacientes: dolor abdominal, dolor de espalda, blefaritis, bronquitis, visión borrosa, secreción conjuntival, edema conjuntival, folículos conjuntivales, conjuntivitis, erosión corneal, escozor corneal, opacidad del cristalino, tos, mareo, sequedad de ojos, dispepsia, desechos de ojos, secreción ocular, dolor ocular, lagrimeo ocular, edema palpebral, eritema palpebral, exudado párpado / escalas, dolor o malestar de los párpados, sensación de cuerpo extraño, excavación glaucomatosa, dolor de cabeza, hipertensión, síntomas de gripe, coloración del núcleo del cristalino, opacidad del cristalino, náuseas, faringitis, cataratas subcapsulares, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, defectos del campo visual, desprendimiento vítreo.

Los siguientes eventos adversos se han producido con una incidencia inferior al <1%, o han sido reportados como experiencia post comercialización, estos efectos son: bradicardia, insuficiencia cardíaca, accidente vascular cerebral, dolor de pecho, desprendimiento coroideo tras cirugía de filtración, depresión, diarrea, sequedad de boca, disnea, bloqueo cardíaco, hipotensión, iridociclitis, infarto de miocardio, congestión nasal, parestesia, fotofobia, insuficiencia respiratoria, erupciones en la piel, urolitiasis, y vómitos.

Siempre es recomendable tener en consideración otras reacciones adversas que se hayan comunicado con la administración individual de los componentes de este medicamento, aunque no se han reportado producto de la administración de la combinación dorzolamida-timolol.

Los efectos adversos adicionales que hayan sido reportados en la experiencia clínica con timolol u otros agentes beta-bloqueadores administrado por vía ORAL; pueden ser considerados efectos potenciales de timolol por vía oftálmica.

Precauciones y Advertencias:

TIOF PLUS contiene dorzolamida, una sulfamida, y timolol, un beta-bloqueador adrenérgico, y aunque se administra por vía oftálmica, ambos principios activos se absorben a nivel sistémico. Por lo tanto, los mismos tipos de reacciones adversas que son atribuibles a las sulfonamidas y / o a la administración sistémica de beta-bloqueadores adrenérgicos pueden ocurrir con la administración tópica. Por ejemplo, graves reacciones respiratorias y cardíacas, incluso muerte por broncoespasmo en pacientes con asma y, raramente, muerte asociada a insuficiencia cardíaca, reacciones que se han reportado tras la administración oftálmica de timolol.

Raramente se han producido muertes, debido a reacciones severas a las sulfonamidas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas. La sensibilización puede recurrir cuando un grupo de las sulfamidas es re-administrada independientemente de la vía de administración. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, debe interrumpirse el uso de esta preparación.

La estimulación simpática puede ser esencial para el apoyo de la circulación en las personas con disminución de la contractilidad del miocardio, y su inhibición por bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede precipitar una insuficiencia cardiaca más grave. En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardiaca; la depresión del miocardio producto de la administración de beta-bloqueadores por un período de tiempo puede, en algunos casos, conducir a insuficiencia cardiaca. Al primer signo o síntoma de insuficiencia cardiaca, se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de intensidad leve o moderada, enfermedad broncoespástica, o antecedentes de enfermedad broncoespástica (excepto el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, ya que en estas patologías este medicamento 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 oftálmica.

Síntomas que podrían aparecer tras una sobredosificación son compatibles con la sintomatología tras una sobredosis sistémica de beta-bloqueadores o inhibidores de la anhidrasa carbónica, estos signos incluyen desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado de acidosis, mareos, dolor de cabeza, dificultad respiratoria, bradicardia, broncoespasmo, paro cardíaco y posibles efectos sobre el sistema nervioso central.

El tratamiento debe ser sintomático y de sostén. Se deben vigilar las concentraciones séricas de electrolitos (principalmente el potasio) y el pH sanguíneo.

Un estudio de pacientes con insuficiencia renal mostró que timolol no es diálizable fácilmente.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños.

Mantener en su envase original.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase, protegido de la luz.

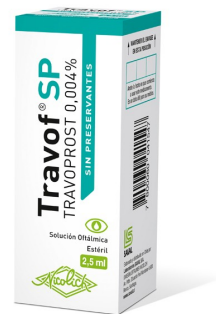
No congelar.

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

No utilizar el contenido más allá de dos meses después de la apertura del frasco.

TRAVOF SP

Antiglaucomatoso



Bibliografía:

- 1) Ficha técnica producto TRAVOPROST 40 microgramos/mL colirio en solución. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), [en línea]
<https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01199001/FT_01199001.html>.
- 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 Elsevier Inc. on behalf of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus [en línea]
<<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaapos.2017.07.202>>

Descripción:

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 diagnóstico primario y estrato de PIO basal están en el modelo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Travoprost es un profármaco en forma de éster. Se absorbe a través de la córnea en la que el éster isopropílico se hidroliza a ácido libre activo.

Distribución:

Con la administración oftálmica de travoprost, se ha demostrado una baja exposición sistémica al ácido libre activo. Las concentraciones plasmáticas máximas de ácido libre se observan entre 10 y 30 minutos después de la administración de la dosis. Los niveles plasmáticos descienden rápidamente antes de 1 hora tras la administración. No se ha podido determinar la semivida de eliminación del ácido libre activo en humanos debido a las bajas concentraciones plasmáticas y a su rápida eliminación tras la administración oftálmica.

Biotransformación:

El metabolismo es la principal vía de eliminación de travoprost y del ácido libre activo. Las vías metabólicas sistémicas son paralelas a las de la prostaglandina endógena F_2 que se caracterizan por la reducción del doble enlace 13-14, oxidación del 15-hidroxilo y lisis β -oxidativa de la parte superior de la cadena.

Eliminación:

El ácido libre de travoprost y sus metabolitos se excretan mayoritariamente por vía renal. Travoprost se ha

estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave y en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (aclaramiento de creatinina de tan sólo 14 mL/min). No es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

Población pediátrica:

La tendencia general muestra que la exposición plasmática al ácido libre de travoprost tras administración oftálmica de travoprost es extremadamente baja en todos los grupos de edad evaluados.

Indicaciones:

Travof® SP está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes adultos con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto.

Travof® SP está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes pediátricos de 2 meses de edad a < 18 años con hipertensión ocular o glaucoma pediátrico.

Posología y Administración:

Vía de Administración: Tópico oftálmico.

Dosis: Según prescripción médica.

Dosis Usual: La dosis usual es de una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día, administrado en la noche. La dosis no debe exceder de una vez al día, puesto que se ha demostrado que con más frecuencia la administración de Travoprost puede disminuir el efecto reductor de la presión intraocular.

Luego de la administración es aconsejable ocluir el conducto nasolagrimal o cerrar suavemente los ojos. De este modo puede reducirse la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y la probabilidad de reacciones adversas sistémicas.

Travoprost puede ser utilizado simultáneamente con otros medicamentos oftálmicos tópicos para reducir la presión intraocular. Si se emplea más de un fármaco por vía oftálmica, la aplicación de los medicamentos debe espaciarse por lo menos en cinco (5) minutos.

Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe sobrepasar de una gota diaria en el ojo(s) afectado(s).

Cuando Travoprost vaya a sustituir a otro medicamento antiglaucomatoso oftálmico, se debe interrumpir la administración de ese otro medicamento e iniciarse la administración de Travoprost al día siguiente.

Población pediátrica:

Se puede utilizar Travoprost en pacientes pediátricos desde los 2 meses de edad a <18 años con la misma posología que en adultos. Sin embargo, los datos en el grupo de edad de 2 meses a <3 años son limitados. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Travoprost en niños menores de 2 meses.

Contraindicaciones:

Travof® SP está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Reacciones Adversas:

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Sistema de clasificación de
Órganos**

Frecuencia

Reacciones adversas

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
	Muy frecuentes	hiperemia ocular
	Frecuentes	hiperpigmentación del iris, dolor ocular, molestia ocular, ojo seco, prurito en el ojo, irritación ocular
	Poco frecuentes	erosión corneal, uveítis, iritis, inflamación de cámara anterior, queratitis, queratitis puntiforme, fotofobia, secreción ocular, blefaritis, eritema del párpado, edema periorbital, prurito en el párpado, agudeza visual disminuida, visión borrosa, lagrimeo aumentado, conjuntivitis, ectropión, catarata, costra en margen de párpado, crecimiento de las pestañas
Trastornos oculares	Raras	iridociclitis, herpes simplex oftálmico, inflamación ocular, fotopsia, eczema del párpado, edema conjuntival, halo visual, foliculos conjuntivales, hipoestesia del ojo, triquiasis meibomitis, pigmentación de la cámara anterior, midriasis, astenopía, hiperpigmentación de las pestañas, engrosamiento de las pestañas
	No conocida	edema macular, surco palpebral hundido
	No conocida	vértigo, acúfenos
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	palpitaciones
Trastornos cardíacos	Raras	frecuencia cardíaca irregular, frecuencia cardíaca disminuida
	No conocida	dolor torácico, bradicardia, taquicardia, arritmia
Trastornos vasculares	Raras	presión arterial diastólica disminuida, presión arterial sistólica aumentada, hipotensión, hipertensión
	Poco frecuentes	tos, congestión nasal, irritación de garganta
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	disnea, asma, trastorno respiratorio, dolor orofaríngeo, disfonía, rinitis alérgica, sequedad nasal
	No conocida	empeoramiento del asma, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Raras	úlceras pépticas reactivadas, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, boca seca
	No conocida	diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos
	Poco frecuentes	hiperpigmentación de la piel (periocular), cambio de color de la piel, textura anormal del pelo, hipertrichosis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, eritema, erupción, cambios de color del pelo, madarosis
	No conocida	prurito, crecimiento anormal del pelo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	dolor musculoesquelético, artralgia
Trastornos renales y urinarios	No conocida	disuria, incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	astenia
Exploraciones complementarias	No conocida	antígeno prostático específico elevado
Notificación de sospechas de reacciones adversas		

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

Precauciones y Advertencias:

Cambio de color del ojo:

Travoprost puede modificar gradualmente el color del ojo al aumentar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) de los melanocitos. Antes de instaurar el tratamiento debe informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El tratamiento unilateral puede dar lugar a una heterocromía permanente. Actualmente se desconocen los efectos a largo plazo sobre los melanocitos y sus consecuencias. El cambio del color del iris se produce lentamente y puede no ser apreciable durante meses o años. Esta alteración en el color del ojo se ha observado predominantemente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, marrón azulada, marrón grisáceo, marrón amarillenta o marrón verdoso; no obstante, también se ha observado en pacientes con ojos marrones. Generalmente la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, aunque todo o parte del iris puede volverse más marrón. No se ha observado incremento del pigmento marrón del iris tras interrumpir el tratamiento.

Cambios periorbitales y del párpado:

La utilización de travoprost está relacionada con la aparición de oscurecimiento de la piel periorbital y/o del párpado en un 0,4% de los pacientes.

También se ha observado con análogos de prostaglandinas cambios periorbitales y en el párpado incluyendo profundización del surco del párpado.

Travoprost puede alterar gradualmente las pestañas del ojo(s) tratado(s); estos cambios consisten en: aumento de la longitud, grosor, pigmentación y/o número de pestañas. Actualmente se desconoce el mecanismo de los cambios en las pestañas y sus consecuencias a largo plazo.

No se tiene experiencia con TRAVOF® SP en afecciones oculares inflamatorias, ni en glaucoma congénito, de ángulo estrecho, de ángulo cerrado o neovascular y sólo hay experiencia limitada en enfermedad ocular tiroidea, en glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos y en glaucoma pigmentario o pseudoexfoliativo. Por lo que, TRAVOF® SP puede utilizarse con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa.

Pacientes afáquicos:

Se ha notificado edema macular durante el tratamiento con análogos de la prostaglandina F₂. Se recomienda precaución cuando se utiliza TRAVOF® SP en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con cápsula posterior del cristalino desgarrada o con lente intraocular implantada en la cámara anterior, o en pacientes con factores conocidos de riesgo de edema macular quístico.

Iritis/uveítis:

TRAVOF® SP se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos que predispongan a iritis/uveítis.

Contacto con la piel:

Se debe evitar el contacto de travoprost con la piel ya que se ha demostrado que este presenta absorción transdérmica.

Las prostaglandinas y análogos a las prostaglandinas son compuestos biológicamente activos que pueden absorberse a través de la piel. Las mujeres embarazadas o que estén tratando de quedarse embarazadas deben tomar las precauciones adecuadas para evitar la exposición directa al contenido del frasco. En el caso improbable de contacto con una parte importante del contenido del frasco, límpiese de inmediato y minuciosamente la zona expuesta.

Lentes de contacto:

Debe instruirse a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de TRAVOF® SP y esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de colocarse las lentes de contacto.

Población pediátrica:

Los datos de eficacia y seguridad en el grupo de edad de 2 meses a <3 años (9 pacientes) son limitados. No se dispone de datos en niños menores de 2 meses de edad.

En niños <3 años de edad que sufren principalmente de GCP (glaucoma congénito primario), la cirugía (p. ej.

trabeculotomía/goniotomía) sigue siendo el tratamiento de primera línea.
No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de TRAVOF® SP sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, como con cualquier colirio, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil/contracepción:

TRAVOF® SP no debe utilizarse en mujeres en edad fértil a no ser que se adopten medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo:

TRAVOF® SP tiene efectos farmacológicos dañinos en el embarazo y/o el feto/recién nacido.

TRAVOF® SP no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese estrictamente necesario.

Lactancia:

Se desconoce si travoprost procedente del colirio es excretado en la leche materna humana. No se recomienda la utilización de TRAVOF® SP en mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad:

No existen datos en relación a los efectos de TRAVOF® SP sobre la fertilidad humana.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Sobredosificación:

No se han notificado casos de sobredosis. Es muy poco probable que se produzca una sobredosificación en el sitio de aplicación, pero en el caso de ocurrir, el fármaco puede eliminarse del ojo(s) con agua tibia. En caso de sospecha de ingestión oral se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas llevando al paciente a un centro hospitalario.

TRAVOF T SP

Antiglaucomatoso



Bibliografía:

1. Drugdex Drug Evaluation Monographs, Micromedex Inc., Travoprost, 1974-2009
2. Drugdex Drug Evaluation Monographs, Micromedex Inc., Timolol, 1974-2009
3. AHFS Drug Information 2009, Travoprost Opht
4. AHFS Drug Information 2009, Timolol maleate Opht
5. European Public Assesment Report (EPAR) for authorised medicinal products for human use, Duotrav, INN: travoprost/timolol Rev. 4,12/02/09, <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/d.htm>

Descripcion:

Travof T SP contiene dos sustancias activas: Travoprost y Timolol maleato. Estos dos componentes disminuyen la presión intraocular mediante mecanismos de acción complementarios y la combinación de sus efectos produce una reducción adicional de la presión intraocular en comparación con cada uno de los componentes por separado.

Composición:

Cada 100 mL de solución oftálmica contiene:
Travoprost 0,004 g
Timolol (como maleato) 0,5 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase de 2,5 mL

Propiedades Farmacológicas:

Travof T SP contiene dos sustancias activas: Travoprost y Timolol maleato. Estos dos componentes disminuyen la presión intraocular mediante mecanismos de acción complementarios y la combinación de sus efectos produce una reducción adicional de la presión intraocular en comparación con cada uno de los componentes por separado.

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). Aunque el mecanismo de acción de Travoprost no ha sido totalmente dilucidado, el fármaco parece reducir la presión

intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso a través de las vías trabecular y uveoscleral. El descenso de la presión intraocular se inicia aproximadamente 2 horas después de la administración y el efecto máximo se alcanza luego de 12 horas. Con una única dosis pueden mantenerse reducciones significativas de la presión intraocular durante más de 24 horas.

Timolol es un fármaco betabloqueante adrenérgico no selectivo con baja a moderada solubilidad en lípidos, que carece de actividad simpaticomimética intrínseca, actividad depresora directa del miocardio o actividad estabilizadora de membranas. El mecanismo exacto por el cual los β -bloqueadores, incluidos timolol, reducen la presión intraocular no ha sido definido claramente. Estudios con fluorofotometría sugieren que su acción predominante se relaciona con reducción de la formación de humor acuoso y con un leve incremento del flujo de salida del mismo.

FARMACOCINÉTICA

Absorción:

Travoprost es un profármaco en forma de éster. Se absorbe a través de la córnea, donde el éster isopropílico se hidroliza a ácido libre activo. Las concentraciones plasmáticas máximas del ácido libre de Travoprost se alcanzan dentro de 30 minutos y se estima una vida media plasmática de 45 minutos.

La reducción de la presión intraocular se produce generalmente dentro de las 2 horas luego de la aplicación tópica y los peaks dentro de las 12 horas.

Timolol reduce la presión intraocular normalmente dentro de 15-30 minutos, alcanza un máximo a las 5 horas y persiste alrededor de 24 horas.

Distribución:

Travoprost ácido libre puede determinarse en el humor acuoso de animales durante las primeras horas y en el plasma humano únicamente durante la primera hora. Timolol puede determinarse en el humor acuoso humano luego de la administración oftálmica de Timolol, y en el plasma durante las 12 horas siguientes.

Travoprost se distribuye en la leche en animales, sin embargo, no se sabe si la droga o sus metabolitos se distribuyen en la leche humana.

Metabolismo:

El metabolismo es la principal vía de eliminación de Travoprost y del ácido libre activo. Después de la absorción en la córnea, el ácido libre activo se metaboliza a metabolitos inactivos a través de la α -oxidación del alfa carboxílico, la oxidación del 15-hidroxilo, y la reducción del doble enlace 13,14 para dar los 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor análogos.

Timolol se metaboliza extensamente por fragmentación hidrolítica de anillo morfolínico y posterior oxidación.

Eliminación:

El ácido libre de Travoprost y sus metabolitos se excretan mayoritariamente por vía renal. La eliminación de Travoprost ácido libre del plasma es rápida, los niveles están por debajo del límite de cuantificación una hora después de la instilación ocular.

Menos del 2% de la dosis tópica ocular de Travoprost se excretan en la orina dentro de las 4 horas como ácido libre Travoprost.

Timolol y sus metabolitos se excretan mayoritariamente por vía renal. Aproximadamente el 20% de una dosis de Timolol se excreta inalterado en la orina y el resto se excreta, también en la orina, en forma de metabolitos.

Indicaciones:

Travof T SP está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto, en quienes el tratamiento con un único medicamento solo permite obtener una reducción insuficiente de la presión intraocular.

Posología y Administración:

Vía de administración: Tópico oftálmico

Dosis: Según prescripción médica

Dosis usual:

La dosis habitual para adultos y ancianos es de una gota en el (los) ojo(s) afectado(s) una vez al día, en la mañana o en la noche. Administrar siempre a la misma hora.

La dosis no debe sobrepasar de una gota diaria en el (los) ojo(s) afectado(s.)

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.

Travof T SP 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.

Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso geriátrico:

No se ha observado diferencias sustanciales en la seguridad y eficacia entre ancianos y otros pacientes adultos.

Contraindicaciones:

Travof T SP esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a algún de los principios activos o de los excipientes contenidos en la formulación. Hiperreactividad bronquial, asma bronquial o antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardiaca evidente o shock cardiogénico. También se contraindica su uso en rinitis alérgica grave; en distrofia corneales; e hipersensibilidad a otros betabloqueadores.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos descritos para la asociación son diversos y ocurren con frecuencia variable, según se describe a continuación:

Muy frecuentes: irritación ocular, hiperemia ocular.

Frecuentes: queratitis punteada, células en la cámara anterior, reflejos flamígeros ("flare") en la cámara anterior, dolor ocular, fotofobia, tumefacción ocular, hemorragia conjuntival, tinción corneal, molestias oculares, sensación extraña en el ojo, agudeza visual reducida, alteración visual, visión borrosa, ojo seco, prurito ocular, conjuntivitis alérgica, aumento del lagrimeo, irritación del párpado, eritema del párpado, blefaritis, astenopia, crecimiento de pestañas. Frecuencia cardiaca irregular, descenso de la frecuencia cardiaca, incremento o descenso de la presión arterial. Mareo, nerviosismo, dolor de cabeza. Broncoespasmo. Urticaria, hiperpigmentación periocular de la piel. Dolor en las extremidades.

Poco frecuentes: erosión corneal, queratitis, dolor de párpados, alergia ocular, edema conjuntival, edema del párpado, prurito en los párpados. Arritmias, disnea, tos, irritación de garganta, goteo postnatal.

Frecuencia no se puede estimar (a partir de los datos disponibles): edema macular, iritis, conjuntivitis, ptosis palpebral, alteración corneal. Insuficiencia cardiaca, taquicardia, accidente cerebrovascular, síncope, parestesias. Asma. Dolor torácico, dermatitis de contacto, rash, alopecia. Depresión.

Junto con lo señalado, para Travoprost se ha descrito la posibilidad de ocurrencia de trastornos oculares tales como uveítis, conjuntivitis, costrosidades en el borde palpebral, e hiperpigmentación del iris, además de exfoliación de la piel de los párpados.

Para Timolol se ha descrito la posibilidad de ocurrencia de dislopía, cataratas, congestión nasal e insuficiencia respiratoria. Diarrea, náuseas. Paro cardiaco, bloqueo auriculoventricular, palpitaciones, angina de pecho, hipotensión, hipertensión, edema pulmonar. Isquemia cerebral, astenia, miastenia grave, somnolencia, alucinaciones, desorientación, hipoglicemia, reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, angioedema, anorexia, dispepsia, fatiga, sequedad de boca, calambres, vómitos, impotencia, disminución de la libido.

Precauciones y Advertencias:

Travoprost puede provocar un aumento en la pigmentación marrón del iris y del tejido periorbital (párpados) o el aumento de la pigmentación y el crecimiento de las pestañas ya sea en longitud, espesor y/o cantidad. Estos cambios pueden ser permanentes. El aumento en la pigmentación del iris se desarrolla lentamente y puede no ser evidente hasta después de meses o años de terapia con Travoprost. Los efectos que estos cambios pueden producir en el largo plazo son desconocidos. Los pacientes deben ser examinados periódicamente y, de acuerdo a los hallazgos, el tratamiento puede ser interrumpido. Antes de instaurar el tratamiento debe informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos.

Travoprost debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de inflamación intraocular (iritis/uveítis) y, en general, no debería ser utilizado en pacientes con inflamación intraocular activa.

Se ha informado edema macular, incluyendo edema macular quístico, durante el tratamiento con análogos de prostaglandina F₂, principalmente en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con un lente de la cápsula posterior desgarrada, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular. Utilizar con precaución en estos pacientes.

Travoprost no ha sido evaluado en el tratamiento de afecciones oculares inflamatorias, ni en glaucoma congénito, de ángulo estrecho, de ángulo cerrado o neovascular.

Los lentes de contacto deben ser retirados antes de la instilación y no volver a colocar hasta al menos 15 minutos después de la instilación de la dosis.

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 maquinarias.

Al igual que otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, Travoprost y Timolol se absorben sistemáticamente. Debido a que Timolol es un β -bloqueador no selectivo, se pueden producir reacciones adversas cardiovasculares y pulmonares similares a las observables con agentes β -bloqueadores sistémicos.

Administrar con precaución en pacientes propensos a hipoglicemia espontánea o en pacientes diabéticos, ya que agentes β -bloqueadores pueden enmascarar también los signos de hipertiroidismo y causar el empeoramiento de la angina, trastornos circulatorios centrales y periféricos graves e hipotensión. En caso de insuficiencia cardíaca se recomienda que el cuadro clínico esté controlado antes del uso de Timolol. No se recomienda la administración local de dos β -bloqueadores ni dos prostaglandinas.

Pacientes que reciban concomitantemente Timolol tópico y algún β -bloqueador sistémico deben ser vigilados cuidadosamente debido a posibles efectos aditivos sobre la presión intraocular y/o efectos sistémicos de bloqueo β -adrenérgico.

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes menores de 18 años.

Se deberá evaluar la necesidad o conveniencia de retirar el uso de agentes bloqueantes betaadrenérgicos previo a una cirugía mayor programada.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas por lo que no se aconseja el uso de esta asociación, salvo que sea estrictamente necesario.

Lactancia:

Travoprost se excreta en la leche en animales, pero se desconoce si esto ocurre en la leche humana. Timolol se excreta en la leche materna. Aunque la dosis de Timolol para el lactante, calculada a partir de las dosis

terapéuticas de Timolol en el colirio, sería demasiado baja para provocar betabloqueo clínico, no se aconseja el uso de esta asociación durante la lactancia.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con esta asociación.

Al administrar Timolol concomitantemente con bloqueadores de los canales de calcio orales, guanetidina o fármacos α -bloqueadores, glucósidos digitalicos, antiarrítmicos o parasimpaticomiméticos, existe un potencial efecto aditivo que provocaría la hipotensión y/o bradicardia marcada.

El uso de α -bloqueadores puede incrementar la reacción hipertensiva por retirada repentina de clonidina; también puede incrementar el efecto hipoglucémico de los antidiabéticos y enmascarar los signos y síntomas de hipoglicemia.

Sobredosificación:

En caso de sobredosis, el tratamiento es de soporte y sintomático.

TREX / TREX FORTE

Antibiótico



Bibliografía:

Ficha técnica del producto azitromicina 500 mg comprimidos recubiertos; azitromicina 250 mg polvo para suspensión oral; azitromicina 40 mg/ml polvo para suspensión oral, publicado por la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Fecha revisión: 13/12/23

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

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

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis 0-2,5%

Legionella pneumophila

*Neisseria gonorrhoeae**

Haemophilus ducreyi $< 1\%$

Anaerobios

Bacteroides fragilis y *Bacteroides spp.*

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Fusobacterium necrophorum

Otros microorganismos

Chlamydia pneumoniae (TWAR) $< 1\%$

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

RESISTENTES

Aerobios gram positivos

Staphylococci meticilin-resistentes

Enterobacteriaceae

Pseudomonas

Acinetobacter

* La eficacia clínica ha sido demostrada en aislados sensibles de estos microorganismos, en las indicaciones clínicas aprobadas.

Resistencias:

La resistencia a los macrólidos podría ser debida a la producción, tanto inducida como constitutiva, de un enzima que metila los lugares de los ribosomas a los que se une la molécula del macrólido y de ese modo, se excluye su unión a la subunidad 50S del ribosoma. Un segundo mecanismo de resistencia está mediado por una bomba de reflujo que impide al macrólido alcanzar su diana a nivel intracelular.

Azitromicina presenta resistencia cruzada con cepas gram-positivas resistentes a eritromicina, incluyendo *Enterococcus faecalis* y la mayoría de las cepas de estafilococos meticilín-resistentes.

Azitromicina, al no presentar en su estructura anillo β-lactámico, es activa frente a cepas de microorganismos productores de β-lactamasas.

Al igual que con todas las terapias antibióticas, la selección empírica del antibacteriano debe tener en consideración los datos epidemiológicos sobre los modelos de resistencia de los patógenos potenciales.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Tras su administración por vía oral a voluntarios sanos, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37%. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas (t_{max}) es de 2-3 horas. La semivida de eliminación plasmática refleja fielmente la semivida de eliminación tisular de entre 2 y 4 días. En voluntarios ancianos (>65 años), los valores del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas versus tiempo (AUC) tras un régimen de 5 días de tratamiento, fueron ligeramente más altos que los observados en voluntarios jóvenes (<40 años), pero esta diferencia carece de significación clínica y, por consiguiente, no es necesario recomendar ajustes de la dosificación.

Distribución:

La unión de azitromicina a proteínas plasmáticas es variable dependiendo de la concentración alcanzada en plasma, oscilando entre un 51% a 0,02 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 metabolitos no parecen poseer actividad microbiológica.

Farmacocinéticas en situaciones clínicas especiales:

En sujetos con alteración de la función renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/min) no se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos. En pacientes con alteración renal grave (tasa de filtración glomerular <10 ml/min) frente a los pacientes con función renal normal se observaron las siguientes diferencias en los parámetros farmacocinéticos: AUC₀₋₁₂₀ (8,8 µg·hr/ml versus 11,7 µg·hr/ml), C_{max} (1,0 µg/ml versus 1,6 µg/ml) y CL_r (2,3 ml/min/kg versus 0,2 ml/min/kg).

En pacientes con insuficiencia hepática de leve (Child-Pough clase A) a moderada (Child-Pough clase B) no hay evidencia de cambios importantes de la farmacocinética sérica de azitromicina comparada con la de pacientes con función hepática normal. En estos pacientes parece que la recuperación urinaria de azitromicina aumenta, probablemente para compensar la reducción del aclaramiento hepático. No hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteración de la función hepática más grave (Child Pough clase C).

Datos preclínicos sobre seguridad:

En estudios preclínicos, en los que se alcanzaron concentraciones de fármaco 40 veces superiores a las que se alcanzarán en la práctica clínica, se ha visto que azitromicina produce fosfolipidosis reversible, generalmente sin consecuencias toxicológicas apreciables. No hay evidencias de que este hecho tenga relevancia en el uso normal de azitromicina en humanos.

Otros estudios preclínicos no pusieron de manifiesto riesgos especiales para el ser humano de acuerdo a los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad sobre la reproducción.

Indicaciones:

Azitromicina está indicado para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio inferior y superior, tracto urinario, piel y tejidos blandos causados por microorganismos sensibles, demostrado por antibiograma. Tratamiento de las infecciones genitales no complicadas debido a *Chlamydia trachomatis*. También está indicada en el tratamiento de las infecciones genitales no complicadas debidas a *Neisseria gonorrhoeae* no multirresistente.

Usos clínicos:

Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo bronquitis y neumonía. Exacerbación de enfermedad crónica obstructiva pulmonar debido a *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis* y *S. Pneumoniae*.

Infección leve o moderada del tracto respiratorio superior incluyendo laringitis, faringitis, tonsilitis, sinusitis causadas por *S. Pyogenes*. Infecciones de la piel y tejidos blandos.

Azitromicina está indicada en el tratamiento de las infecciones del tracto genitourinario y de transmisión sexual no complicadas (uretritis, endocervicitis) causadas por *Clamylidia trachomatis*. De igual forma está indicada en infecciones genitales provocadas por *Neisseria gonorrhoeae* no multirresistente y *Ureaplasma urealyticum*.

Posología y Administración:

Dosis: según prescripción médica

Forma de administración: Vía oral

Dosis usual adultos:

En el tratamiento de las enfermedades sexuales producidas por microorganismos sensibles, la dosis recomendada es de 1 g como dosis oral única.

Para todas las otras indicaciones, la dosis recomendada es de 1,5 g (dosis total) administrados como 500 mg diario durante 3 días. Como una alternativa, la misma dosis total se puede administrar durante 5 días, administrando 500 mg el primer día y luego 250 mg diarios durante los días 2 a 5.

Dosis pediátrica usual (Niños mayores de 2 años):

Se administra como una dosis única al día. La dosis usual en niños es de 10 mg/Kg/día una vez al día por 3 días o como alternativa, la misma dosis total puede ser administrada en 5 días utilizando 10 mg/Kg/día (sin sobrepasar los 500 mg), durante el primer día, seguido de 5 mg/Kg/día una vez al día durante los días 2 al 5 (sin

sobrepasar 250 mg diarios). Para el tratamiento de Faringoamigdalitis en niños se recomienda administrar 12 mg/Kg/día una vez al día por 5 días (sin sobrepasar 500 mg diarios). En pacientes con daño hepático leve a moderado, es posible usar el mismo rango de dosis que en los pacientes con función hepática normal.

Forma de administración:

Vía oral

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a azitromicina, a otros antibióticos macrólidos, o a alguno de los excipientes incluidos en la composición de los medicamentos.

Carcinogenesis:

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de este antibiótico. La azitromicina no ha mostrado potencial mutagénico en las pruebas estándar de laboratorio (ensayo de linfoma de ratón, ensayo clastogénico en linfocitos humanos y ensayo clastogénico en la médula ósea de ratón).

Reacciones Adversas:

La mayoría de las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos fueron de naturaleza leve a moderada, y reversibles tras la interrupción del fármaco. Aproximadamente el 0,7% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos en un régimen posológico de 5 días de duración interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. La mayor parte de las mismas estaban relacionadas con el sistema gastrointestinal, y consistieron en náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal. Reacciones adversas potencialmente graves como angioedema e ictericia colestática se registraron de forma excepcional.

Durante la experiencia post-comercialización de las formas orales de azitromicina, se han descrito, además de las ya mencionadas, las siguientes reacciones adversas:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia, episodios transitorios de neutropenia leve.
- Trastornos psiquiátricos: reacciones de agresividad, nerviosismo, agitación y ansiedad.
- Trastornos del sistema nervioso: mareo/vértigo, convulsiones, cefalea, somnolencia e hiperactividad. De forma excepcional, alteración del gusto.
- Trastornos del oído y del laberinto: alteraciones en la audición, incluyendo disminución de la misma, sordera y/o tinnitus.
- Trastornos cardiacos: palpitaciones y arritmias, incluyendo taquicardia ventricular. Arritmias ventriculares incluyendo taquicardia, hipotensión. Raros: casos de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.
- Trastornos gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos/diarrea (llegando a causar excepcionalmente deshidratación), heces blandas, dispepsia, molestias abdominales (dolor/retortijones), estreñimiento, flatulencia, colitis pseudomembranosa y raramente decoloración de la lengua.
- Trastornos hepatobiliares: función hepática anormal incluyendo hepatitis e ictericia colestática, así como casos raros de necrosis hepática e insuficiencia hepática, que raramente dieron lugar a la muerte del paciente.
- Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, erupción, fotosensibilidad, edema, urticaria y angioedema. Excepcionalmente se han presentado reacciones cutáneas graves como eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrolisis tóxica epidérmica. Raras: Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgias.
- Trastornos renales y urinarios: nefritis intersticial e insuficiencia renal aguda.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: vaginitis.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: candidiasis, astenia, parestesia y anafilaxia (excepcionalmente mortal).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Este medicamento contiene sacarosa.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

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

Lactancia:

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

Interacciones:

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

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

Ergotamínicos:

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

Ciclosporina:

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

Digoxina y colchicina:

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

Antiácidos:

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

Cimetidina:

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

Nelfinavir:

La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un descenso en el AUC media (0-8 h) de nelfinavir y de su metabolito M8, y un aumento del AUC de azitromicina y de su C_{max}. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente. No obstante, se aconseja controlar la posible aparición de efectos secundarios conocidos de azitromicina cuando se administre con nelfinavir.

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos:

En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante subsecuente a la coadministración de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico, por lo que se debe controlar estrechamente el tiempo de protrombina.

Zidovudina Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina no afectaron los niveles plasmáticos ni la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónico. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la significación clínica de este hallazgo.

Terfenadina

En estudios de farmacocinética no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse completamente; sin embargo, no existen evidencias específicas de que dicha interacción haya ocurrido.

Rifabutina:

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal de su asociación con azitromicina.

Teofilina:

En estudios en voluntarios sanos no se ha observado interacción farmacocinética entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.

Carbamazepina:

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo.

Metilprednisolona:

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, azitromicina no produjo efectos significativos sobre la farmacocinética de metilprednisolona.

Didanosina:

La administración conjunta de dosis diarias de 1200 mg de azitromicina y didanosina en 6 sujetos, no pareció afectar la farmacocinética de didanosina comparada con un placebo.

Efavirenz:

La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa. No es necesario ajustar la dosis cuando azitromicina se administre con efavirenz.

Fluconazol:

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol. No es necesario ajustar la dosis cuando azitromicina se administra con fluconazol.

Indinavir:

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado tres veces al día durante 5 días. No es necesario ajustar la dosis de azitromicina cuando se administre junto con indinavir.

Trimetoprim-Sulfametoxazol:

La administración conjunta de trimetoprim-sulfametoxazol (160mg/800mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7º no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios. No es necesario ajustar la dosis.

Hidroxicloroquina o Cloroquina:

Datos observacionales han demostrado que la administración conjunta de azitromicina con hidroxicloroquina en pacientes con artritis reumatoide se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular. Antes de recetar azitromicina a pacientes que estén tomando hidroxicloroquina, es fundamental considerar cuidadosamente el equilibrio entre los beneficios y los riesgos. Se debe llevar a cabo una consideración igualmente cuidadosa del equilibrio entre los beneficios y riesgos antes de recetar azitromicina a pacientes que estén tomando cloroquina, debido a la posibilidad de un riesgo similar con la cloroquina.

Sobredosificación:

Se han descrito casos de sobredosis en pacientes que recibieron dosis de hasta 8 veces (4 gramos) la dosis recomendada en los que los acontecimientos adversos ocurridos fueron similares a los acontecidos a las dosis habituales. En caso de sobredosis, están indicadas medidas de soporte y sintomáticas generales.

No hay datos acerca de los efectos de la diálisis en la eliminación de azitromicina. No obstante, debido al mecanismo de eliminación de azitromicina, no es de esperar que sea dializable de forma significativa.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultas a su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas.

TRIOVAL-NF

Antigripal



Descripción:

Trioval NF contiene paracetamol, clorfenamina Fenilefrina. Indicado para el tratamiento de la congestión nasal, sinusal y síntomas del resfrío

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Paracetamol 500 mg
Fenilefrina Clorhidrato 5 mg
Clorfenamina Maleato 2 mg
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Envase con 80 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Acción Farmacológica:

- Paracetamol: Su mecanismo de acción analgésico no ha sido completamente determinado. Este puede actuar inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el SNC y a través de acción periférica bloqueando la generación del impulso doloroso. La acción periférica puede además ser debida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o la inhibición de la síntesis o acciones de otras sustancias que sensibilizan a los receptores del dolor a estímulos químicos o mecánicos. Puede actuar predominantemente en el SNC.
- Fenilefrina: La aminas simpaticomiméticas actúan sobre los receptores alfa-adrenérgicos en la mucosa del tracto respiratorio para producir vasoconstricción la cual reduce temporalmente la inflamación de las membranas mucosas que cubren los pasajes nasales.
- Clorfenamina: Los antihistamínicos usados en el tratamiento de la alergia actúan compitiendo con la histamina por los receptores H1 en las células efectoras. Esto por lo tanto previene pero no revierte la respuesta mediada por histamina solamente. Las acciones anticolinérgicas de la mayoría de los antihistamínicos proveen un efecto secante sobre la mucosa nasal.

Indicaciones:

TRIO-VAL® NF está indicado para el tratamiento de la congestión nasal, sinusal y síntomas del resfrío: Está indicado para el alivio de temporal de la congestión nasal y sinusal, dolor de cabeza, dolores y malestar general debido a resfrío, gripe o alergias. El antihistamínico en esta combinación puede proveer alivio adicional de la congestión nasal, rinorrea y estornudos. Además puede servir como un coadyuvante debido a sus efectos anticolinérgicos secantes.

Posología y Administración:

Niños mayores de 12 años y adultos: 1 comprimido cada 8 horas.

Contraindicaciones:

Una evaluación riesgo-beneficio debería ser realizada cuando existan los siguientes problemas médicos: Asma agudo, obstrucción del cuello de la vejiga o predisposición a la retención urinaria, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, glaucoma de ángulo cerrado o predisposición a la misma, glaucoma de ángulo abierto, daño de la función hepática, hipertensión, hipertensión severa, hipertiroidismo, hipertrofia prostática sintomática, daño severo de la función renal, alcoholismo agudo o hepatitis viral.

Reacciones Adversas:

Necesitan atención médica:

- Incidencia rara: reacciones alérgicas, anemia, discracias sanguíneas, episodios sicóticos, opresión en el pecho, azotemia, uremia, cólicos renales, piuria estéril, necrosis tubular renal, hepatitis.
- Síntomas de Sobredosis: efectos anticolinérgicos, estimulación del SNC, somnolencia severa.

Indican posible neuropatía analgésica y necesitan atención médica si ocurren durante un uso prolongado de altas dosis:

- Incidencia rara: orina sanguinolenta o turbia, micción difícil o disminuida, hinchazón de la cara, pies o piernas bajas, aumento de peso inusual.
- Síntomas de sobredosis específicos del Paracetamol: diarrea, sudoración incrementada, pérdida de apetito, náusea, vómitos, calambres o dolores estomacales, hepatotoxicidad. Los signos y síntomas de un posible daño hepático y anomalías en los test de función hepática pueden no ocurrir hasta 2 a 4 días después de la ingestión de una sobredosis. Los cambios máximos en los test de función hepática usualmente ocurren de 3 a 5 días después de la ingestión. Una enfermedad o disfunción hepática evidente puede ocurrir de 4 a 6 días después de la ingestión y se puede manifestar con encefalopatía hepática, convulsiones, depresión respiratoria, como, edema cerebral, defectos en la coagulación, sangrado gastrointestinal, coagulación intravascular diseminada, hipoglicemia, acidosis metabólica, necrosis tubular renal, arritmias cardíacas y colapso cardiovascular.

Necesitan atención médica sólo si persisten o son molestas:

- Incidencia más frecuente: somnolencia, mucus espeso.
- Incidencia menos frecuente: más frecuente con altas dosis, visión borrosa, confusión, micción dolorosa o difícil, mareos, sequedad de la boca, nariz o garganta, dolor de cabeza, pérdida de apetito, reacción paradójica, latidos cardíacos fuertes, tintineo o campanilleo en oídos, rash cutáneo, dolor o llenura estomacal.

Precauciones y Advertencias:

- Sensibilidad cruzada: Los pacientes sensibles a otros simpaticomiméticos pueden ser sensibles a la fenilefrina también. Los pacientes sensibles a un antihistamínico pueden ser sensibles a la clorfenamina también. Los pacientes sensibles a la aspirina, pueden no ser sensibles al paracetamol, sin embargo, reacciones broncoespásticas leves con paracetamol, se han reportado en algunos pacientes sensibles a la aspirina (menos del 5% de aquellos testeados).
- Fertilidad: Estudios de toxicidad crónica en animales han mostrado que altas dosis de paracetamol causan atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis. La relevancia de estos datos en humanos es desconocida.
- Pediatría: El uso de antihistamínicos no es recomendado en recién nacidos o infantes prematuros. Este grupo etáreo puede ser de más riesgo que otros debido a una susceptibilidad incrementada a los efectos anticolinérgicos tales como excitación del SNC y una mayor tendencia a las convulsiones. Los niños que toman antihistamínicos pueden sufrir una reacción paradójica caracterizada por hiperexcitabilidad. Los niños muy pequeños pueden ser más sensibles a los efectos de las aminas simpaticomiméticas, especialmente los efectos vasopresores. No se recomienda su uso en niños menores de 2 años.
- Geriatría: Confusión, vértigo, sedación, hipotensión, hiperexcitabilidad y efectos adversos anticolinérgicos tales

como sequedad de la boca y retención urinaria (especialmente en machos) es más probable que ocurran en pacientes geriátricos que toman antihistamínicos. Si se producen los efectos anticolinérgicos y continúan o son severos, probablemente este medicamento deba ser retirado. Por otra parte, con las aminas simpáticomiméticas es más probable que ocurran confusión, alucinaciones, convulsiones y depresión del SNC en pacientes geriátricos que las toman. Estos pacientes además pueden ser más sensibles a otros efectos especialmente los vasopresores de las aminas simpáticomiméticas.

Advertencias:

Contiene paracetamol, no recomendable su uso por más de 7 días o dosis mayores que las indicadas por el médico, puede causar daño hepático y renal.

Tome con los alimentos, agua o leche para minimizar la irritación gástrica. Dosis olvidada: tome tan pronto pueda a menos que falte poco tiempo para la próxima dosis. No duplique la dosis. Consulte con su médico si los síntomas persisten o se ponen peores o si se presenta fiebre alta. Evite beber alcohol u otros depresores del SNC mientras toma esta medicación. Tenga precaución si ocurre somnolencia o mareo. Por posible insomnio, tome la medicación unas pocas horas antes de dormir. En adultos no debe exceder la dosis límite de 4 g. al día. No debe usarse por más de 3 días para el tratamiento de fiebre sin consultar al médico.

Advertencia a los padres de familia y cuidadores:

Lactantes y niños menores de 2 años:

1. No se debe administrar medicamentos a los niños sin consultar a un profesional de la salud, esta recomendación alcanza a los medicamentos de venta sin receta médica.
2. Prestar especial cuidado en los medicamentos de venta sin receta médica, estos podrían estar comercializándose para su uso en lactantes y niños, a pesar de no contar con información que respalde su eficacia en este grupo de edad.
3. No usar medicamentos de venta sin receta médica que contengan más de un principio activo.

Niños/as entre los 2 y 6 años de edad:

1. Se debe tener cuidado en no superar la dosis diaria máxima recomendada;
2. No tomar otras medicinas para la tos y el resfrío; y
3. De existir dudas con respecto a la utilización de medicamentos, se debe buscar el consejo de un farmacéutico u otro profesional de la salud.

Embarazo y Lactancia:

- Embarazo: Aunque el uso ocasional de las dosis recomendadas de las combinaciones de antihistamínicos, descongestionantes y analgésicos durante el embarazo es probable que no resulten en efectos adversos para el feto o infantes recién nacidos, la siguiente información debería ser considerada. NO se han realizado estudios sobre los efectos teratogénicos en animales o humanos con fenilefrina. No se han documentado problemas en humanos con el uso de paracetamol. Aunque no se han realizado estudios controlados se sabe que acetaminofén atraviesa la placenta.
- Lactancia: Pequeñas cantidades de antihistamínicos se distribuyen en la leche materna. Su uso no es recomendado en madres lactantes debido al riesgo de que causen excitación o irritabilidad en los infantes. Además estas drogas pueden inhibir la lactancia a causa de su acción anticolinérgica. Pequeñas cantidades de aminas simpáticomiméticas se distribuyen en la leche materna. Su uso no es recomendado en madres lactantes debido al alto riesgo para los infantes por el uso de estas drogas. No se han documentado problemas en humanos con el uso de paracetamol. La vida media del paracetamol en la leche materna es de 1,35 a 3,5 hora

Interacciones:

- Alcohol o medicamentos que producen depresión del SNC: Se pueden potenciar los efectos depresores del SNC.
- Anestésicos por inhalación tales como cloroformo, ciclopropano, Enflurano, Halotano, Isoflurano, Metoxiflurano, Tricloroetileno o glicósidos digitales: Pueden ocurrir arritmias cardíacas.
- Anticolinérgicos u otros medicamentos con actividad anticolinérgica u otros antihistamínicos: Se puede potenciar el efecto anticolinérgico.
- Antidepresivos tricíclicos o Maprotilina: Se pueden potenciar los efectos depresores del SNC. Se pueden

potenciar los efectos cardiovasculares de las aminas simpaticomiméticas.

- Antihipertensivos o diuréticos utilizados como antihipertensivos: Se pueden reducir los efectos antihipertensivos por lo que el paciente debe ser monitoreado.
- Agentes bloqueantes beta-adrenérgicos orales: Se puede producir una significativa hipertensión y excesiva bradicardia con posible bloqueo cardiaco. Requiere que se monitoree adecuadamente al paciente.
- Doxapram: Se puede incrementar el efecto presor de esta droga o de las aminas simpaticomiméticas.
- Inhibidores de la MAO incluidos la furazolidona y procarbazona: Puede prolongar e intensificar los efectos anticolinérgico y depresor del SNC de los antihistamínicos. Su uso concurrente no es recomendado. Además su uso concurrente puede prolongar e intensificar los efectos vasopresor y estimulante cardiaco de la fenilefrina. Este medicamento no debería ser administrado dentro de los 14 días posteriores a la última toma de aquellos.
- Medicamentos ototóxicos: El uso concurrente puede enmascarar los síntomas de ototoxicidad tales como tinnitus, mareos o vértigo.
- Alcaloides derivados de la Rauwolfia: Teóricamente pueden prolongar la acción de los simpaticomiméticos de acción directa como la fenilefrina previniendo la absorción dentro de los gránulos de almacenamiento.

Por paracetamol:

- Alcohol, especialmente en abuso crónico, inductores de enzimas hepáticas y otras medicaciones hepatotóxicas: Riesgo de hepatotoxicidad. El uso crónico de barbitúricos o primidona ha sido reportado que disminuye el efecto terapéutico del paracetamol.
- Anticoagulantes derivados de cumarina o indandiona: Se puede incrementar el efecto anticoagulante.
- AINES, aspirina u otros salicilatos: El uso concurrente prolongado no se recomienda debido a que se incrementa el riesgo de nefropatía analgésica, necrosis papilar renal, enfermedad renal de estado terminal y cáncer del riñón o vejiga. Además se recomienda, en el uso por períodos cortos, la dosis combinada de paracetamol y salicilatos no excedan sus dosis por separado. El diflunisal puede incrementar la concentración plasmática de acetaminofén en un 50% llevando a riesgo elevado de hepatotoxicidad. El uso prolongado de paracetamol con con otros AINES puede también incrementar el riesgo de efectos renales adversos. Se recomienda que los pacientes estén bajo estricta supervisión médica mientras reciben tal terapia combinada.
- Zidovudina: Su uso concurrente debe ser evitado debido a que la toxicidad de cada una de ellas o de ambas, puede ser potenciada.

Sobredosificación:

El tratamiento incluye una serie de acciones que incluyen el vaciado gástrico, administración de carbón activado, uso de antidotos y monitoreo, pero debido a la complejidad de las mismas se aconseja referir inmediatamente al paciente a un centro asistencial para que reciba el tratamiento adecuado.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30° C. Proteger de la luz y la humedad.

TRIOVAL-NF

Antigripal



Descripción:

Trioval NF contiene paracetamol, clorfenamina Fenilefrina. Indicado para el tratamiento de la congestión nasal, sinusal y síntomas del resfrío

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Paracetamol 500 mg
Fenilefrina Clorhidrato 5 mg
Clorfenamina Maleato 2 mg
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Envase con 80 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Acción Farmacológica:

- Paracetamol: Su mecanismo de acción analgésico no ha sido completamente determinado. Este puede actuar inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el SNC y a través de acción periférica bloqueando la generación del impulso doloroso. La acción periférica puede además ser debida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o la inhibición de la síntesis o acciones de otras sustancias que sensibilizan a los receptores del dolor a estímulos químicos o mecánicos. Puede actuar predominantemente en el SNC.
- Fenilefrina: La aminas simpaticomiméticas actúan sobre los receptores alfa-adrenérgicos en la mucosa del tracto respiratorio para producir vasoconstricción la cual reduce temporalmente la inflamación de las membranas mucosas que cubren los pasajes nasales.
- Clorfenamina: Los antihistamínicos usados en el tratamiento de la alergia actúan compitiendo con la histamina por los receptores H1 en las células efectoras. Esto por lo tanto previene pero no revierte la respuesta mediada por histamina solamente. Las acciones anticolinérgicas de la mayoría de los antihistamínicos proveen un efecto secante sobre la mucosa nasal.

Indicaciones:

TRIO-VAL® NF está indicado para el tratamiento de la congestión nasal, sinusal y síntomas del resfrío: Está indicado para el alivio de temporal de la congestión nasal y sinusal, dolor de cabeza, dolores y malestar general debido a resfrío, gripe o alergias. El antihistamínico en esta combinación puede proveer alivio adicional de la congestión nasal, rinorrea y estornudos. Además puede servir como un coadyuvante debido a sus efectos anticolinérgicos secantes.

Posología y Administración:

Niños mayores de 12 años y adultos: 1 comprimido cada 8 horas.

Contraindicaciones:

Una evaluación riesgo-beneficio debería ser realizada cuando existan los siguientes problemas médicos: Asma agudo, obstrucción del cuello de la vejiga o predisposición a la retención urinaria, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, glaucoma de ángulo cerrado o predisposición a la misma, glaucoma de ángulo abierto, daño de la función hepática, hipertensión, hipertensión severa, hipertiroidismo, hipertrofia prostática sintomática, daño severo de la función renal, alcoholismo agudo o hepatitis viral.

Reacciones Adversas:

Necesitan atención médica:

- Incidencia rara: reacciones alérgicas, anemia, discracias sanguíneas, episodios sicóticos, opresión en el pecho, azotemia, uremia, cólicos renales, piuria estéril, necrosis tubular renal, hepatitis.
- Síntomas de Sobredosis: efectos anticolinérgicos, estimulación del SNC, somnolencia severa.

Indican posible neuropatía analgésica y necesitan atención médica si ocurren durante un uso prolongado de altas dosis:

- Incidencia rara: orina sanguinolenta o turbia, micción difícil o disminuida, hinchazón de la cara, pies o piernas bajas, aumento de peso inusual.
- Síntomas de sobredosis específicos del Paracetamol: diarrea, sudoración incrementada, pérdida de apetito, náusea, vómitos, calambres o dolores estomacales, hepatotoxicidad. Los signos y síntomas de un posible daño hepático y anomalías en los test de función hepática pueden no ocurrir hasta 2 a 4 días después de la ingestión de una sobredosis. Los cambios máximos en los test de función hepática usualmente ocurren de 3 a 5 días después de la ingestión. Una enfermedad o disfunción hepática evidente puede ocurrir de 4 a 6 días después de la ingestión y se puede manifestar con encefalopatía hepática, convulsiones, depresión respiratoria, como, edema cerebral, defectos en la coagulación, sangrado gastrointestinal, coagulación intravascular diseminada, hipoglicemia, acidosis metabólica, necrosis tubular renal, arritmias cardíacas y colapso cardiovascular.

Necesitan atención médica sólo si persisten o son molestas:

- Incidencia más frecuente: somnolencia, mucus espeso.
- Incidencia menos frecuente: más frecuente con altas dosis, visión borrosa, confusión, micción dolorosa o difícil, mareos, sequedad de la boca, nariz o garganta, dolor de cabeza, pérdida de apetito, reacción paradójica, latidos cardíacos fuertes, tintineo o campanilleo en oídos, rash cutáneo, dolor o llenura estomacal.

Precauciones y Advertencias:

- Sensibilidad cruzada: Los pacientes sensibles a otros simpaticomiméticos pueden ser sensibles a la fenilefrina también. Los pacientes sensibles a un antihistamínico pueden ser sensibles a la clorfenamina también. Los pacientes sensibles a la aspirina, pueden no ser sensibles al paracetamol, sin embargo, reacciones broncoespásticas leves con paracetamol, se han reportado en algunos pacientes sensibles a la aspirina (menos del 5% de aquellos testeados).
- Fertilidad: Estudios de toxicidad crónica en animales han mostrado que altas dosis de paracetamol causan atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis. La relevancia de estos datos en humanos es desconocida.
- Pediatría: El uso de antihistamínicos no es recomendado en recién nacidos o infantes prematuros. Este grupo etáreo puede ser de más riesgo que otros debido a una susceptibilidad incrementada a los efectos anticolinérgicos tales como excitación del SNC y una mayor tendencia a las convulsiones. Los niños que toman antihistamínicos pueden sufrir una reacción paradójica caracterizada por hiperexcitabilidad. Los niños muy pequeños pueden ser más sensibles a los efectos de las aminas simpaticomiméticas, especialmente los efectos vasopresores. No se recomienda su uso en niños menores de 2 años.
- Geriatría: Confusión, vértigo, sedación, hipotensión, hiperexcitabilidad y efectos adversos anticolinérgicos tales

como sequedad de la boca y retención urinaria (especialmente en machos) es más probable que ocurran en pacientes geriátricos que toman antihistamínicos. Si se producen los efectos anticolinérgicos y continúan o son severos, probablemente este medicamento deba ser retirado. Por otra parte, con las aminas simpáticomiméticas es más probable que ocurran confusión, alucinaciones, convulsiones y depresión del SNC en pacientes geriátricos que las toman. Estos pacientes además pueden ser más sensibles a otros efectos especialmente los vasopresores de las aminas simpáticomiméticas.

Advertencias:

Contiene paracetamol, no recomendable su uso por más de 7 días o dosis mayores que las indicadas por el médico, puede causar daño hepático y renal.

Tome con los alimentos, agua o leche para minimizar la irritación gástrica. Dosis olvidada: tome tan pronto pueda a menos que falte poco tiempo para la próxima dosis. No duplique la dosis. Consulte con su médico si los síntomas persisten o se ponen peores o si se presenta fiebre alta. Evite beber alcohol u otros depresores del SNC mientras toma esta medicación. Tenga precaución si ocurre somnolencia o mareo. Por posible insomnio, tome la medicación unas pocas horas antes de dormir. En adultos no debe exceder la dosis límite de 4 g. al día. No debe usarse por más de 3 días para el tratamiento de fiebre sin consultar al médico.

Advertencia a los padres de familia y cuidadores:

Lactantes y niños menores de 2 años:

1. No se debe administrar medicamentos a los niños sin consultar a un profesional de la salud, esta recomendación alcanza a los medicamentos de venta sin receta médica.
2. Prestar especial cuidado en los medicamentos de venta sin receta médica, estos podrían estar comercializándose para su uso en lactantes y niños, a pesar de no contar con información que respalde su eficacia en este grupo de edad.
3. No usar medicamentos de venta sin receta médica que contengan más de un principio activo.

Niños/as entre los 2 y 6 años de edad:

1. Se debe tener cuidado en no superar la dosis diaria máxima recomendada;
2. No tomar otras medicinas para la tos y el resfrío; y
3. De existir dudas con respecto a la utilización de medicamentos, se debe buscar el consejo de un farmacéutico u otro profesional de la salud.

Embarazo y Lactancia:

- Embarazo: Aunque el uso ocasional de las dosis recomendadas de las combinaciones de antihistamínicos, descongestionantes y analgésicos durante el embarazo es probable que no resulten en efectos adversos para el feto o infantes recién nacidos, la siguiente información debería ser considerada. NO se han realizado estudios sobre los efectos teratogénicos en animales o humanos con fenilefrina. No se han documentado problemas en humanos con el uso de paracetamol. Aunque no se han realizado estudios controlados se sabe que acetaminofén atraviesa la placenta.
- Lactancia: Pequeñas cantidades de antihistamínicos se distribuyen en la leche materna. Su uso no es recomendado en madres lactantes debido al riesgo de que causen excitación o irritabilidad en los infantes. Además estas drogas pueden inhibir la lactancia a causa de su acción anticolinérgica. Pequeñas cantidades de aminas simpáticomiméticas se distribuyen en la leche materna. Su uso no es recomendado en madres lactantes debido al alto riesgo para los infantes por el uso de estas drogas. No se han documentado problemas en humanos con el uso de paracetamol. La vida media del paracetamol en la leche materna es de 1,35 a 3,5 hora

Interacciones:

- Alcohol o medicamentos que producen depresión del SNC: Se pueden potenciar los efectos depresores del SNC.
- Anestésicos por inhalación tales como cloroformo, ciclopropano, Enflurano, Halotano, Isoflurano, Metoxiflurano, Tricloroetileno o glicósidos digitales: Pueden ocurrir arritmias cardíacas.
- Anticolinérgicos u otros medicamentos con actividad anticolinérgica u otros antihistamínicos: Se puede potenciar el efecto anticolinérgico.
- Antidepresivos tricíclicos o Maprotilina: Se pueden potenciar los efectos depresores del SNC. Se pueden

potenciar los efectos cardiovasculares de las aminas simpaticomiméticas.

- Antihipertensivos o diuréticos utilizados como antihipertensivos: Se pueden reducir los efectos antihipertensivos por lo que el paciente debe ser monitoreado.
- Agentes bloqueantes beta-adrenérgicos orales: Se puede producir una significativa hipertensión y excesiva bradicardia con posible bloqueo cardiaco. Requiere que se monitoree adecuadamente al paciente.
- Doxapram: Se puede incrementar el efecto presor de esta droga o de las aminas simpaticomiméticas.
- Inhibidores de la MAO incluidos la furazolidona y procarbazona: Puede prolongar e intensificar los efectos anticolinérgico y depresor del SNC de los antihistamínicos. Su uso concurrente no es recomendado. Además su uso concurrente puede prolongar e intensificar los efectos vasopresor y estimulante cardiaco de la fenilefrina. Este medicamento no debería ser administrado dentro de los 14 días posteriores a la última toma de aquellos.
- Medicamentos ototóxicos: El uso concurrente puede enmascarar los síntomas de ototoxicidad tales como tinnitus, mareos o vértigo.
- Alcaloides derivados de la Rauwolfia: Teóricamente pueden prolongar la acción de los simpaticomiméticos de acción directa como la fenilefrina previniendo la absorción dentro de los gránulos de almacenamiento.

Por paracetamol:

- Alcohol, especialmente en abuso crónico, inductores de enzimas hepáticas y otras medicaciones hepatotóxicas: Riesgo de hepatotoxicidad. El uso crónico de barbitúricos o primidona ha sido reportado que disminuye el efecto terapéutico del paracetamol.
- Anticoagulantes derivados de cumarina o indandiona: Se puede incrementar el efecto anticoagulante.
- AINES, aspirina u otros salicilatos: El uso concurrente prolongado no se recomienda debido a que se incrementa el riesgo de nefropatía analgésica, necrosis papilar renal, enfermedad renal de estado terminal y cáncer del riñón o vejiga. Además se recomienda, en el uso por períodos cortos, la dosis combinada de paracetamol y salicilatos no excedan sus dosis por separado. El diflunisal puede incrementar la concentración plasmática de acetaminofén en un 50% llevando a riesgo elevado de hepatotoxicidad. El uso prolongado de paracetamol con con otros AINES puede también incrementar el riesgo de efectos renales adversos. Se recomienda que los pacientes estén bajo estricta supervisión médica mientras reciben tal terapia combinada.
- Zidovudina: Su uso concurrente debe ser evitado debido a que la toxicidad de cada una de ellas o de ambas, puede ser potenciada.

Sobredosificación:

El tratamiento incluye una serie de acciones que incluyen el vaciado gástrico, administración de carbón activado, uso de antidotos y monitoreo, pero debido a la complejidad de las mismas se aconseja referir inmediatamente al paciente a un centro asistencial para que reciba el tratamiento adecuado.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30° C. Proteger de la luz y la humedad.

VALAXAM

Antihipertensivo



Bibliografía:

1. Drugdex evaluations Micromedex Inc. valsartán-amlodipino
2. Monografía asociación valsartán-amlodipino, FDA, 30 de marzo de 2010.
3. Resumen de las características del producto, valsartán- amlodipino, EMEA, EPARs, anexo III

Descripcion:

VALAXAM contiene valsartan y amlodipino, un antihipertensivo antagonista de angiotensina II y bloqueador de los canales de calcio

Composición:

Cada comprimido recubierto de VALAXAM 160/5 contiene:

Valsartán 160 mg
Amlodipino 5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de VALAXAM 160/10 contiene:

Valsartán 160 mg
Amlodipino 10 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto VALAXAM 80/5 contiene:

Valsartán 80 mg
Amlodipino 5 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, 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 cardíaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.

En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.

Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardíaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos.

Amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

Uso en pacientes con hipertensión:

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de mortalidad-morbilidad denominado Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) para comparar nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (antagonistas de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico clortalidona a dosis de 12,5-25 mg/día en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizaron un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o mayores y se siguieron durante una media de 4,9 años. Los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo para enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o ictus previo (>6 meses antes del reclutamiento) u otra enfermedad cardiovascular aterosclerosa documentada (tasa global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), lipoproteínas de alta densidad - colesterol <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%) o, hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada mediante un electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), hábito tabáquico (21,9%).

La variable primaria fue una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencias significativas en la variable primaria entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona: tasa de riesgo (TR) 0,98 IC del 95% (0,90-1,07) $p=0,65$. Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente de un compuesto combinado de la variable cardiovascular) fue significativamente mayor en el grupo con amlodipino en comparación con el grupo con clortalidona (10,2% frente a 7,7%, TR 1,38, IC del 95% [1,25-1,52] $p < 0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona TR 0,96 IC del 95% [0,89-1,02] $p=0,20$.

Valsartán:

Valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT₁, responsable de las 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 quinasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos. En los ensayos clínicos en que se comparó valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente

inferior ($p < 0,05$) en pacientes tratados con valsartán que en aquellos tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron valsartán y el 19% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de aquellos tratados con un inhibidor de la ECA ($p < 0,05\%$). Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.

La administración de valsartán en pacientes con hipertensión da lugar a una disminución de la presión arterial sin afectar a la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de pacientes, después de la administración de una dosis oral única, se inicia la actividad antihipertensiva hacia las 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza a las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la administración. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial a cualquier dosis suele alcanzarse en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado. La interrupción brusca de valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote ni con acontecimientos clínicos adversos.

Otros: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un ARAII.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño a los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII.

En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un ARAII en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskireno que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskireno que en el de placebo.

Propiedades farmacocinéticas:

Linealidad:

Amlodipino y valsartán muestran una farmacocinética lineal.

Amlodipino/Valsartán:

Después de la administración oral de Valsartán/Amlodipino, se alcanzan las concentraciones plasmáticas de valsartán y amlodipino en 3 y 6-8 horas, respectivamente. La tasa y la extensión de la absorción de Valsartán/Amlodipino son equivalentes a la biodisponibilidad de valsartán y amlodipino cuando se administran en comprimidos individuales.

Amlodipino:

Absorción: Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre el 64% y el 80%. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

Distribución: El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios in vitro con amlodipino han mostrado aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación: Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a

metabolitos inactivos.

Eliminación: La eliminación de amlodipino del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento del amlodipino original y el 60% de los metabolitos de amlodipino se excreta en la orina.

Valsartán

Absorción: Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%.

Los alimentos disminuyen la exposición (medida como AUC) a valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (C_{max}) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. No obstante, la reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por ello valsartán puede administrarse tanto con o sin alimentos.

Distribución: El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras una administración intravenosa es aproximadamente 17 litros, lo que indica que valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartán se une en una elevada proporción a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.

Biotransformación: Valsartán no se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. Se ha identificado en el plasma un hidroximetabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación: Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina primariamente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (menores de 18 años)

No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los pacientes jóvenes y de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la semivida de eliminación. El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.

Insuficiencia renal:

La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una insuficiencia renal. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición a valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso). Debe tenerse precaución en los pacientes con enfermedad hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Amlodipino/Valsartán:

Las reacciones adversas con posible relevancia clínica observadas en los estudios con animales fueron las siguientes:

Se observaron signos histopatológicos de inflamación del estómago glandular en ratas macho a una exposición de aproximadamente 1,9 (valsartán) y 2,6 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino. A exposiciones más elevadas, se observó ulceración y erosión de la mucosa estomacal tanto en hembras como en machos. También se observaron cambios similares en el grupo con valsartán solo (exposición

8,5-11,0 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán).

A una exposición de 8-13 (valsartán) y 7-8 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino se encontraron una incidencia y una gravedad aumentadas de basofilia/hialinización del túbulo renal, dilatación y forma, así como inflamación linfocítica intersticial e hipertrofia medial arteriolar. Se hallaron cambios similares en el grupo con valsartán solo (exposición 8,5-11,0 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán).

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas, se observaron incidencias aumentadas de uréteres dilatados, malformaciones del esternón y falanges sin osificación en las patas delanteras a exposiciones de aproximadamente 12 (valsartán) y 10 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino. También se encontraron uréteres dilatados en el grupo con valsartán solo (exposición 12 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán). En este estudio solamente se observaron signos modestos de toxicidad materna (reducción moderada del peso corporal). El nivel de efecto no observado para los efectos de desarrollo se observó a 3 (valsartán) y 4 (amlodipino) veces la exposición clínica (basada en el AUC).

Para los compuestos por separado no hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogénesis.

Amlodipino:

Toxicología reproductiva:

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad:

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/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 espermatozoides y en número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis:

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25, and 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/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 cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

Carcinogenesis:

Valsartán

No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratones y ratas, a los cuales se les administró valsartán durante un máximo de 2 años, con dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/día (alrededor de 2,6 y 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos respectivamente).

Estudios de mutagenicidad no revelaron efectos adversos relacionados con la administración de valsartán, ya sea en el gen o a nivel del cromosoma. Los ensayos incluyeron pruebas de mutagenicidad bacteriana con Salmonella (Ames) y E. coli, un ensayo de mutación génica con células de hámster chino V79, un ensayo citogenético con células de ovario de hámster chino, y una prueba de micronúcleos de rata.

Valsartán no tuvo efectos adversos sobre el comportamiento reproductivo de las ratas machos y hembras a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

Amlodipino

En estudios en ratones y ratas tratados con amlodipino; durante un máximo de dos años, con dosis equivalentes a 1 y 2.5 veces respectivamente, los niveles plasmáticos que producen las dosis diarias de amlodipino no mostraron evidencia de efectos cancerígenos. Los estudios de mutagenicidad realizados con amlodipino no revelaron efectos adversos en el gen o en los cromosomas. No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos de 64 días y las hembras durante 14 días antes del apareamiento) con dosis que equivalen aproximadamente a 10 veces la dosis máxima recomendada.

Reacciones Adversas:

Reacciones adversas.

Resumen del perfil de seguridad.

La seguridad de Valsartán/Amlodipino se ha evaluado en cinco ensayos clínicos controlados con 5.175 pacientes, de los cuales 2.613 recibieron valsartán en combinación con amlodipino. Las siguientes reacciones adversas fueron las que se presentaron con más frecuencia o las más importantes o graves: nasofaringitis, gripe, hipersensibilidad, cefalea, síncope, hipotensión ortostática, edema, edema con fovea, edema facial, edema periférico, fatiga, enrojecimiento dérmico, astenia y sofoco.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Infecciones e infestaciones:

Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Nasofaringitis, gripe.

-- Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Amlodipino: Muy raras: Leucopenia, trombocitopenia, a veces con púrpura.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Hemoglobina y hematocrito disminuido, Neutropenia, Trombocitopenia, a veces con púrpura.

- Trastornos del sistema inmunológico:

Amlodipino/Valsartán: Raras: Hipersensibilidad.

Amlodipino: Muy raras: Hipersensibilidad.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad.

-- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Hipopotasemia. Poco frecuentes: Anorexia, Hipercalcemia, Hiperlipidemia, Hiperuricemia, Hiponatremia.

Amlodipino: Muy raras: Hiperglucemia.

- Trastornos psiquiátricos:

Amlodipino/Valsartán: Raras: Ansiedad.

Amlodipino: Poco frecuentes: Depresión, Insomnio/ trastornos del sueño, cambios del estado de ánimo. Raras: confusión.

- Trastornos del sistema nervioso:

Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Dolor de cabeza. Poco frecuentes: coordinación anormal, mareo, mareo postural, parestesia, somnolencia.

Amlodipino: Frecuentes: mareo, dolor de cabeza, somnolencia. Poco frecuentes: Disgeusia, parestesia, síncope, temblor, hipoestesia. Frecuencia no conocida: Síndrome extrapiramidal. Muy raras: Hipertonía, Neuropatía periférica, neuropatía.

- Trastornos oculares:

Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Deterioro visual. Raras: Alteración visual.

Amlodipino: Poco frecuentes: Alteración visual, Deterioro visual.

- Trastornos del oído y del laberinto:

Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Vértigo Raras: Tinnitus.

Amlodipino: Poco frecuentes: Tinnitus.

Valsartán: Poco frecuentes: Vértigo.

- Trastornos 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 hepato biliares:

Amlodipino: Muy raras: Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada*, hepatitis, colestasis intrahepática, ictericia.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Eritema, erupción. Raras: Exantema, hiperhidrosis, prurito.

Amlodipino: Poco frecuentes: Alopecia, exantema, hiperhidrosis, reacciones de fotosensibilidad, prurito, púrpura, erupción, decoloración de la piel. Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica (NET). Muy raras: angioedema, eritema multiforme, urticaria y otras formas de erupción, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Angioedema, dermatitis bullosa, prurito, erupción.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Artralgia, dolor de espalda, inflamación de las articulaciones. Raras: Espasmos musculares, sensación de pesadez.

Amlodipino: Frecuentes: hinchazón de tobillos. Poco frecuentes: Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Mialgia.

- Trastornos renales y urinarios:

Amlodipino/Valsartán: Raras: Polaquiuria, poliuria.

Amlodipino: Poco frecuentes: Trastorno de micción, nicturia, polaquiuria.

Valsartán: Frecuencia no conocida: creatinina sanguínea elevada, insuficiencia renal y deterioro de la función renal.

- Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Amlodipino/Valsartán: Raras: disfunción eréctil.

Amlodipino: Poco frecuentes: impotencia, ginecomastia.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Astenia, fatiga, edema facial, rubefacción, sofoco, edema, edema periférico, edema depresible.

Amlodipino: Frecuentes: Fatiga, edema. Poco frecuentes: Astenia, molestia, malestar general, dolor en el pecho no cardíaco, dolor.

Valsartán: Poco Frecuentes: Fatiga.

- Exploraciones complementarias:

Amlodipino: Poco frecuentes: Aumento de peso, pérdida de peso.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Aumento del potasio sanguíneo.

*En su mayoría coincidiendo con colestasis.

Información adicional sobre la combinación:

Se observó edema periférico, un efecto adverso conocido de amlodipino, generalmente con menor incidencia en los pacientes que recibieron la combinación amlodipino/valsartán que en aquellos que recibieron amlodipino solo. En ensayos clínicos doble ciego, controlados, la incidencia de edema periférico por dosis fue la siguiente:

% de pacientes que experimentaron edema periférico	Valsartán (mg)					
	0	40	80	160	320	
Amlodipino (mg) 0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9	
2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9	
5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4	
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, hipertonia, 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 cardíaca/post-infarto de miocardio:

En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se han registrado resultados similares. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

En el estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amlodipino con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Estenosis valvular aórtica y mitral:

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante que no sea de grado elevado.

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAlI o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, ARAlI o aliskireno.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAlI no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética. No se ha estudiado Valaxam® en ninguna población de pacientes diferente de la hipertensión.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Los pacientes tratados con Valaxam® y que conduzcan vehículos o utilicen máquinas deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.

Amlodipino puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si el paciente que recibe amlodipino presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

Amlodipino

No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Valsartán:

No se recomienda el uso de los 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:

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. No existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, por ello se recomienda no administrar Valaxam® durante este periodo.

Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Fertilidad:

No hay ensayos clínicos sobre fertilidad con Valsartán/Amlodipino.

Valsartán:

Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/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 ARAlI, inhibidores de la ECA o aliskireno:

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

Otros:

No se han hallado interacciones clínicamente significativas durante el tratamiento en monoterapia de valsartán con las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

Sobredosificación:

Síntomas:

No hay experiencia de sobredosis con Valsartán/Amlodipino. El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipino puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con un resultado fatal.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Tratamiento:

Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico.

La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de amlodipino. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de Valsartán/Amlodipino exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, dado que no hay contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. Es poco probable que valsartán y amlodipino se eliminen mediante hemodiálisis.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.

VALAXAM D

Antihipertensivo / Diurético



Bibliografía:

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

Descripción:

VALAXAM D es una asociación de un antagonista de la angiotensina II (valsartán), con un bloqueador de los canales de calcio (amlodipino) y un diurético.

Composición:

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

Valsartan 160 mg
Amlodipino (como besilato) 5 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de VALAXAM D 160/10/12,5 contiene:

Valsartan 160 mg
Amlodipino (como besilato) 10 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones, código ATC: C09DX01.

Valsartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida

Mecanismo de acción:

VALAXAM D® combina tres compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipino pertenece al grupo de los antagonistas del calcio y valsartán al grupo de los antagonistas de la angiotensina II e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo.

Amlodipino:

Mecanismo de acción:

El componente amlodipino de VALAXAM D® inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardíaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial.

Efectos farmacodinámicos:

Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardíaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardíaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.

En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.

Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardíaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos.

Amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

Se ha estudiado amlodipino en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria documentada angiográficamente.

Valsartán

Mecanismo de acción:

Valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral.

Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo 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 biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

Distribución:

El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios in vitro con amlodipino han mostrado que aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación:

Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.

Eliminación:

La eliminación de amlodipino del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento del amlodipino original y el 60% de los metabolitos de amlodipino se excreta en la orina.

Valsartán

Absorción:

Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%. Los alimentos disminuyen la

exposición (medida como AUC) a valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (C_{max}) 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 hidróxido metabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación:

Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial ($t_{1/2} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina primariamente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

Hidroclorotiazida

Absorción:

La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (t_{max} de aprox. 2 horas) después de una dosis oral. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.

El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si lo hay, tiene poca importancia clínica. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70%.

Distribución:

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

Biotransformación:

Hidroclorotiazida se elimina predominantemente como compuesto inalterado.

Eliminación:

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

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años):

No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los pacientes jóvenes y en los de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la semivida de eliminación.

El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.

La exposición sistémica a valsartán es ligeramente más elevada en personas de edad avanzada en comparación con los jóvenes, pero no ha demostrado tener ninguna significancia clínica.

Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios

sanos jóvenes.

Dado que los tres componentes son igualmente bien tolerados en pacientes jóvenes y de edad avanzada, se recomiendan regímenes posológicos normales.

Insuficiencia renal:

La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una insuficiencia renal. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán.

Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada pueden recibir la dosis de inicio habitual. En presencia de una insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC. VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición a valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso). Debido al componente valsartán, VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad

Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida:

En distintos estudios de seguridad preclínicos realizados en varias especies animales con amlodipino, valsartán, hidroclorotiazida, valsartán/hidroclorotiazida, amlodipino/valsartán y amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida, no hubo evidencia de toxicidad sistémica o en los órganos diana que afectase de forma adversa el desarrollo de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida para uso clínico en humanos.

En ratas se realizaron estudios de seguridad preclínica de hasta 13 semanas de duración con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida. La combinación dio lugar a una esperada reducción de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, y reticulocitos), aumento en las concentraciones de urea en suero, aumento de las concentraciones de potasio en suero, hiperplasia yuxtaglomerular (JG) del riñón y erosiones focales en estómago glandular en ratas. Todos estos cambios fueron reversibles tras 4-semanas del periodo de recuperación y se consideró que eran efectos farmacológicos exagerados.

La combinación amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida no se ensayó para genotoxicidad o carcinogénesis ya que no hubo evidencia de ninguna interacción entre estas sustancias, que están comercializadas desde hace mucho tiempo. Sin embargo, amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida han sido ensayados de forma individual para genotoxicidad y carcinogénesis con resultados negativos.

Amlodipino:

Toxicología reproductiva:

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad:

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/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 espermatozoides y en número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis:

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para

proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25, and 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/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 tífis, a dosis comparables, los cambios fueron semejantes, aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía incluyendo un aumento del nitrógeno uréico en sangre y de la creatinina. También se observó en ambas especies, una hipertrofia de las células yuxtglomerulares renales. Se consideró que estos cambios eran debidos al efecto farmacológico de valsartán, que produce una hipotensión prolongada, especialmente en tífis. A las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células yuxtglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Esta asociación en dosis fijas no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión.

Posología y Administración:

La dosis recomendada de VALAXAM D® es un comprimido al día, administrado preferentemente por la mañana. Antes de cambiar VALAXAM D®, el paciente debe estar controlado con dosis estables de los componentes individuales administrados concomitantemente. Cuando se realice el cambio, la dosis de VALAXAM D® ha de basarse en la dosis de los componentes individuales de la combinación.

La dosis máxima recomendada de valsartán/amlodipino/hidroclorotiazida es 320 mg/10 mg/25 mg respectivamente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

Debido al componente hidroclorotiazida, VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

No se requiere ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30ml/min).

Insuficiencia hepática:

Debido a los componentes hidroclorotiazida y valsartán, VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencias hepáticas graves y en pacientes con trastornos obstructivos biliares. En pacientes con insuficiencia

hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán y por lo tanto VALAXAM D® no es adecuado para este grupo de pacientes. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Cuando a los pacientes hipertensos con insuficiencia hepática se les cambie a VALAXAM D®, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de amlodipino.

Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria:

Se dispone de una experiencia limitada de uso de VALAXAM D®, especialmente con la dosis máxima, en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, en particular con la dosis máxima de recomendada descrita de la tri-asociación (valsartán/amlodipino/hidroclorotiazida de 320 mg/10 mg/25 mg respectivamente).

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima recomendada de la tri-asociación valsartán/amlodipino/hidroclorotiazida de 320 mg/10 mg/25 mg respectivamente, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes.

Cuando a los pacientes hipertensos de edad avanzada sea recetado VALAXAM D®, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de amlodipino.

Población pediátrica:

No existe un uso relevante de VALAXAM D® para la indicación de hipertensión arterial esencial en la población pediátrica (pacientes menores de 18 años).

Forma de administración:

Vía oral.

VALAXAM D® puede administrarse con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua, cada día a la misma hora y preferentemente por la mañana.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a otros derivados de las sulfonamidas, a derivados de la dihidropiridina, o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo
- Insuficiencia hepática, cirrosis biliar o colestasis.
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 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 cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas, enumeradas según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, conciernen a amlodipino/valsartán/HCT y a amlodipino, valsartán e HCT de forma individual.

Muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistema de MedDRA

Reacciones adversas

Valsartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida Amlodipino Valsartán Hidroclorotiazida

-

-

-

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel-no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)				Frecuencia no conocida
	Agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea	-	-	-	Muy raras
	Hemoglobina y hematocrito disminuidos	-	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemolítica	-	-	-	Muy raras
	Leucopenia	-	Muy raras	-	Muy raras
	Neutropenia	-	-	-	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia, a veces con púrpura	-	Muy raras	-	Frecuencia no conocida Raras
	Anemia aplásica	-	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	-	Muy raras	-	Frecuencia no conocida Muy raras
	Anorexia	Poco frecuentes	-	-	-
	Hipercalcemia	Poco frecuentes	-	-	Raras
	Hiper glucemia	-	Muy raras	-	Raras
	Hiperlipidemia	Poco frecuentes	-	-	-
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	Poco frecuentes	-	-	Frecuentes
	Alcalosis hipoclorémica	-	-	-	
	Hipopotasemia	Frecuentes	-	-	Muy Frecuentes
	Hipomagnesemia	-	-	-	Frecuentes
	Hiponatremia	Poco frecuentes	-	-	Frecuentes
	Empeoramiento del estado metabólico diabético	-	-	-	Raras
	Depresión	-	Poco frecuentes	-	Raras
Trastornos psiquiátricos	Insomnio/trastornos del sueño	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Raras
	Cambios del estado de ánimo	-	Poco frecuentes	-	-
	Confusión	-	Raras	-	
	Coordinación anormal	Poco frecuentes	-	-	-
	Mareo	Frecuentes	Frecuentes	-	Raras
	Mareo postural, mareo al esfuerzo	Poco frecuentes	-	-	-
	Disgeusia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
		-	-	-	-

	Síndrome extrapiramidal		Frecuencia no conocida		
	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
	Flebitis, tromboflebitis	Poco frecuentes	-	-	-
	Vasculitis	-	Muy raras	-	Frecuencia no conocida
	Tos	Poco frecuentes	Muy raras	-	Poco frecuentes
	Disnea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-

	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	
	Disminución del apetito	-	-	-	Frecuentes	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Raras	
	Boca seca	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-	
	Dispepsia	Frecuentes	Poco frecuentes	-	-	
	Gastritis	-	Muy raras	-	-	
	Hiperplasia gingival	-	Muy raras	-	-	
	Nauseas	Poco frecuentes	Frecuentes	-	Frecuentes	
	Pancreatitis	-	Muy raras	-	Muy raras	
	Vómitos	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Frecuentes	
		Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada	-	Muy raras**	Frecuencia no conocida	-
	Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	-	Muy raras	-	-
Colestasis intrahepática, ictericia		-	Muy raras	-	Raras	
Alopecia		-	Poco frecuentes	-	-	
Angioedema		-	Muy raras	Frecuencia no conocida	-	
Dermatitis bullosa		-	-	Frecuencia no conocida	-	
	Reacciones similares al lupus eritematoso	-	-	-	Muy raras	

	cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo				
	Eritema multiforme	-	Muy raras	-	Frecuencia no conocida
	Exantema	-	Poco frecuentes	-	-
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Reacciones de fotosensibilidad	-	Muy raras	-	Raras
	Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	-
	Púrpura	-	Poco frecuentes	-	Raras
	Erupción	-	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuentes
	Decoloración de la piel	-	Poco frecuentes	-	-
	Urticaria y otras formas de erupción	-	Muy raras	-	Frecuentes
	Vasculitis necrotizantes y necrólisis epidérmica tóxica	-	Frecuencia no conocida	-	Muy raras
	Dermatitis exfoliativa	-	Muy raras	-	-
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	Muy raras	-	-
	Edema de Quincke	-	Muy raras	-	-
	Artralgia	-	Poco frecuentes	-	-
	Dolor de espalda	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Inflamación de las articulaciones	Poco frecuentes	-	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	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 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
Exploraciones complementarias	Aumento del nitrógeno ureico en sangre	Poco frecuentes	-	-	-	
	Aumento del ácido úrico en sangre	Poco frecuentes	-	-	-	
	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 cardíaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se han registrado resultados similares. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

En el estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amlodipino con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo. Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, particularmente con la dosis máxima de VALAXAM D®, 320 mg/10 mg/25 mg, ya que los datos en esta población de pacientes son limitados.

Estenosis valvular aórtica y mitral:

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante que no sea de grado elevado.

Embarazo:

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los 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, ARAlI o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, ARAlI o aliskireno.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAlI no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Cáncer de piel no-melanoma:

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

Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Toxicidad respiratoria aguda:

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar VALAXAM D® y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

Los pacientes tratados con VALAXAM D® y que conduzcan vehículos o utilicen máquinas deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.

Amlodipino puede tener una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si el paciente que recibe VALAXAM D® presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

Amlodipino:

No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en sí misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Valsartán:

No se recomienda el uso de los 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 (ARAI) 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.

Hidroclorotiazida:

Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placental del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida:

No hay experiencia sobre el uso de VALAXAM D® en mujeres embarazadas. En base a los datos disponibles de los componentes, no se recomienda el uso de VALAXAM D® durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres.

Lactancia:

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. No existe información acerca del uso de valsartán y/o amlodipino durante la lactancia. La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Dosis elevadas de tiazidas pueden causar una diuresis intensa e inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de VALAXAM D® durante la lactancia. Si VALAXAM D® se administra durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Fertilidad:

No hay información clínica sobre fertilidad con VALAXAM D®

Valsartán:

Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/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	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.

	aumentar los niveles de potasio	
	Pomelo o zumo de pomelo	No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.
	Inhibidores CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.
Amlodipino	Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes [p. ej. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum [hierba de San Juan])	Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).
	Simvastatina	La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.
	Dantroleno (infusión)	En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
Valsartán y Hidroclorotiazida	Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX- 2), ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos	Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo tanto de los antagonistas de la angiotensina II como de la hidroclorotiazida cuando se administran simultáneamente. Además el uso concomitante de AINEs y VALAXAM D® puede llevar a un 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)

Hidroclorotiazida

	<p>pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán.</p> <p>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.</p> <p>Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina.</p> <p>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.</p> <p>- Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético.</p> <p>- Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.</p>
Alcohol, barbitúricos o narcóticos	
Amantadina	
Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica	
- Agentes antidiabéticos (p.ej. insulina y agentes antidiabéticos orales)	
- Metformina	
Betabloqueantes y diazóxido	<p>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.</p>
Ciclosporina	<p>El tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.</p>
Agentes citotóxicos	<p>Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida y metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.</p>
Glucósidos digitálicos	<p>La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos adversos, favoreciendo la aparición de arritmias cardíacas causadas por digitálicos.</p>
Contrastes yodados	<p>En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.</p>
Resinas de intercambio iónico	<p>La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto sub terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de forma que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas</p>

	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 caluréticos, corticosteroides, laxantes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G y derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de amlodipino/ valsartán/ hidroclorotiazida.
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 ARAI, inhibidores de la ECA o aliskireno:
Datos de estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, ARAI o aliskireno se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Sobredosificación:

El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipino puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Con amlodipino se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada, incluyendo shock con un resultado fatal.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluidas la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Tratamiento:

Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida:

La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de VALAXAM D® exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina.

Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, en el caso que no hubiera contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Amlodipino:

Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de amlodipino.

Es poco probable que amlodipino se elimine mediante hemodiálisis.

Valsartán:

Es poco probable que valsartán se elimine mediante hemodiálisis.

Hidroclorotiazida:

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) e hipovolemia como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardíaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

No se ha establecido el grado de eliminación por hemodiálisis de la hidroclorotiazida.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.