



# VADEMÉCUM **SAVAL**

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



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



**SAVAL**  
Siempre junto a ti



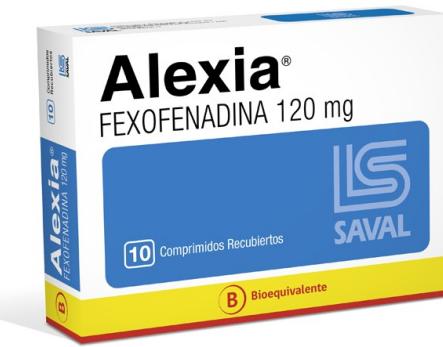
# Vademecum SAVAL

## Indice de productos

ALEXIA / ALEXIA FORTE                    XOLOF-D  
AMOVAL 1 GRAMO                        ZIVAL  
AMOVAL DUO / 400 / 800 / 1000      ZIVAL SOLUCIÓN  
BLOX  
BLOX-D  
BRIMOF  
BRONCATOX  
CELTIUM  
CIPRODEX  
CIPRODEX OTICO  
CIPROVAL  
CIPROVAL OFTÁLMICO  
CIPROVAL ÓTICO  
CLORANFENICOL  
DERMOSONA  
DESPEVAL  
DUALTEN  
ENALTEN  
EUROCOR  
EUROCOR D  
EUROFLOXA  
EUROVIR  
EVOCAZ CD  
FIBROTINA LIDOSE  
IDON  
LATOF  
MOXAVAL  
MOXOF  
MUXELIX  
NEURUM COMPRIMIDOS  
NICOTEARIS  
NICOTEARIS GEL  
NOVOTEARS  
OBEXOL  
OFTAFILM  
OFTAFILM SP  
OFTAGEN  
OFTAGEN COMPUESTO  
OFTIC  
PERTIUM  
PILOCARPINA  
REALTA  
RUX  
SOMNO  
SOMNO XR  
TIOF  
TIOF MAX  
TIOF PLUS  
VALAX  
VALAXAM  
VALAXAM D  
XOLOF

# ALEXIA / ALEXIA FORTE

Antihistamínico



## Descripción:

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

## Composición:

Cada comprimido de ALEXIA contiene:

Fexofenadina 120 mg

Excipientes c.s.p.

Cada comprimido de ALEXIA FORTE contiene:

Fexofenadina 180 mg

Excipientes c.s.p.

## Presentaciones:

ALEXIA: Envases con 10 y 30 comprimidos recubiertos

ALEXIA FORTE: Envases con 10 y 30 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

## MECANISMO DE ACCIÓN

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

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

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción

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

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

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

### Distribución

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

### Metabolismo

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

### Excreción

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

### Poblaciones especiales

#### Pacientes con insuficiencia renal:

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

#### Pacientes con insuficiencia hepática:

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

#### Pacientes geriátricos:

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

#### Pacientes pediátricos:

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

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

#### Influencia del género:

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

## Indicaciones:

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

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

## Posología y Administración:

Vía : Oral

Dosificación adultos:

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

## Contraindicaciones:

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

## Carcinogenesis:

Carcinogénesis:

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

Mutagénesis:

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

Deterioro de la fertilidad:

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

Cambios en los exámenes de laboratorio:

Se ha reportado leucopenia, disminución del conteo de plaquetas y disminución de la bilirrubina tras la administración de fexofenadina.

## Reacciones Adversas:

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

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

enrojecimiento, prurito y erupciones cutáneas).

(\*) Sólo en adultos.

## Precauciones y Advertencias:

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

Uso pediátrico

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

## Embarazo y Lactancia:

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

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

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

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

## Interacciones:

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

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

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

## Sobredosificación:

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

Tratamiento:

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

## **Almacenaje:**

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

# AMOVAL 1 GRAMO

## Antibiótico



## Descripción:

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

## Composición:

Cada comprimido contiene:

Amoxicilina trihidrato 1000 mg.  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Comprimidos 1 gr: Envase con 14 y 20 comprimidos dispersables

## Propiedades Farmacológicas:

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

## MICROBIOLOGÍA

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

## MECANISMO DE ACCIÓN

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

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

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

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

### Absorción:

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

### Distribución

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

### Excreción:

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

## Indicaciones:

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

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

## Posología y Administración:

Vía oral, no se debe administrar con las comidas.

Dosis: según prescripción médica.

### Dosis usual adultos:

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

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

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

## Contraindicaciones:

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

## Carcinogenesis:

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

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

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

## Reacciones Adversas:

La diarrea es la reacción adversa más frecuente.

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

## Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

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

La posibilidad de que se produzcan superinfecciones de patógenos micóticos o bacterianos debe tenerse en cuenta durante el tratamiento con amoxicilina. Si se producen sobreinfecciones, el tratamiento con amoxicilina deberá interrumpirse e iniciarse una terapia adecuada para la erradicación del patógeno responsable de la superinfección.

Prescribir amoxicilina en ausencia de fuertes pruebas o fundada sospecha de la presencia de una infección bacteriana o prescribirla para el tratamiento profiláctico de una infección es improbable que aporte algún beneficio al paciente, además de aumentar el riesgo de aparición de bacterias resistentes a este tipo de antibióticos.

Alteraciones en los exámenes de laboratorio

Se han reportado elevaciones moderadas de la SGOT y la SGPT, pero el significado de estas elevaciones se desconoce.

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría B. Estudios en animales no han demostrado riesgo fetal; sin embargo no se han realizado estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas con el fin de determinar la seguridad de amoxicilina. Puede administrarse a embarazadas sólo cuando es claramente necesario.

Lactancia: Este medicamento se distribuye en la leche materna. No existe información suficiente para determinar el riesgo del lactante cuando se administra amoxicilina durante la lactancia. Puede administrarse con precaución a las mujeres que dan de mamar.

## Interacciones:

El uso concomitante de amoxicilina con antibióticos aminoglicósidos puede producir una pérdida en la eficacia de estos últimos.

Los antibióticos macrólidos, las tetraciclinas, las sulfamidas o el cloranfenicol pueden interferir con la acción bactericida de las penicilinas.

La administración concomitante de amoxicilina junto con contraceptivos orales (estrógeno/progestágeno), puede producir una disminución de la efectividad contraceptiva de estos medicamentos.

Si amoxicilina se administra conjuntamente con acenocumarol o warfarina se incrementa el riesgo de hemorragias. Si se administra conjuntamente con allopurinol aumenta el riesgo de experimentar prurito.

El uso concomitante de amoxicilina y metrotrexato aumenta el riesgo de toxicidad de metrotrexato. El uso conjunto de amoxicilina con probenecid incrementa las concentraciones séricas de amoxicilina. Administrar amoxicilina junto con la vacuna para la fiebre tifoidea disminuye la respuesta inmunológica de la vacuna. Amoxicilina administrada en conjunto con venlafaxina podría aumentar el riesgo de producir síndrome serotoninérgico.

## Sobredosificación:

La sintomatología de la sobredosificación se da principalmente con oliguria, nefritis intersticial; y en casos graves se ha producido cristaluria que puede llevar a falla renal.

Tratamiento general de la sobredosis:

Se debe descontinuar la administración de amoxicilina, tratar la sintomatología y tomar las medidas de soporte necesarias. Si la sobredosis es reciente y no hay alguna contraindicación de por medio, se podrá inducir emesis o implementar otros métodos con el fin de eliminar la droga del estómago. En caso de falla renal, esta debería desaparecer como resultado del fin de la administración de amoxicilina.

# AMOVAL DUO / 400 / 800 / 1000

## Antibiótico



## Bibliografia:

1. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2008, Selected Revisions January 2007. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814
2. DrugDex evaluations, Micromedex. Amoxicillin. Abril 2009
3. Monografía producto amoxicilina, publicado por la FDA. Enero 2008.
4. Drusano GL y col. "Relevancia de la farmacocinética y farmacodinámica en la selección de antibióticos para infecciones del tracto respiratorio", Enf Inf y Microbiol 2000, vol 20, N° 5, pág. 191-197.

## Descripción:

AMOVAL Duo contiene amoxicilina, un antibiótico semisintético derivado de la penicilina

## Composición:

Cada 5 mL de suspensión contiene:

Amoxicilina trihidrato 400 mg  
Excipientes c.s.

Cada 5 mL de suspensión contiene:

Amoxicilina trihidrato 800 mg  
Excipientes c.s.

Cada 5 mL de suspensión contiene:

Amoxicilina trihidrato 1000 mg  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Amoval Duo 400: Envase de 70 mL

Amoval Duo 800: Envase de 70 mL

Amoval Duo 1000: Envase de 50, 90 y 120 mL

## Propiedades Farmacológicas:

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

## MICROBIOLOGÍA

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

## MECANISMO DE ACCIÓN

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

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

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

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

### Absorción:

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

### Distribución

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

### Excreción:

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

## Indicaciones:

Indicado en el tratamiento de infecciones de la vía respiratoria causadas por gérmenes sensibles. También se indica su uso en infecciones de otras localizaciones ocasionadas por gérmenes sensibles, tales como otitis media, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones urinarias, gonorrea e infecciones gastrointestinales.

## Posología y Administración:

### Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

### Dosis pediátrica usual:

AMOVAL Duo 400 y AMOVAL Duo 800

En infecciones de vía respiratoria, la dosis recomendada de AMOVAL Duo 400 y 800 es de 25-45 mg/Kg/día, repartido en dos tomas diarias. En cuadros de infección por *Streptococcus pneumoniae* resistente 80-90 mg/Kg/día dividido en dos tomas diarias.

Esquema para niños mayores de 3 meses de edad (suspensiones 400 y 800 mg/ml):

Tipo de infección	Severidad	Dosis
Infecciones respiratorias altas	de leve a moderada	25 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 20 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
	severas	45 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 40 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
Otitis media	leve a moderada	25 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 20 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
	severa	45 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 40 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
Otitis media producida por S. pneumoniae resistente a amoxicilina	--	80-90 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
Infección de las vías respiratorias bajas	moderada o severa	45 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 40 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
Infección de las vías respiratorias bajas por S. pneumoniae resistente a amoxicilina	--	80 - 90 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
Infecciones de la piel y estructuras dérmicas	leve a moderada	25 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 20 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
	severa	45 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 40 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
Infecciones del tracto genitourinario	leve a moderada	25 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 20 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
	severa	45 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 40 mg/Kg/día dividido cada 8 horas

En niños mayores de dos años se puede considerar la dosis de 40 - 45 mg/Kg/día hasta 80-90 mg/Kg/día dividido cada 12 horas para infecciones respiratorias altas no complicadas. Los niños de 40 Kilos o más deben recibir dosis adulta.

#### AMOVAL Duo 1000

La dosis usual recomendada es 75-100 mg/kg/día dividida cada 12 horas por 7 días.

### Contraindicaciones:

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

### Carcinogenesis:

No se han realizado estudios de largo plazo en animales con el fin de evaluar el potencial carcinogénico de amoxicilina. Tampoco se han realizado estudios exclusivos para detectar potencial mutagénico de amoxicilina; sin embargo, datos provenientes de estudios hechos con la asociación terapéutica, amoxicilina - ácido clavulánico, demuestran que la asociación no fue mutagénica en el test de Ames, en el ensayo de conversión del gen de levadura y en el ensayo en micronúcleos de ratón. La asociación mostró ser débilmente positiva en el ensayo de linfoma de ratón, pero la tendencia hacia un aumento en la frecuencia de mutación se produjo a dosis

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

## Reacciones Adversas:

La diarrea es la reacción adversa más frecuente.

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

## Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

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

La posibilidad de que se produzcan superinfecciones de patógenos micóticos o bacterianos debe tenerse en cuenta durante el tratamiento con amoxicilina. Si se producen sobreinfecciones, el tratamiento con amoxicilina deberá interrumpirse e iniciarse una terapia adecuada para la erradicación del patógeno responsable de la superinfección.

Prescribir amoxicilina en ausencia de fuertes pruebas o fundada sospecha de la presencia de una infección bacteriana o prescribirla para el tratamiento profiláctico de una infección es improbable que aporte algún beneficio al paciente, además de aumentar el riesgo de aparición de bacterias resistentes a este tipo de antibióticos.

Alteraciones en los exámenes de laboratorio:

Se han reportado elevaciones moderadas de la SGOT y la SGPT, pero el significado de estas elevaciones se desconoce.

## **Embarazo y Lactancia:**

Embarazo: Categoría B. Estudios en animales no han demostrado riesgo fetal; sin embargo no se han realizado estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas con el fin de determinar la seguridad de amoxicilina. Puede administrarse a embarazadas sólo cuando es claramente necesario.

Lactancia: Este medicamento se distribuye en la leche materna. No existe información suficiente para determinar el riesgo del lactante cuando se administra amoxicilina durante la lactancia. Puede administrarse con precaución a las mujeres que dan de mamar.

## **Interacciones:**

El uso concomitante de amoxicilina con antibióticos aminoglicósidos puede producir una pérdida en la eficacia de estos últimos.

Los antibióticos macrólidos, las tetraciclinas, las sulfamidas o el cloranfenicol pueden interferir con la acción bactericida de las penicilinas.

La administración concomitante de amoxicilina junto con contraceptivos orales (estrógeno/progestágeno), puede producir una disminución de la efectividad contraceptiva de estos medicamentos.

Si amoxicilina se administra conjuntamente con acenocumarol o warfarina se incrementa el riesgo de hemorragias. Si se administra conjuntamente con alopurinol aumenta el riesgo de experimentar prurito.

El uso concomitante de amoxicilina y metrotrexato aumenta el riesgo de toxicidad de metrotrexato. El uso conjunto de amoxicilina con probenecid incrementa las concentraciones séricas de amoxicilina. Administrar amoxicilina junto con la vacuna para la fiebre tifoidea disminuye la respuesta inmunológica de la vacuna. Amoxicilina administrada en conjunto con venlafaxina podría aumentar el riesgo de producir síndrome serotoninérgico.

## **Sobredosificación:**

La sintomatología de la sobredosificación se da principalmente con oliguria, nefritis intersticial; y en casos graves se ha producido cristaluria que puede llevar a falla renal.

Tratamiento general de la sobredosis:

Se debe descontinuar la administración de amoxicilina, tratar la sintomatología y tomar las medidas de soporte necesarias. Si la sobredosis es reciente y no hay alguna contraindicación de por medio, se podrá inducir emesis o implementar otros métodos con el fin de eliminar la droga del estómago. En caso de falla renal, esta debería desaparecer como resultado del fin de la administración de amoxicilina.

## **Almacenaje:**

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

Suspensiones: Una vez preparada la suspensión debe usarse antes de 7 días si se mantiene a temperatura ambiente o de 14 días si se mantiene bajo refrigeración (entre 2°C y 8°C).

# 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 los. 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 (Cmáx) es alcanzada a las 3 - 4 horas siguiente a la administración oral.

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

### Distribución

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

### Metabolismo y eliminación

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

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

### Farmacocinética en poblaciones especiales

En el paciente mayor de edad (sobre 65 años) tanto la Cmáx 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 coadministrarse con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, tales como inhibidores de la ECA, bloquedores beta, diuréticos y digitálicos o combinaciones de estos medicamentos.

Hipertensión:

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

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

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

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

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

Uso en el paciente con la función renal deteriorada:

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

Uso en el paciente con la función hepática deteriorada:

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

Terapia concomitante:

Candesartan puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos.

Uso en niños:

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

Uso en el anciano:

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

## Contraindicaciones:

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

No administrar en embarazo

No administrar durante la lactancia

## Carcinogenesis:

No hay evidencias de mutagénesis, clastogénesis o carcinogénesis.

## Reacciones Adversas:

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

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

Los efectos adversos reportados con mayor incidencia ( $\geq$  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, alralgia 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 cardíaca, 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 ahorreadores de potasio como la espironolactona.

#### Depleción del volumen intravascular

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

## Embarazo y Lactancia:

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

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

## Interacciones:

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

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

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

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

## Sobredosificación:

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

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

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

Candesartan probablemente no es removido por hemodiálisis.

## Almacenaje:

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

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA**

**NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.**

# BLOX-D

Antihipertensivo / Diurético



## Bibliografia:

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

## Descripción:

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

## Composición:

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

Candesartán cilexetil 8 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes c.s

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

Candesartán cilexetil 16 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes c.s

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

Candesartán cilexetil 32 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes c.s

## Presentaciones:

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

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

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

## Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

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

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

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

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

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. Las tiazidas afectan los mecanismos tubulares renales de reabsorción de los electrólitos, aumentando directamente la excreción de sodio y cloruro en cantidades equivalentes aproximadamente. Indirectamente, la acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen del plasma, con el consiguiente incremento de la actividad de la renina plasmática, aumenta la secreción de aldosterona, aumenta la pérdida de potasio a 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 (Cmáx) es alcanzado a las 3 - 4 horas siguiente a la administración oral. Una sola dosis de candesartán permite tener la presión bajo control por 24 horas. En pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia cardiaca y / o enfermedades renales se reduce la absorción de hidroclorotiazida. La combinación de candesartán / hidroclorotiazida puede administrarse con o sin alimentos, aunque existen estudios que revelan que la 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 Cmáx 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 Cmax y la AUC de candesartán aumentaron durante la administración repetida aproximadamente en un 50% y 70%, respectivamente, pero la t1/2 terminal no fue modificada, en comparación con pacientes con la función renal normal. Las correspondientes variaciones en pacientes con insuficiencia renal grave fueron aproximadamente del 50% y 110%, respectivamente. La t1/2 terminal de candesartán fue aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave. La

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

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

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

Datos de seguridad preclínica:

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

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

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

## Indicaciones:

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

## Posología y Administración:

Uso oral

Dosis: según prescripción médica.

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

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

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

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

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

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

#### **Uso en el paciente con la función renal deteriorada:**

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

#### **Uso en el paciente con la función hepática deteriorada:**

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

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

#### **Uso en niños:**

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

#### **Uso en el anciano:**

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

## **Contraindicaciones:**

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

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

Embarazo y lactancia, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal), insuficiencia hepática grave y/o colestasis, hipopotasemias e hipercalcemia refractarias, gota, anuria.

## **Reacciones Adversas:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### DESCRIPCIÓN DE DETERMINADAS REACCIONES ADVERSAS:

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

#### Alteración de las pruebas de laboratorio:

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

## Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Cáncer de piel no-melanoma:

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

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

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

## Embarazo y Lactancia:

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

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

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

## Interacciones:

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

Cuando se administran conjuntamente algunos de los siguientes fármacos, estos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos: si se administra alcohol, barbitúricos o narcóticos pueden incrementar el riesgo de hipotensión ortostática. Si se 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 colesterol.

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

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

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

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

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

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

## Sobredosificación:

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

Candesartán probablemente no es removido por hemodiálisis.

## Almacenaje:

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

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

# BRIMOF

Antiglaucomatoso



## Bibliografia:

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

## Descripción:

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

## Composición:

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

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

## Presentaciones:

Envase sellado con 10 ml solución oftálmica estéril

## Propiedades Farmacológicas:

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

### MECANISMO DE ACCIÓN:

Brimonidina es un agonista relativamente selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos, con un máximo efecto hipotensor ocular a las 2 horas de haber sido administrado.

Estudios fluorofotométricos en animales y en humanos sugieren que la Brimonidina tartrato tiene un doble mecanismo de acción: reduce la producción del humor acuoso, y aumenta el flujo de salida uveoescleral.

### PERFIL FARMACOCINÉTICO:

Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas entre 1 a 4 horas luego de la administración ocular de Brimonidina tartrato 0,2%, las que disminuyen con una vida media de aproximadamente 3 horas.

Distribución: La unión a proteínas de la Brimonidina no ha sido estudiada aún.

Metabolismo: Brimonidina presenta una elevada metabolización hepática.

Excreción: La excreción urinaria es la principal ruta de excreción de Brimonidina y sus metabolitos. En estudios

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

## Indicaciones:

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

## Posología y Administración:

Vía de Administración : Tópica Oftálmica

Dosis : Según prescripción médica

Dosis usual : 1 gota en el(los) ojo(s) tres veces al día, aproximadamente cada 8 horas

## Contraindicaciones:

BRIMOF está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a Brimonidina o a cualquier otro componente incluido en la fórmula de este producto
- Neonatos y niños menores de 2 años

## Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas observadas en orden decreciente son:

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

## Precauciones y Advertencias:

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

## **Embarazo y Lactancia:**

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

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

## **Interacciones:**

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

## **Sobredosificación:**

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

## **Almacenaje:**

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

# BRONCATOX

## Antitusivo



## Bibliografia:

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

## Descripción:

BRONCATOX contiene levodropropizina, un agente antitusivo racémico no opioide.

## Composición:

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

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

## Presentaciones:

Envase con 120 ml

## Propiedades Farmacológicas:

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

La levodropropizina es una molécula de síntesis estereoespecífica que corresponde químicamente a S(-)-3-(4-fenilpiperacín-1-il) propano -1,2-diol. Estructuralmente, la levodropropizina es el isómero levorrotatorio del antitusivo racémico dropropizina.

En comparación con el racemato, la levodropropizina ofrece un menor efecto sedante y mejor perfil de tolerancia. La levodropropizina no se une a los receptores beta-adrenérgicos, muscarínicos y opiáceos, pero presenta una cierta afinidad por los receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> y alfa-adrenérgicos. La levodropropizina también posee una cierta actividad anestésica local en modelos animales.

La levodropropizina es activa contra la tos inducida por una variedad de estímulos químicos y mecánicos en modelos animales. También ha demostrado ser efectiva contra el broncospasmo inducido por histamina, serotonina y bradicinina. La levodropropizina posee efecto protector contra la tos inducida por la inhalación de ácido cítrico en voluntarios sanos, las nebulizaciones con agua destilada en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva, y por capsaicina en pacientes con asma y/o rinitis alérgicas.

La evidencia disponible indica que el efecto antitusivo se produce, al menos en parte, a nivel periférico mediante la inhibición de las vías aferentes implicadas en la producción del reflejo de la tos. El mecanismo preciso de acción puede ser debido a una interferencia en la liberación de neuropéptidos sensoriales en el tracto

respiratorio. Esta hipótesis es consistente con la observación de que la levodropropizina inhibe la tos inducida por capsaicina en animales y en pacientes alérgicos.

Una acción antagonista sobre el sistema peptidérgico puede también explicar la capacidad de la levodropropizina para inhibir la broncoconstricción inducida por capsaicina en la cobaya y la extravasación de plasma en la tráquea de la rata. Este mismo mecanismo podría explicar también su capacidad para prevenir la hipersensibilidad de las vías aéreas y los cambios inflamatorios asociados, inducidos en modelos animales por la exposición al humo de cigarrillo y al virus parainfluenza de tipo 3.

En pacientes con asma alérgica, la levodropropizina inhibe además la broncoconstricción inducida por nebulizaciones de agua destilada y la inhalación de alérgenos.

#### Propiedades farmacocinéticas:

##### Absorción:

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

##### Metabolización:

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

##### Datos preclínicos sobre seguridad:

La toxicidad oral aguda es de 886,5 mg/kg, 1.287 mg/kg y 2.492 mg/kg en la rata, ratón y cobaya respectivamente.

El índice terapéutico en cobaya, calculado como DL50 / DE50 después de la administración oral está comprendida entre 16 y 53 dependiendo del modelo experimental de tos inducida. Los ensayos de toxicidad después de dosis orales repetidas (4-26 semanas) han indicado que 24 mg/kg/día es la dosis sin efectos tóxicos.

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

Estudios realizados en rata indican la presencia del fármaco en la leche materna a las 8 horas de ser administrado.

## Indicaciones:

Tratamiento sintomático de la tos no productiva.

## Posología y Administración:

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

##### Adultos y mayores de 12 años:

- 10 ml cada 6-8 horas. No administrar más 3 veces al día.

##### Población pediátrica:

- Niños menores de 2 años: No deben tomar este medicamento.

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

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

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

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

#### Población de edad avanzada:

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

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

#### Forma de administración:

Vía oral.

No se deben administrar con comida.

## Contraindicaciones:

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

## Reacciones Adversas:

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

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

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

## Precauciones y Advertencias:

Se debe evaluar la administración a pacientes:

- Diabéticos
- Con fallos hepáticos y renales

#### Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene sacarosa, deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Este medicamento contiene metilparabeno y propilparabeno, puede producir reacciones alérgicas y excepcionalmente broncoespasmo.

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

Este medicamento raramente puede causar somnolencia, por lo que es conveniente prevenir a los pacientes que si la notan, no conduzcan ni manejen maquinaria.

## Embarazo y Lactancia:

#### Embarazo:

No hay datos relativos al uso de levodropropizina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción.

No se recomienda utilizar este medicamento durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

#### Lactancia:

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

## **Interacciones:**

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

## **Sobredosificación:**

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

## **Almacenaje:**

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otras personas.

# CELTIUM

Antidepresivo



## Bibliografia:

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

## Descripción:

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

## Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

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

## Presentaciones:

Celltium 20 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción:

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

Escitalopram posee una baja o nula afinidad por una serie de receptores como el 5-HT1A, el 5-HT2, los receptores dopaminérgicos D1 y D2, el a1-, el a2-, los 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 supraterapéutica de 30 mg/día (ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo, Interacciones, Reacciones adversas y Sobre dosis).

#### Eficacia clínica:

##### Episodios depresivos mayores:

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

##### Trastorno de ansiedad social:

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

##### Trastorno de ansiedad generalizada:

Escitalopram a dosis de 10 mg y 20 mg al día fue efectivo en 4 de los 4 estudios controlados con placebo. En datos combinados de 3 estudios de diseño similar que incluyeron 421 pacientes tratados con escitalopram y 419 pacientes tratados con placebo, se observaron tasas de respuesta del 47,5% y el 28,9%, respectivamente y 37,1% y 20,8% de remisión. Se observó un efecto sostenido desde la primera semana.

El mantenimiento de la eficacia de escitalopram 20 mg al día fue demostrada en un estudio aleatorizado de mantenimiento de la eficacia de 24 a 76 semanas de duración, en 373 pacientes que habían respondido al tratamiento abierto inicial de 12 semanas de duración.

##### Trastorno obsesivo-compulsivo:

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

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

#### Propiedades farmacocinéticas

##### Absorción:

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

##### Distribución:

El volumen aparente de distribución (Vd,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 Nóxido. Tanto la molécula original como los metabolitos se excretan parcialmente como glucurónidos. Tras la administración de dosis múltiples las concentraciones medias de los metabolitos desmetilado y didesmetilado suelen ser 28-31% y < 5% de la concentración de escitalopram, respectivamente. La biotransformación de escitalopram al metabolito desmetilado, está mediada principalmente por la CYP2C19, aunque es posible que las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 contribuyan a la misma.

##### Eliminación:

La vida media de eliminación ( $t_{1/2}\beta$ ) 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 Cmáx aumentó un 26% en sujetos adolescentes sanos (de 12 a 17 años de edad) en comparación con sujetos adultos. Tras dosis múltiples, el tiempo de vida media, Cmáx al estado de equilibrio y el AUC de escitalopram fueron similares en pacientes 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 cardiaca congestiva, después del tratamiento durante varias semanas y utilizando dosis que causaron toxicidad general. La cardiotoxicidad pareció tener más relación con las concentraciones plasmáticas máximas que a las exposiciones sistémicas (AUC).

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

Se ha observado un contenido de fosfolípidos aumentado en algunos tejidos, p.ej. pulmones, epidídimos e hígado, después del tratamiento durante períodos más prolongados con escitalopram y con citalopram en ratas. Los hallazgos en epidídimos e hígado se observaron en exposiciones similares a las utilizadas en el tratamiento en el hombre. El efecto es reversible tras la interrupción del tratamiento. Se ha observado acumulación de fosfolípidos (fosfolipidosis) en animales relacionada con muchas medicamentos catiónicos anfifílicos. Se desconoce si este fenómeno tiene alguna relevancia significativa en el hombre.

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

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

## Indicaciones:

Escitalopram está indicado en:

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

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Tratamiento del trastorno depresivo mayor:

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

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

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

Tratamiento de los trastornos de pánico con o sin agorafobia:

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

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

Tratamiento de los trastornos de ansiedad social:

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

Tratamiento de la ansiedad generalizada:

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

Se recomienda continuar el tratamiento durante por lo menos 12 semanas para consolidar la respuesta. El tratamiento a largo plazo durante 6 meses ha mostrado prevenir las recaídas por lo que puede tomarse en consideración sobre la base de la respuesta individual 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 antidepresivo se alcanza a las 2 a 4 semanas de tratamiento.

## Contraindicaciones:

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

El tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos, irreversibles de la 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

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 Apetito disminuido, apetito aumentado, peso aumentado
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Peso disminuido
	Poco frecuente	Hiponatremia, anorexia (1)
	No conocida	Ansiedad, inquietud, sueños anormales, libido disminuida, Mujeres: anorgasmia
	Frecuente	Bruxismo, agitación, nerviosismo, crisis de angustia, estado confusional
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Agresión, despersonalización, alucinación
	Rara	Manía, ideación suicida, comportamiento suicida (2)
	No conocida	Cefalea
	Muy frecuente	Insomnio, somnolencia, mareo, parestesia, temblor
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Alteración del gusto, trastorno del sueño, síncope
	Poco frecuente	Síndrome serotoninérgico
	Rara	Discinesia, trastorno del movimiento, convulsión, inquietud psicomotora /acatisia (1)
	No conocida	Midriasis, alteración visual
Trastornos oculares	Poco frecuente	
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Acúfenos
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Taquicardia
	Rara	Bradicardia
Trastornos vasculares	No conocida	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado, arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes
	Frecuente	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Sinusitis, bostezos
	Frecuente	Epistaxis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Sinusitis, bostezos
	Muy frecuente	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas
	Poco frecuente	Diarrea, estreñimiento, vómitos, boca seca
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Hemorragias gastrointestinales (incluida hemorragia rectal)
	Frecuente	Hepatitis, prueba anormal de función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Sudoración aumentada
	No conocida	Urticaria, alopecia, erupción, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Equimosis, angioedemas
	Frecuente	Artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Retención urinaria
	Frecuente	Hombres: trastorno de la eyaculación, impotencia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Mujeres: metrorragia, menorragia
	No conocida	Galactorrea, hemorragia posparto (3)
	Frecuente	Hombres: priapismo
		Fatiga, pirexia

Clasificación de órganos Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia Poco frecuente	Reacciones adversas 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. Esto 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 sí mismos son los más fuertes predictores del suicidio. Existe desde hace mucho tiempo la preocupación de que los antidepresivos puedan jugar un rol en la inducción del empeoramiento de la depresión y en la exacerbación de la ideación y conducta suicida en algunos pacientes durante las primeras fases del tratamiento. Aunque estudios controlados con placebo a corto plazo con antidepresivos (ISRS y otros) mostraron que éstos aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años de edad) con 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 descontinuarla; misma recomendación se da si se requiere al administrar concomitantemente escitalopram con algún anti-inflamatorio no esteroidal, aspirina, o algún medicamento anticoagulante, como warfarina, o que altere la normal coagulación de la sangre. Escitalopram debe usarse con precaución en pacientes que padezcan alguna enfermedad o condición que afecte su metabolismo o respuesta hemodinámica. Se han notificado casos raros de función plaquetaria alterada en pacientes que toman ISRS. Aunque ha habido reportes de sangrado anormal en varios pacientes tomando ISRS, no está claro si estos antidepresivos tuvieron un papel causal. El desarrollo de un

potencial síndrome serotoninérgico o síndrome neuroléptico maligno amenazante para la vida podría suscitarse tras el tratamiento con los ISRS, incluido el tratamiento con escitalopram.

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

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

El tratamiento con escitalopram no ha sido evaluado en pacientes con desórdenes 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 hiperglucemias). 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 tempranas de la recuperación es una experiencia clínica general.

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

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

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

## Acatisia/inquietud psicomotora:

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

## Hiponatremia:

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

## Hemorragia:

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

## Terapia electroconvulsiva (TEC):

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

## Síndrome serotoninérgico:

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

En casos raros, se ha notificado el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal en pacientes que tomaban ISRS concomitantemente con medicamentos serotoninérgicos (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”). Una combinación de síntomas tales como agitación, temblor, mioclonía e hipertermia pueden indicar el desarrollo de este síndrome. Si esto sucede, el tratamiento con el ISRS y el medicamento serotoninérgico debe interrumpirse inmediatamente y debe iniciarse un tratamiento sintomático.

#### Hierba de San Juan:

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

#### Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento:

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

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

Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves.

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

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

#### Enfermedad coronaria:

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

#### Prolongación del intervalo QT:

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

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

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

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

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

#### Glaucoma de ángulo cerrado:

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

#### Disfunción sexual:

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

#### Lactosa:

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

## Abuso y dependencia de drogas:

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

## Uso Pediátrico:

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

## Uso geriátrico:

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

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

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

## EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

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

## Embarazo y Lactancia:

### Embarazo:

Con escitalopram se dispone sólo de datos clínicos limitados respecto a la exposición en embarazos.

En estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

Escitalopram no debería usarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario y sólo bajo una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio.

Se debe vigilar a los recién nacidos si la madre continua tomando escitalopram durante las últimas etapas del embarazo, en particular en el tercer trimestre. Se debe evitar la suspensión brusca durante el embarazo.

Los siguientes síntomas pueden aparecer en el recién nacido de madres que han utilizado ISRS/IRSN, durante las etapas finales del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad en la succión, vómitos, hipoglucemia, hipertoniía, hipotonía, hiperreflexia, temblores, tembleques, irritabilidad, letargo, lloro constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden ser debidos a efectos serotoninérgicos o síntomas de retirada. En la mayoría de los casos, las complicaciones aparecen inmediatamente o poco tiempo (<24h) después del alumbramiento.

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

### Lactancia:

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

### Fertilidad:

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

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

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

## Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Combinaciones contraindicadas:

IMAOs no selectivos irreversibles:

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

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

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

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

Inhibidor no selectivo reversible de la MAO (linezolido):

El antibiótico linezolido 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, tioridazina y haloperidol. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación.

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

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

## Sobredosificación:

#### Toxicidad:

Los datos clínicos en sobredosis de escitalopram son limitados y en muchos casos están implicadas sobredosis concomitantes de otros fármacos. En la mayoría de los casos no se han observado síntomas o han sido leves. Raramente se han observado casos fatales de sobredosis con escitalopram solo; la mayoría de los casos han implicado sobredosis con medicaciones concomitantes. Se han ingerido dosis entre 400 y 800 mg de

escitalopram solo sin ningún síntoma grave.

#### Síntomas:

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

#### Tratamiento:

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

## Almacenaje:

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

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA**

**NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.**

# CIPRODEX

Antibiótico oftálmico / Corticoide



## Descripción:

CIPRODEX es una asociación de dos principios activos: Ciprofloxacino y Dexametasona para el tratamiento donde se necesita el uso concomitante de un agente antimicrobiano y un fármaco antiinflamatorio.

## Composición:

### CIPRODEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA:

Cada 100 ml de suspensión oftálmica estéril contiene:

Ciprofloxacino 0.3 g

Dexametasona 0.1 g

Excipientes c.s.

Cada ml de suspensión oftálmica estéril contiene:

Ciprofloxacino 3 mg

Dexametasona 1 mg

Excipientes c.s.

### CIPRODEX UNGÜENTO OFTÁLMICO:

Cada 100 g de ungüento oftálmico estéril contiene:

Ciprofloxacino 0.3 g

Dexametasona 0.1 g

Excipientes c.s.p.

Cada gramo de ungüento oftálmico estéril contiene:

Ciprofloxacino 3 mg

Dexametasona 1 mg

Excipientes c.s.p.

## Presentaciones:

CIPRODEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA: Frasco gotario sellado con 5 mL

CIPRODEX UNGÜENTO OFTÁLMICO: Pomo con 3,5 g

## Propiedades Farmacológicas:

Ciprodex es una asociación de dos principios activos: Ciprofloxacino y Dexametasona.

Ciprofloxacino es un antimicrobiano sintético del grupo de las fluoroquinolonas activas contra un amplio espectro de bacterias patógenas oculares Gram positiva y Gram negativo.

Por otra parte Dexametasona es un corticoesteroide capaz de suprimir una variedad de inflamaciones oculares de origen alérgicas, no piógenas y para reducir las cicatrices post cirugía ocular.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Ciprofloxacino actúa inhibiendo la ADN girasa, una enzima que controla el proceso de maduración del cromosoma bacteriano, provocando la muerte de la bacteria. Actúa además contra la formación y replicación de plásmidos y bacterófagos, hecho de gran interés cuando se analiza el modo de acción de las resistencias bacterianas.

Dexametasona por su parte posee propiedades antiinflamatorias que inhiben la acumulación de células inflamatorias, incluyendo macrófagos y leucocitos, en las zonas de inflamación. Los corticoesteroides inhiben el edema, la vasodilatación capilar, la deposición de fibrina, y la migración de leucocitos y fagocitos en la respuesta inflamatoria aguda. También reducen la proliferación capilar, la proliferación de fibroblastos, el depósito de colágeno, y la formación de cicatrices.

Ambos principios activos ejercen sus acciones farmacológicas en forma específica, y sus efectos se suman.

Ciprodex se presenta como una asociación oftálmica para el tratamiento de afecciones oculares donde está presente un componente bacteriano y un proceso inflamatorio.

## MICROBIOLOGÍA

Ciprofloxacino ha demostrado, tanto in vitro como en la experiencia clínica, ser activo contra las siguientes cepas de microorganismos:

Gram-negativos:

*Haemophilus influenzae*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

Gram-positivas:

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus* (grupo viridans)

Ciprofloxacino ha demostrado in vitro ser activo contra la mayoría de las cepas de los siguientes organismos. Sin embargo, la significancia clínica de estos datos es desconocida:

Gram-positivas:

*Enterococcus faecalis* (muchas cepas son sólo moderadamente susceptibles)

*Staphylococcus haemolyticus*

*Staphylococcus hominis*

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus pyogenes*

Gram-negativos

*Acinetobacter calcoaceticus* subsp. *anitratus*

*Aeromonas caviae*

*Aeromonas hydrophila*

*Brucella melitensis*

*Campylobacter coli*

*Campylobacter jejuni*

*Citrobacter diversus*

*Citrobacter freundii*

*Edwardsiella tarda*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus ducreyi*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella oxytoca*

*Legionella pneumophila*

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*

*Morganella morganii*  
*Neisseria gonorrhoeae*  
*Neisseria meningitidis*  
*Pasteurella multocida*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia rettgeri*  
*Providencia stuartii*  
*Salmonella enteritidis*  
*Salmonella typhi*  
*Shigella sonneii*  
*Shigella flexneri*  
*Vibrio cholerae*  
*Vibrio parahaemolyticus*  
*Vibrio vulnificus*  
*Yersinia enterocolitica*

Otros organismos:

*Chlamydia trachomatis* y *Mycobacterium tuberculosis* (moderadamente susceptibles).

La mayoría de las cepas de *Pseudomonas cepacia* y algunas cepas de *Pseudomonas maltophilia* son resistentes a ciprofloxacino; como lo son la mayoría de las bacterias anaeróbicas, incluyendo *Bacteroides fragilis* y *Clostridium difficile*.

La concentración bactericida mínima (CBM) por lo general no excede la concentración inhibitoria mínima (CIM) en más de un factor de 2.

Ciprofloxacino no presentan reacción cruzada con otros agentes antimicrobianos como los antibióticos beta-lactámicos o los aminoglucósidos, por lo tanto, los organismos resistentes a estos medicamentos pueden ser susceptibles al ciprofloxacino.

#### PERFIL FARMACOCINÉTICO

La administración a un paciente en un principio de una gota de ciprofloxacino suspensión oftálmica en cada ojo cada dos horas por dos días, para después instaurar un régimen donde se administra una gota en cada ojo por cuatro horas durante los próximos 5 días. Bajo este régimen la fracción de ciprofloxacino que se absorbió después de la administración tópica reporto una concentración plasmática máxima de ciprofloxacino inferior a 5 ng / mL. La concentración media fue generalmente inferior a 2,5 ng / mL.

#### Indicaciones:

Infecciones oculares causadas por microorganismos susceptibles, que cursan con inflamación: blefaritis, blefaroconjuntivitis y conjuntivitis causadas por gérmenes sensibles.

Profilaxis en cirugía ocular y post operatorio.

#### Posología y Administración:

Vía oftálmica

Dosis usual adultos

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

- CIPRODEX suspensión oftálmica: 1 a 2 gotas de en el (los) ojo(s) afectado(s) cada 4 a 6 horas. Se puede aumentar la dosis a 1 ó 2 gotas cada 2 horas o hasta que se resuelva la infección bacteriana.
- CIPRODEX ungüento oftálmico: La aplicación tópica del ungüento oftálmico se aplica 2 a 4 veces al día en el

(los) ojo(s) afectado(s); o sólo durante las noches.

Se recomienda usar la suspensión oftálmica durante el día y el ungüento en la noche.

## Contraindicaciones:

Contraindicado en casos de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula o a cualquier otra quinolona, en este tipo de pacientes la administración de Ciprodex suspensión oftálmica podría causar una reacción alérgica en el paciente. No administrar a pacientes con hipersensibilidad al benzalconio cloruro. Pacientes con Herpes simplex epitelial, varicela, enfermedades virales de la cornea y conjuntiva, infecciones por hongos y tracoma.

## Carcinogenesis:

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratones y ratas se han completado. Tras la administración diaria por vía oral, por dos años, no evidenciaron pruebas de que ciprofloxacino posea efectos cancerígenos o tumorígenicos.

No han sido realizados estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico o el efecto en la fertilidad de dexametasona uso oftálmico.

## Reacciones Adversas:

Glaucoma con daño al nervio óptico, defectos de agudeza visual y de campo; formación de cataratas, infección ocular secundaria y la perforación del globo ocular puede ocurrir tras la administración de dexametasona.

Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas a la administración de ciprofloxacino son ardor o malestar local. Un precipitado blanco cristalino ha sido reportado en aproximadamente el 16% de los pacientes.

Otras reacciones que ocurren en menos del 10% de los pacientes son la formación de costras en los párpados, formación de cristales o escalas, sensación de cuerpo extraño, picazón, hiperemia conjuntival y alteraciones en el gusto después de la aplicación.

Reacciones que ocurren en menos del 1% de los pacientes incluyen la tinción corneal, queratopatía / queratitis, reacciones alérgicas, edema del párpado, lagrimeo, fotofobia, infiltrados corneales, náuseas y disminución de la visión.

## Precauciones y Advertencias:

Ciprodex debe suspenderse a la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

El uso prolongado de Ciprodex puede provocar hipertensión ocular o glaucoma, con daños al nervio óptico, defectos en la agudeza visual y los campos de visión, y la posterior formación de cataratas subcapsulares.

El uso prolongado de Ciprodex puede suprimir la respuesta inmune y aumentar así el peligro de infecciones oculares secundarias. En enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o la esclerótica, se han descrito perforaciones de estas estructuras, asociado al uso de los corticosteroides tópicos.

En condiciones agudas purulentas del ojo, los corticosteroides pueden enmascarar la infección o aumentar la infección existente. Si se utilizan estos productos durante 10 días o más, la presión intraocular debe ser controlada.

Al igual que con otros preparados antibacterianos, el uso prolongado de ciprofloxacino puede resultar en un sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si se produce una sobreinfección, debe iniciarse el tratamiento adecuado.

En pacientes con úlcera corneal bacteriana, producto del tratamiento puede aparecer un precipitado cristalino de color blanco situado en la porción superficial del defecto corneal. La aparición del precipitado no impide continuar con el tratamiento, tampoco afectan negativamente el curso clínico de la úlcera o el campo visual.

Uso pediátrico. La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso geriátrico: No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre las personas de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

Los lentes de contacto deben retirarse antes de la administración de este medicamento.

Tapar inmediatamente el colirio o ungüento después de su uso y evitar el contacto directo de la punta del gotero o pomo con las estructuras del ojo.

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C.

No se recomienda administrar a niños ni a mujeres embarazadas. Ciprodex debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: No se sabe si el Ciprodex aplicado tópicamente se excreta en la leche humana. Sin embargo, se sabe que el ciprofloxacino y dexametasona por vía oral se excreta en la leche de ratas lactantes. Se debe tener precaución cuando se administra a una madre lactante.

## Interacciones:

No se han realizado estudios específicos con ciprofloxacino y dexametasona oftálmico. Sin embargo, se sabe que la administración sistémica de algunas quinolonas puede causar elevación en las concentraciones plasmáticas de teofilina, interferir en el metabolismo de la cafeína, aumentar el efecto anticoagulante de warfarina y producir la elevación transitoria de la creatinina sérica en los pacientes que estén en tratamiento con ciclosporina.

## Sobredosificación:

Una sobredosis tópica de solución oftálmica Ciprodex puede eliminarse del ojo (s) con agua tibia.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños

Mantener en su envase original

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

Proteger de la luz, calor y humedad

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

No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico

No recomiende este medicamento a otra persona

# CIPRODEX OTICO

Antibiótico ótico / Corticoides



## Descripción:

CIPRODEX OTICO es ciprofloxacino y dexametasona, una asociación de antibiótico y antiinflamatorio ótico

## Composición:

Cada 100 mL se suspensión ótica contiene:  
Ciprofloxacino (como clorhidrato monohidrato) 0.3 g  
Dexametasona 0.1 g  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Frasco gotario de 7,5 mL

## Propiedades Farmacológicas:

Ciprodex es una asociación de dos principios activos: Ciprofloxacino y Dexametasona. Ciprofloxacino es un antimicrobiano sintético, una fluoroquinolona antibacteriana activa contra un amplio espectro de bacterias patógenas Gram positivas y Gram negativas, asociado con dexametasona, un corticosteroide anti-inflamatorio.

CIPRODEX se presenta como una suspensión ótica para el tratamiento de afecciones del oído donde está presente un componente bacteriano y un proceso inflamatorio, es decir en inflamaciones óticas asociadas a proceso infeccioso, donde se necesita el uso concomitante de un agente antimicrobiano y un fármaco antiinflamatorio. Ambos principios activos ejercen sus acciones farmacológicas en forma específica, cuyos efectos se suman para suprimir el cuadro clínico inflamatorio - infeccioso.

Ciprofloxacino es una quinolona fluorada de tipo bactericida, capaz de inhibir la ADN girasa, enzima que controla el proceso de maduración del cromosoma bacteriano. Esta inhibición que también se realiza contra la formación y replicación de plasmidos y bacteriófagos, hecho de gran interés cuando se analiza el modo de acción de las resistencias bacterianas.

Dexametasona es un glucocorticoide que se puede usar para suprimir inflamaciones óticas. Aplicado tópicamente parece ser tan efectivos como los esteroides sistémicos para el tratamiento de muchas inflamaciones del oído.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Ciprofloxacino posee acción bactericida. Al igual que otras fluoroquinolonas, ciprofloxacino inhibe la síntesis del ADN en los organismos susceptibles, inhibiendo las actividades enzimáticas de las topoisomerasas ADN-girasa y topoisomerasa IV, las cuales tienen distintos papeles; esenciales en la replicación del ADN bacteriano. Las fluoroquinolonas inhiben estas enzimas mediante la estabilización de los complejos ADN -ADN-girasa y/o el

complejo ADN-topoismerasa IV. Estos complejos estabilizados bloquean la replicación del ADN y con ello provocan la muerte celular.

Sin embargo, no se ha determinado con total claridad como se sucede la muerte en los organismos sensibles después que se produce la inhibición de la ADN-girasa o la topoisomerasa IV.

Deexametasona posee múltiples acciones por las cuales se producen los efectos antiinflamatorios. La disminución de la inflamación se produce gracias a que dexametasona es capaz de inducir la síntesis de la proteína antiinflamatoria, lipocortin. Esta proteína inhibe la enzima fosfolipasa A2, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y lipoxigenasas.

Dexametasona al unirse a los receptores de glucocorticoides (GR) junto con promover la síntesis de los genes antiinflamatorios (lipocortin, endopeptidasa, inhibidores del activador del plasminógeno), también disminuye la estabilidad de algunas moléculas de ARN mensajero alterando la transcripción de algunos genes que participan en la síntesis de colagenasa, elastasa, activador del plasminógeno, óxido nítrico sintetasa, ciclooxygenasa tipo II, citoquinas y quimioquinas.

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

Tras la administración bilateral de 4 gotas de la solución ótica de ciprofloxacino con dexametasona en pacientes pediátricos con timpanostomía, las concentraciones plasmáticas detectables de ciprofloxacino y dexametasona fueron evidentes a las 6 horas después de la administración.

Las concentraciones promedio de ciprofloxacino después de la administración ótica fueron de  $1.39 \pm 0.880$  ng/mL. Las concentraciones plasmáticas máximas se registraron entre los 0.543 mg/mL y los 3.45 ng/mL, lo que corresponde a aproximadamente al 0.1% de la concentración plasmática máxima observada con una dosis oral de 250 mg.

Las concentraciones promedio de dexametasona después de la administración ótica fueron de  $1.14 \pm 1.54$  ng/mL. Las concentraciones plasmáticas máximas se registraron entre los 0.135 mg/mL y los 5.10 ng/mL, lo que corresponde a aproximadamente al 14% de la concentración plasmática máxima observada con una dosis oral de 0.5 mg.

## Indicaciones:

Ciprodex ótico está indicado en:

Otitis media aguda con timpanostomía debido a infección provocada por microorganismos sensibles a Ciprofloxacino en niños mayores de 6 meses.

Otitis aguda externa debida a la infección provocada por microorganismos sensibles a Ciprofloxacino.

## Posología y Administración:

Vía ótica

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos y niños mayores de 6 meses: Se recomienda instilar 4 gotas de la suspensión en el oído afectado dos veces al día por siete días.

La suspensión debe ser entibiada sosteniendo el frasco en la mano 1-2 minutos, para evitar los vértigos que pueden resultar de la instilación de una solución fría en el canal del oído. El paciente debe permanecer con el oído afectado hacia arriba, esta posición se debe mantener por 30-60 segundos para facilitar la penetración de las gotas en el oído. Repetición, en caso de necesidad, para el oído opuesto.

## Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a ciprofloxacino, a otras quinolonas o a cualquier componente de la fórmula. El uso de este producto está contraindicado en infecciones virales del canal auditivo externo incluyendo infecciones por herpes simple.

## Carcinogenesis:

La evidencia revela que ciprofloxacino no posee potencial carcinogénico o tumorigénico. Los estudios de fertilidad indican que la administración de ciprofloxacino no daña la fertilidad.

No se han realizado estudios a largo plazo evaluando el potencial carcinogénico de dexametasona administrada por vía ótica. Los estudios de dexametasona, administrada sistémicamente, no han demostrado un potencial efecto carcinogénico, sin embargo algunos ensayos muestran un potencial genotóxico. El efecto de dexametasona sobre la fertilidad no se ha estudiado tras la administración ótica.

## Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas con una incidencia mayor al 0.5 % son: malestar en el oído, dolor de oído, precipitado o desechos en el oído, irritabilidad, desórdenes en el gusto, prurito en el oído, infección de oído, congestión ótica, eritema en la zona.

Otros efectos adversos que se reportaron de manera aislada fueron: bloqueo del tubo de timpanostomía, tinnitus, moniliasis oral, mareos, disminución de la audición y desórdenes de la audición.

## Precauciones y Advertencias:

Se debe descontinuar el tratamiento con CIPRODEX a la primera aparición de rash cutáneo o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Se han reportado casos de serias y ocasionalmente fatales, reacciones adversas (anafilácticas), algunas incluso después de la primera dosis, en pacientes en tratamiento con quinolonas administradas de manera sistémica. Las reacciones de hipersensibilidad cuando son serias requieren tratamiento médico de emergencia.

Al igual que con otros preparados antibacterianos, el uso prolongado de ciprofloxacino puede resultar en un sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si se produce una sobreinfección, se debe suspender el tratamiento con CIPRODEX ÓTICO y debe iniciarse el tratamiento adecuado para la sobreinfección.

Si la infección no mejora al cabo de una semana de tratamiento, el paciente debe ser reevaluado. Si la otorrea persiste después del tratamiento con CIPRODEX o si presenta 2 o más episodios de otorrea en seis meses; se recomienda la reevaluación del paciente para poder descartar otras condiciones subyacentes como un tumor, algún cuerpo extraño, etc.

La administración sistemática de quinolonas, incluido ciprofloxacino, a dosis superiores a las que se administran por la vía ótica ha dado lugar a lesiones o erosiones del cartílago en las articulaciones que soportan el peso corporal y otros signos de artropatía en animales inmaduros de varias especies.

Conejillos de indias tratados con ciprodex ótico durante un mes, no mostraron cambios relacionados con la estructura o función de las células ciliadas de la cóclea y no evidenciaron lesiones en la cadena de huesecillos. La administración de CIPRODEX ótico no evidenció muestras de sensibilización dérmica en conejillos de indias, de acuerdo al método de Buehler.

Información para pacientes

Sólo para uso ótico, este producto no es para uso oftálmico.

Antes de aplicar las gotas en el oído, entibie la suspensión tomando la botella entre las manos por uno o dos minutos y agítela antes de instaurar las gotas en los oídos.

Se debe entibiar de la suspensión antes de su uso, para evitar la posibilidad de que la persona experimente mareos, reacción que podría ocurrir si se administra la suspensión fría. El paciente debe estar con el oído afectado hacia arriba para la administración de las gotas, esta posición debe mantenerse después de la administración por unos minutos para permitir la penetración de la gota en el canal auditivo. La dosis y/o procedimiento se puede repetir con el otro oído si así fuese indicado.

Para evitar contaminar la suspensión ótica, el gotario no debe entrar en contacto con los oídos, dedos u otras superficies que puedan contaminar el contenido de la botella.

## Embarazo y Lactancia:

**Embarazo:** No existen estudios controlados donde se administre ciprofloxacino por vía ótica a mujeres embarazadas. Sin embargo estudios en animales donde se administra ciprofloxacino por vía oral se asoció con reacciones adversas en el feto.

Por otra parte los corticosteroides generalmente son teratogénicos en animales de laboratorio cuando son administrados sistémicamente.

Debe tenerse precaución cuando CIPRODEX ótico es administrado a mujeres embarazadas.

**Lactancia:** Ciprofloxacino y dexametasona se excretan por la leche materna después de la administración oral. Si dexametasona se llega a excretar por la leche materna, podría inhibir el crecimiento del niño, interferir con la producción normal de corticosteroides o suscitar otros efectos desfavorables. No se sabe si después de la administración ótica de CIPRODEX habrá suficiente absorción sistémica de dexametasona para que esta llegue a ser detectable en la leche materna. Debido a los posibles riesgos para el lactante se debe tomar una decisión; si descontinuar la lactancia o descontinuar el tratamiento con este medicamento.

## Interacciones:

No se han estudiado interacciones específicas con la administración ótica de CIPRODEX.

## Sobredosificación:

No existe información de sobredosificación por CIPRODEX suspensión ótica, además la sobredosis producto de la ingestión oral accidental de la suspensión ótica es poco probable dada la limitada cantidad de ciprofloxacino que contiene. En caso de ocurrir una sobredosificación o ingesta accidental, se recomienda implementar los cuidados generales para revertir los posibles síntomas.

## Almacenaje:

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

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

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA**

**NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA**

# CIPROVAL

Antibiótico



## Bibliografia:

Ficha técnica producto Ciprofloxacino comprimidos publicado en Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, AEMPS. Julio 2012.

## Descripción:

CIPROVAL contiene ciprofloxacino, un antibiótico con actividad bactericida contra grampositivos y gramnegativos.

## Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Ciprofloxacino Clorhidrato 500 mg

Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Envase con 10 y 20 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Fluoroquinolonas.

### MICROBIOLOGÍA

#### Mecanismo de Acción

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

#### Relación Farmacocinética/Farmacodinamia

La eficacia depende principalmente de la relación entre la concentración máxima en suero (Cmáx) y la concentración mínima inhibitoria (CMI) de ciprofloxacino para un patógeno bacteriano y la relación entre el área bajo la curva (AUC) y la CMI.

#### Mecanismo de Resistencia

La resistencia *in-vitro* frente a ciprofloxacino se adquiere por medio de un proceso por etapas, mediante mutaciones en los lugares diana de la ADN girasa y la topoisomerasa IV. El grado de resistencia cruzada a otras fluoroquinolonas es variable. Puede que las mutaciones únicas no produzcan resistencia clínica, pero por lo general, las mutaciones múltiples sí producen resistencia clínica a todos los principios activos de la clase.

La impermeabilidad y/o la resistencia por un mecanismo de bomba de flujo del principio activo pueden tener un

efecto variable en la sensibilidad a la fluoroquinolonas, que depende de las propiedades fisicoquímicas de cada principio activo dentro de la clase y de la afinidad de los sistemas de transporte por cada principio activo. Todos los mecanismos de resistencia *in-vitro* suelen observarse en las cepas clínicas. Los mecanismos de resistencia que desactivan otros antibióticos, como las barreras de penetración (frecuentes en *Pseudomonas aeruginosa*) y los mecanismos de reflujo pueden afectar la sensibilidad al ciprofloxacin. Se ha notificado una resistencia mediada por plásmidos, codificada por genes qnr (nivel bajo de resistencia).

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

### Absorción:

Tras la administración oral de dosis únicas de 250 mg y 500 mg de ciprofloxacin comprimidos, ciprofloxacin se absorbe rápida y ampliamente, principalmente en el intestino delgado, y las concentraciones séricas máximas se alcanzan en 1-2 horas más tarde.

### Distribución:

La unión de ciprofloxacin a las proteínas es baja (20 al 30%). Ciprofloxacin está presente en el plasma, en gran medida, en una forma no ionizada, y en estado estacionario, tiene un volumen de distribución amplio, de 2 a 3 L/kg de peso corporal.

Ciprofloxacin alcanza concentraciones altas en una variedad de tejidos, en que se alcanzan concentraciones totales superiores a las concentraciones plasmáticas.

### Metabolismo:

Se han notificado concentraciones bajas de cuatro metabolitos. Los metabolitos muestran una actividad antimicrobiana *in-vitro* pero en menor grado que el compuesto original. Se sabe que ciprofloxacin puede ser un inhibidor moderado de las iso-enzimas del CYP 450 1A2.

### Excreción:

Ciprofloxacin se excreta ampliamente y sin modificar por vía renal y, en menor grado, por vía fecal. En sujetos con la función renal normal la semivida de eliminación del suero es de aproximadamente 4 – 7 horas. El aclaramiento renal es de 180 - 300 mL/kg/h y el aclaramiento total corporal es de 480 - 600 mL/kg/h.

Ciprofloxacin se somete tanto a filtración glomerular como a secreción tubular. El aclaramiento no renal de ciprofloxacin se debe principalmente a la secreción transintestinal y al metabolismo. El 1% de la dosis se excreta por vía biliar. Ciprofloxacin está presente en la bilis en concentraciones altas.

Los datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos son limitados.

## Indicaciones:

CIPROVAL 500 mg Comprimidos Recubiertos está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones. Antes de empezar el tratamiento, se debe prestar atención especial a la información disponible sobre la resistencia a ciprofloxacin.

### Adultos:

- Infecciones de las vías respiratorias bajas causadas por bacterias Gram negativas; exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística o en la bronquiectasia, neumonía
- Otitis media supurativa crónica
- Exacerbación aguda de sinusitis crónica, especialmente si ésta es causada por bacterias gram negativas
- Infecciones de las vías urinarias
- Infecciones del tracto genital, uretritis y cervicitis gonocócicas causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, epididimoorquitis incluyendo casos causados por *Neisseria gonorrhoeae*, enfermedad inflamatoria pélvica incluyendo casos causados por *Neisseria gonorrhoeae*
- Infecciones del tracto gastrointestinal (p. ej. diarrea del viajero)
- Infecciones intrabdominales
- Infecciones de la piel y tejidos blandos causadas por bacterias gran negativas
- Otitis maligna externa
- Infecciones de los huesos y de las articulaciones
- Profilaxis de infecciones invasivas causadas por *Neisseria meningitidis*
- Ciprofloxacin puede utilizarse en el tratamiento de pacientes con neutropenia con fiebre que es sospecha de

una infección bacteriana.

#### Niños y Adolescentes:

- Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística causada por Pseudomonas aeruginosa.
  - Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis.
- Ciprofloxacino también puede utilizarse para el tratamiento de infecciones graves en niños y en adolescentes cuando se considere necesario.

El tratamiento debe iniciar lo únicamente un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística y/o de las infecciones graves en niños y adolescentes

CIPROVAL 500 mg comprimidos recubiertos está indicado para:

Niños, adolescentes y adultos:

- Carbunclo por inhalación (profilaxis post-exposición y tratamiento curativo).

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

La posología se determina según la indicación, la gravedad y la localización de la infección, la sensibilidad del microorganismo a ciprofloxacino, la función renal del paciente y al peso en los niños y adolescentes.

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad, y de la evolución clínica y bacteriológica. El tratamiento de las infecciones causadas por algunas bacterias (p.ej. Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter o, Staphylococcus) puede requerir mayores dosis de ciprofloxacino y la administración concomitante de otros agentes antibacterianos.

El tratamiento de algunas infecciones (p.ej. enfermedad inflamatoria pélvica, infecciones intraabdominales, infecciones en pacientes con neutropenia e infecciones de la piel y tejidos blandos) puede requerir la administración concomitante de otros agentes antibacterianos, dependiendo de los patógenos involucrados.

Dosis usual adultos:

Infecciones de las vías respiratorias bajas: 500 mg a 750 mg, dos veces al día por 7 a 14 días.

Infecciones de las vías respiratorias altas: Exacerbación aguda de una sinusitis crónica y Otitis media supurativa crónica: 500 mg a 750 mg, dos veces al día por 7 a 14 días.

Otitis maligna externa: 750 mg dos veces al día por 28 días, hasta 3 meses.

Infecciones de las vías urinarias: Cistitis no complicada: 250 mg a 500 mg, dos veces al día por 3 días. En mujeres pre-menopáusicas, se puede utilizar una dosis única de 500 mg.

Cistitis complicada, pielonefritis no complicada: 500 mg, dos veces al día por 7 días

Pielonefritis complicada: 500 mg a 750 mg, dos veces al día por al menos 10 días; puede continuarse más de 21 días en algunos casos específicos (ej. abscesos).

Prostatitis: 500 mg a 750 mg, dos veces al día por 2 a 4 semanas (aguda), a 4 a 6 semanas (crónica).

Infecciones del tracto genital: Uretritis y cervicitis gonocócicas: 500 mg, como dosis única por 1 día (dosis única).

Epididimorquitis y Enfermedades inflamatorias pélvicas: 500 mg a 750 mg, dos veces al día por al menos 14 días.

Infecciones del tracto gastrointestinal e infecciones intraabdominales: Diarrea causada por patógenos bacterianos, incluyendo Shigella spp., distintas de Shigella dysenteriae de tipo 1 y tratamiento empírico de la diarrea del viajero grave: 500 mg, dos veces al día por 1 día.

Diarrea causada por Shigella dysenteriae de tipo 1: 500 mg, dos veces al día por 5 días.

Diarrea causada por Vibrio cholerae: 500 mg, dos veces al día por 3 días.

Fiebre tifoidea: 500 mg, dos veces al día por 7 días.

Infecciones Intrabdominales causadas por bacterias Gramnegativas: 500 mg a 750 mg, dos veces al día por 5 a 14 días.

Infecciones de la piel y de los tejidos blandos: 500 mg a 750 mg, dos veces al día por 7 a 14 días.

Infecciones de los huesos y de las articulaciones: 500 mg a 750 mg, dos veces al día por un máximo de 3 meses.

Pacientes con neutropenia con fiebre que es sospecha de una infección bacteriana Ciprofloxacino debe co-administrarse con un agente antibacteriano adecuado según las recomendaciones oficiales: 500 mg a 750 mg, dos veces al día, el tratamiento debe continuar durante toda la duración de la neutropenia.

Profilaxis de infecciones invasivas por *Neisseria meningitidis*: 500 mg, una vez al día por 1 día (dosis única). Carbunco por inhalación, profilaxis después de la exposición y tratamiento curativo para las personas que puedan recibir tratamiento oral, cuando sea clínicamente adecuado. La administración del fármaco debe empezar tan pronto se sospeche o confirme la exposición: 500 mg cada 12 horas por 60 días desde la confirmación de la exposición a *Bacillus anthracis*.

#### Niños y adolescentes:

Fibrosis quística: 20 mg/kg de peso corporal dos veces al día, con un máximo de 750 mg por dosis por 10 a 14 días.

Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis: 10 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal dos veces al día, con un máximo de 750 mg por dosis por 10 a 21 días.

Carbunco por inhalación, profilaxis después de la exposición y tratamiento curativo para las personas que puedan recibir tratamiento oral, cuando sea clínicamente adecuado. La administración del fármaco debe empezar tan pronto se sospeche o confirme la exposición: 10 mg/kg de peso corporal a 15 mg/kg de peso corporal, dos veces al día, con un máximo de 500 mg por dosis por 60 días desde la confirmación de la exposición a *Bacillus anthracis*.

Otras infecciones graves: 20 mg/kg de peso corporal dos veces al día, con un máximo de 750 mg por dosis, según el tipo de infección.

#### Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis seleccionada en función de la gravedad de su infección y del aclaramiento de creatinina del paciente.

#### Insuficiencia renal y hepática:

Dosis inicial y de mantenimiento recomendadas para los pacientes con insuficiencia de la función renal:

Aclaramiento de creatinina [(mL/min)/1,73 m <sup>2</sup> ]	Creatinina sérica [μmol/L]	Dosis oral [mg]
> 60	< 124	Ver la posología habitual
30–60	124 a 168	250 – 500 mg c/12 h
< 30	> 169	250 – 500 mg c/24 h
Paciente en hemodiálisis	> 169	250 – 500 mg c/ 24 h (después de la diálisis)
Paciente en diálisis peritoneal	> 169	250 – 500 mg c/ 24 h

En los pacientes con insuficiencia de la función hepática no se precisa un ajuste de la dosis.

No se ha estudiado la dosificación en niños con insuficiencia de la función renal y/o hepática.

#### Forma de administración:

Los comprimidos deben ingerirse enteros sin masticar y con líquido. Pueden tomarse independientemente de las comidas. Si se toman con el estómago vacío, el principio activo se absorbe con mayor rapidez. Los comprimidos de ciprofloxacino no deben tomarse con productos lácteos (por ejemplo, leche o yogur) ni con jugo de frutas enriquecidos en minerales (por ejemplo, jugo de naranja enriquecido en calcio).

En casos graves o si el paciente no puede tomar comprimidos (por ejemplo, pacientes en nutrición entérica), se recomienda comenzar el tratamiento con ciprofloxacino intravenoso, hasta que el cambio a la administración por vía oral sea posible.

## Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, o a otras quinolonas o a cualquiera de los excipientes
- Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina

## Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas al fármaco notificadas con mayor frecuencia son náuseas y diarrea.

A continuación, se listan las reacciones adversas al fármaco derivadas de ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización con Ciprofloxacino (tratamiento por vía oral e intravenosa).

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Náuseas, Diarrea.

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): Sobreinfecciones micóticas, Eosinofilia, Anorexia, Hiperactividad psicomotriz/agitación, Cefalea, Mareos, Trastorno del sueño, Trastornos del gusto, Vómitos, Dolores gastrointestinales y abdominales, Dispepsia, Flatulencia, Aumento de transaminasas, Aumento de bilirrubina, Exantema, Prurito, Urticaria, Dolor musculoesquelético (por ej. Dolor extremo, dolor de espalda, dolor de pecho), Artralgia, Trastorno renal, Astenia, Fiebre, Aumento de fosfatasa alcalina en sangre

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): Colitis asociada a Antibióticos, Leucopenia, Anemia, Neutropenia, Leucocitosis, Trombocitopenia, Reacción alérgica, Edema/angioedema alérgico, Hiperglucemia, Confusión y desorientación, Reacción de ansiedad, Sueños anormales, Depresión, Alucinaciones, Parestesia y disestesia, Hipoestesia, Temblores, Convulsiones, Trastornos visuales, Acúfenos Pérdida/alteración de la audición, Taquicardia, Vasodilatación, Hipotensión, Síncope, Disnea (incluidas afecciones asmáticas), Trastorno hepático, Icterus colestático, Hepatitis, Reacciones de fotosensibilidad, Mialgia, Artritis, Aumento del tono muscular y calambres, Insuficiencia renal, Hematuria, Cristaluria, Nefritis Tubulointersticial, Edema, Sudoración (hiperhidrosis), Aumento de la amilasa.

Muy raras ( $< 1/10.000$ ): Anemia hemolítica, Agranulocitosis, Pancitopenia, Depresión medular, Reacción anafiláctica, Shock anafiláctico, Reacción del tipo enfermedad del suero, Reacciones psicóticas, Migraña, Trastorno de la coordinación, Trastorno de la marcha, Trastornos del nervio olfativo, Hipertensión intracraneal, Distorsiones visuales de colores, Vasculitis, Pancreatitis, Necrosis hepática, Petequias, Eritema multiforme, Eritema nodoso, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, Debilidad muscular, Tendinitis, Rotura de tendones, Exacerbación de los síntomas de miastenia grave.

Frecuencia no conocida: Neuropatía periférica, Arritmia ventricular y torsades de pointes, ECG QT prolongado, Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), Aumento del INR (en pacientes tratados con antagonistas de la Vitamina K)

Pacientes pediátricos

La incidencia de artropatía, mencionada más arriba, se refiere a la información recogida en estudios realizados con adultos. En los niños se ha descrito que la artropatía se produce con frecuencia

## Precauciones y Advertencias:

Infecciones graves e infecciones mixtas con patógenos gran positivos y anaerobios: La monoterapia con ciprofloxacino no es idónea para el tratamiento de infecciones graves o infecciones que puedan estar causadas por patógenos gran positivos o anaerobios. En estas infecciones, ciprofloxacino debe administrarse con otros agentes antibacterianos adecuados.

Infecciones estreptocócicas (incluyendo *Streptococcus pneumoniae*): Ciprofloxacino no se recomienda para el tratamiento de las infecciones estreptocócicas debido a su eficacia insuficiente.

Infecciones del tracto genital: La uretritis gonocócica, cervicitis, epididimoorquitis y las enfermedades inflamatorias pélvicas pueden ser causadas por aislados de *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas. Por consiguiente, es importante chequear la sensibilidad de la *Neisseria gonorrhoeae*.

Para epididimoorquitis y enfermedades inflamatorias pélvicas, ciprofloxacino empírico sólo debe considerarse en combinación con otros agentes antibacterianos apropiados (por ejemplo una cefalosporina) a menos que pueda excluirse *Neisseria gonorrhoeae* resistente a ciprofloxacino. Si tras 3 días de tratamiento no se obtiene una mejoría clínica, debe replantearse el tratamiento.

Infecciones de las vías urinarias: Dada la posible resistencia de *Escherichia coli* a fluoroquinolonas, se recomienda considerar la prevalencia local de dicha resistencia al momento de prescribir.

Se espera que la dosis única de ciprofloxacino se asocie con una menor eficacia comparada con una duración más larga del tratamiento.

**Infecciones intraabdominales:** Los datos sobre eficacia de ciprofloxacino en el tratamiento de las infecciones intraabdominales postquirúrgicas son limitados.

**Diarrea del viajero:** La elección de ciprofloxacino debe tener en cuenta la información sobre la resistencia a ciprofloxacino de los patógenos pertinentes en los países visitados.

**Infecciones de los huesos y las articulaciones:** Ciprofloxacino debe utilizarse concomitantemente con otros agentes antibacterianos, dependiendo de los resultados de la comprobación microbiológica.

**Carbunco por inhalación:** El uso en humanos se basa en los datos de susceptibilidad in-vitro y en los datos de experimentación animal junto con los datos limitados en humanos. Los médicos prescriptores deben consultar los documentos de consenso nacionales y/o internacionales sobre el tratamiento del carbunco.

#### Niños y adolescentes

El empleo de ciprofloxacino en niños y adolescentes debe seguir las recomendaciones oficiales disponibles. El tratamiento con ciprofloxacino deben indicarlo únicamente médicos que tengan experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística/infecciones graves en niños y adolescentes.

Se ha demostrado que ciprofloxacino causa artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. El tratamiento sólo debe iniciarse después de una evaluación minuciosa de la relación beneficio/riesgo, a causa de los posibles efectos adversos relacionados con las articulaciones y/o los tejidos circundantes.

**Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística:** La experiencia en el tratamiento de los niños de 1 a 5 años es limitada.

**Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis:** El tratamiento de las infecciones de las vías urinarias con ciprofloxacino en niños y adolescentes de 1 a 17 años, debe plantearse cuando no puedan usarse otros tratamientos, y debe basarse en los resultados de la comprobación microbiológica.

**Otras infecciones graves y específicas:** El uso de ciprofloxacino para el tratamiento de otras infecciones graves puede estar justificado, tras una evaluación minuciosa de la relación beneficio-riesgo, cuando no puedan emplearse otros tratamientos o después del fracaso del tratamiento convencional y cuando la comprobación microbiológica lo justifique.

El uso de ciprofloxacino para el tratamiento de infecciones graves y específicas distintas a las mencionadas en la indicación no se ha evaluado en ensayos clínicos y la experiencia clínica es limitada. En consecuencia, se aconseja precaución cuando se trate a pacientes con estas infecciones.

#### Hipersensibilidad

Después de la administración de una dosis única pueden producirse reacciones de hipersensibilidad y reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis y reacciones anafilácticas, y pueden poner en peligro la vida del paciente. Si se produce una reacción de este tipo, ciprofloxacino debe interrumpirse e instaurar un tratamiento adecuado.

#### Sistema Musculoesquelético

Por lo general, ciprofloxacino no debe administrarse en pacientes con antecedentes de enfermedad o trastorno tendinoso relacionado con un tratamiento con quinolonas. No obstante, en casos muy raros, después de la comprobación microbiológica del microorganismo causante y de la evaluación de la relación riesgo/beneficio, ciprofloxacino puede recetarse a estos pacientes para el tratamiento de determinadas infecciones graves, en especial en el caso de fracaso del tratamiento estándar o de resistencia bacteriana, cuando los datos microbiológicos puedan justificar el uso de ciprofloxacino.

Durante el tratamiento con ciprofloxacino pueden producirse tendinitis y ruptura de tendones (especialmente del tendón de Aquiles), a veces bilateral, incluso dentro de las primeras 48 horas de tratamiento. La inflamación y la ruptura del tendón pueden producirse hasta varios meses tras la suspensión del tratamiento con ciprofloxacino. El riesgo de tendinopatía puede incrementarse en pacientes de edad avanzada o en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides.

Ante cualquier signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), el tratamiento con

ciprofloxacino debe suspenderse. Se debe tener cuidado en mantener la extremidad afectada en reposo. Ciprofloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con miastenia gravis

#### Fotosensibilidad

Se ha demostrado que ciprofloxacino puede producir reacciones de fotosensibilidad. Se debe aconsejar a los pacientes que toman ciprofloxacino que eviten la exposición prolongada a la luz solar o a la irradiación ultravioleta durante el tratamiento.

#### Sistema nervioso central

Se sabe que ciprofloxacino como otras quinolonas puede desencadenar convulsiones o disminuir el umbral convulsivo. Se han reportado casos de estatus epiléptico. Ciprofloxacino debe usarse con precaución en pacientes con trastornos del sistema nervioso central que puedan estar predisponentes a las convulsiones. Si se producen convulsiones, debe suspenderse el tratamiento con ciprofloxacino.

Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de ciprofloxacino. En casos raros, la depresión o la psicosis puede progresar a pensamientos/ideas suicidas culminando en intento de suicidio o suicidio consumado. En caso de reacciones psiquiátricas debe suspenderse el tratamiento.

En pacientes tratados con ciprofloxacino, se han notificado casos de polineuropatía (basados en síntomas neurológicos como dolor, escozor, trastornos sensitivos o debilidad muscular, solos o asociados). El tratamiento con ciprofloxacino debe suspenderse en los pacientes que presentan síntomas de neuropatía, como dolor, escozor, hormigueos, adormecimiento o debilidad, a fin de evitar la aparición de una afección irreversible.

#### Trastornos cardíacos

Debe tenerse precaución cuando se emplean fluoroquinolonas, incluyendo ciprofloxacino, en pacientes con factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo QT, como por ejemplo:

- síndrome congénito de la prolongación del intervalo QT
- uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos Clase IA y Clase III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos y antipsicóticos)
- desequilibrio electrolítico no corregido (por ejemplo, hipocalémia, hipomagnesemia)
- enfermedades cardíacas (por ejemplo, infarto de miocardio, bradicardia)

Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QT. Por consiguiente, debe tenerse precaución cuando se emplean fluoroquinolonas, incluyendo ciprofloxacino, en este tipo de poblaciones.

#### Sistema gastrointestinal

La incidencia de diarrea grave y persistente durante o después del tratamiento (incluidas varias semanas después del tratamiento) puede indicar una colitis asociada a antibióticos (que puede poner en peligro la vida del paciente), que haga necesario un tratamiento inmediato. En estos casos, el tratamiento con ciprofloxacino debe suspenderse inmediatamente. En esta situación están contraindicados los medicamentos antiperistálticos.

#### Sistema renal y urinario

Se han descrito casos de cristaluria relacionados con el uso de ciprofloxacino. Los pacientes que reciben ciprofloxacino deben estar bien hidratados y debe evitarse el exceso de alcalinidad de la orina.

#### Trastornos de la función renal

Como ciprofloxacino se excreta principalmente inalterado por vía renal, se requiere un ajuste de dosis en pacientes con función renal alterada con el fin de evitar un aumento de reacciones adversas graves debido a una acumulación de ciprofloxacino.

#### Sistema hepatobiliar

Se han descrito casos de necrosis hepática e insuficiencias hepáticas con riesgo de muerte con ciprofloxacino. En caso de cualquier signo o síntoma de hepatopatía (como anorexia, ictericia, coluria, prurito o dolor a la palpación del abdomen), debe interrumpirse el tratamiento.

#### Deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

En pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa se han notificado reacciones hemolíticas con ciprofloxacino. Debe evitarse el uso de ciprofloxacino en estos pacientes a menos que se considere que el beneficio potencial sea mayor que el posible riesgo. En este caso, debe vigilarse la posible aparición de hemólisis.

## Resistencia

Durante o tras el tratamiento con ciprofloxacino se pueden aislar bacterias que muestren resistencia a ciprofloxacino, con o sin signos clínicos de sobreinfección. Puede existir un riesgo especial de seleccionar bacterias resistentes a ciprofloxacino con la extensión de la duración del tratamiento y cuando se tratan infecciones nosocomiales y/o infecciones causadas por especies de *Staphylococcus* y *Pseudomonas*.

## Citocromo P450

Ciprofloxacino inhibe el CYP1A2 y, por lo tanto, puede causar un aumento de la concentración sérica de fármacos que se metabolizan por esta vía, cuando se administran concomitantemente (por ejemplo, teofilina, clozapina, olanzapina, ropirinol, tizanidina, duloxetina). La administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina está contraindicada. Por lo tanto, se debe controlar estrechamente a los pacientes que tomen estos fármacos concomitantemente con ciprofloxacino, para determinar la presencia de signos clínicos de sobredosis, y puede ser necesaria la determinación de las concentraciones séricas (p.ej. teofilina).

## Metotrexato

No se recomienda la administración concomitante de ciprofloxacino y metotrexato.

## Interacción con las pruebas

La actividad in-vitro de ciprofloxacino frente *Mycobacterium tuberculosis* podría dar lugar a falsos negativos en los resultados de los análisis bacteriológicos en muestras de pacientes que estuvieran tomando ciprofloxacino.

## Embarazo y Lactancia:

**Embarazo:** Los datos disponibles sobre la administración de ciprofloxacino a mujeres embarazadas no muestran toxicidad malformativa ni feto-neonatal a causa del ciprofloxacino. En animales juveniles y prenatales expuestos a quinolonas se han observado efectos sobre el cartílago inmaduro. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso del ciprofloxacino durante el embarazo.

**Lactancia:** Ciprofloxacino se excreta por la leche materna. Debido al posible riesgo de lesión articular, no debe emplearse ciprofloxacino durante la lactancia.

## Interacciones:

Efectos de otros productos sobre ciprofloxacino:

**Medicamentos que prolongan el intervalo QT:** Ciprofloxacino, como otras fluoroquinolonas, debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT (p. ej. anti-arrítmicos Clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).

**Formación de complejos por quelación:** La administración simultánea de ciprofloxacino (por vía oral) y fármacos y suplementos minerales que contienen cationes multivalentes (por ejemplo, calcio, magnesio, aluminio, hierro), fijadores del fosfato polimérico (por ejemplo, sevelamer), sucralfato o antiácidos, y fármacos muy tamponados (por ejemplo, comprimidos de didanosina) que contienen magnesio, aluminio o calcio reducen la absorción de ciprofloxacino.

**Alimentos y productos lácteos:** El calcio que forma parte de la dieta, no afecta significativamente a la absorción. Sin embargo, debe evitarse la administración simultánea de productos lácteos o de bebidas enriquecidas en minerales (por ejemplo, leche, yogur, zumo de naranja enriquecido en calcio) con ciprofloxacino, ya que se disminuiría la absorción de ciprofloxacino. En consecuencia, ciprofloxacino debe administrarse 1-2 horas antes o bien al menos 4 horas después de administrar estos preparados.

Esta restricción no es aplicable a los antiácidos de la clase de los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>.

**Probenecid:** Probenecid inhibe la excreción renal de ciprofloxacino. La administración concomitante de probenecid y ciprofloxacino aumenta las concentraciones séricas de ciprofloxacino.

**Metoclopramida:** Metoclopramida acelera la absorción de ciprofloxacino (oral), resultando en un tiempo más corto

para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. No se observó ningún efecto en la biodisponibilidad de ciprofloxacino.

Omeprazol: La administración concomitante de medicamentos conteniendo ciprofloxacino y omeprazol resulta en una ligera reducción de la Cmáx y la AUC de ciprofloxacino.

Efectos de ciprofloxacino sobre otros medicamentos:

Tizanidina: Tizanidina no debe administrarse en combinación con ciprofloxacino.

El aumento de las concentraciones séricas de tizanidina se asocia a la potenciación de un efecto hipotensor y sedante.

Metotrexato: El transporte tubular de metotrexato puede verse inhibido por la administración concomitante de ciprofloxacino, que puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de metotrexato y aumentar el riesgo de reacciones tóxicas asociadas al metotrexato. No se recomienda el uso concomitante

Teofilina: La administración concomitante de ciprofloxacino y teofilina puede causar un incremento indeseable de la concentración sérica de teofilina. Esto puede producir reacciones adversas inducidas por teofilina, que en casos muy raros pueden poner en peligro la vida del paciente o ser mortales. Durante el uso concomitante, debe controlarse la concentración sérica de teofilina y ajustar su dosis según sea necesario.

Otros derivados xantínicos: Con la administración concomitante de ciprofloxacino y cafeína o pentoxifilina (oxipentifilina) se ha notificado un aumento de las concentraciones séricas de los derivados xantínicos.

Fenitoína: La administración simultánea de ciprofloxacino y fenitoína puede causar un aumento o una disminución de los niveles séricos de fenitoína, por lo que se recomienda monitorizar los niveles del fármaco.

Ciclosporina: Se observó un aumento transitorio en la concentración de la creatinina sérica cuando se administraron simultáneamente medicamentos conteniendo ciprofloxacino y ciclosporina. Por consiguiente, es necesario controlar frecuentemente (dos veces por semana) las concentraciones de creatinina sérica en estos pacientes.

Antagonistas de la vitamina K: La administración simultánea de ciprofloxacino con un antagonista de la vitamina K puede aumentar sus efectos anticoagulantes.

Glibenclamida: En casos particulares, la administración concomitante de medicamentos conteniendo ciprofloxacino y glibenclamida puede intensificar la acción de la glibenclamida (hipoglicemia).

Duloxetina: En estudios clínicos, se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima CYP450 tales como la fluvoxamina, pueden resultar en un aumento de la AUC y la Cmáx de duloxetina. Aunque se dispone de datos no clínicos sobre la posible interacción con ciprofloxacino, se pueden esperar efectos similares con la administración concomitante.

Ropinirol: En un ensayo clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima CYP450 1A2, produce un aumento de la Cmáx y de la AUC del ropinirol.

## Sobredosificación:

Los síntomas de sobredosis consisten en: mareos, temblores, cefalea, cansancio, crisis convulsivas, alucinaciones, confusión, molestias abdominales, insuficiencia renal y hepática así como cristaluria y hematuria. Se ha notificado casos de toxicidad renal reversible.

Aparte de las medidas de urgencia habituales, p.ej. vaciado gástrico seguido de carbón activo, se recomienda monitorizar la función renal, incluyendo, si es preciso, el pH y la acidez urinaria, a fin de evitar la cristaluria. Los pacientes deben mantenerse bien hidratados. Antiácidos conteniendo calcio o magnesio pueden reducir teóricamente la absorción de ciprofloxacino en sobredosis.

Sólo se elimina una pequeña cantidad de ciprofloxacino con hemodiálisis o por diálisis peritoneal (< 10%).

En el caso de sobredosis, se debe implementar tratamiento sintomático. Se debe iniciar una monitorización del ECG, debido a la posibilidad de la prolongación del intervalo QT.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

No recomienda este medicamento a otra persona

# CIPROVAL OFTÁLMICO

## Antibiótico oftálmico



## Bibliografia:

Ficha técnica del producto Ciprofloxacino ungüento publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [en línea] [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64904/FT\\_64904.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64904/FT_64904.html) Revisión: 20-04-2021

Ficha técnica del producto Ciprofloxacino solución oftálmica publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [en línea]  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60608/FichaTecnica\\_60608.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60608/FichaTecnica_60608.html) Revisión: 07-05-2021

## Descripción:

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

## Composición:

### CIPROVAL® Solución Oftálmica

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

Cada 100 mL de solución oftálmica contienen:

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

### CIPROVAL® Ungüento Oftálmico

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

Cada 100 g de ungüento contiene:

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

## Presentaciones:

Solución oftálmica: Frasco gotario con 5 mL

Ungüento oftálmico: Pomo con 3,5 g

## Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; Antiinfecciosos; Fluoroquinolonas; Ciprofloxacino.

Código ATC: S01AE03

Mecanismo de acción:

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

Mecanismo de resistencia:

La resistencia a ciprofloxacino precisa la presencia de varias mutaciones simultáneas tanto en la DNA-girasa como en la topoisomerasa IV. Otros mecanismos de resistencia como alteración en la permeabilidad (frecuente en *P.aeruginosa*) y las bombas de expulsión también pueden afectar a la sensibilidad de ciprofloxacino.

Se ha descrito resistencia cruzada entre ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas. Debido al mecanismo de acción de ciprofloxacino no se esperan resistencias cruzadas con el resto de antimicrobianos.

Puntos de corte:

Para la mayoría de los antimicrobianos tópicos no hay datos farmacológicos ni datos que correlacionen el tratamiento con el resultado.

Por esta razón el EUCAST propone que se utilicen los puntos de corte epidemiológicos para indicar la sensibilidad de los antimicrobianos tópicos.

Puntos de corte epidemiológicos (ECOFF ≤ mg/L) fijados por el EUCAST:

*Corynebacterium ND*

*Staphylococcus spp.* 1 mg/L

*Streptococcus pneumoniae* 2 mg/L

*Citrobacter freundii ND* (solo para solución oftálmica)

*Haemophilus influenzae* 0,064 mg/L

*Escherichia coli* 0,064 mg/L

*Klebsiella pneumoniae* 0,125 mg/mL

*Moraxella catarrhalis* 0,125 mg/l

*Morganella morganii* 0,125 mg/L (solo para solución oftálmica)

*Proteus 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 estoma corneal fueron de alrededor de 5,28 mcg/g.

La concentración media en tejido corneal es de 8,82 mcg/g después de 2 gotas cada 4 horas durante 24 horas, y aumenta a 166 mcg/g y 938 mcg/g después de 2 gotas cada 15 minutos durante 4 horas en córneas normales y con abrasión, respectivamente.

Los datos farmacocinéticos de las lágrimas dan un valor de 16 mcg/mL 4 horas después de una gota de ciprofloxacino en voluntarios sanos.

La absorción sistémica de ciprofloxacino tras administración oftálmica es baja. Los niveles plasmáticos de ciprofloxacino después de siete días de dosificación oftálmica programada, comprendían desde cantidades no cuantificables (< 1,25 ng/mL) a 4,7 ng/mL. Concentraciones plasmáticas máximas medicas son inferiores a 2,5 ng/mL tras la administración con la posología para conjuntivitis o con la administración intensiva en úlceras corneales. Las concentraciones plasmáticas promedio de ciprofloxacino son aproximadamente 450 o 1000 veces menores que las observadas tras una dosis oral única de 250 mg o 500 mg de ciprofloxacino, respectivamente. No se dispone de datos farmacocinéticos en relación con su utilización en niños.

#### Datos preclínicos sobre seguridad:

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

## Indicaciones:

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

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

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

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

## **Posología y Administración:**

CIPROVAL® solución oftálmica:

Posología:

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

Abscesos corneales:

CIPROVAL® solución oftálmica debe ser administrado según los siguientes intervalos, incluso durante la noche:

- El primer día, instilar dos gotas en el ojo afectado cada 15 minutos, durante las primeras seis horas, y después dos gotas cada 30 minutos durante el resto del día.
- El segundo día instilar dos gotas en el ojo afectado cada hora.
- Desde el tercer día hasta el 14, instilar dos gotas en el ojo afectado cada 4 horas. En caso necesario, se podrá extender el tratamiento más de 14 días.

Conjuntivitis bacteriana purulenta, úlceras corneales y queratitis:

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

CIPROVAL® ungüento oftálmico:

Adultos y niños a partir de 1 año:

La posología recomendada consiste en aplicar una cantidad de aproximadamente 1 cm de ungüento en el saco conjuntival (o en el margen parpebral en caso de blefaritis) 3 veces al día durante dos días y 2 veces al día durante los siguientes cinco días. La posología puede modificarse a criterio médico.

Uso en niños menores de 1 año:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la pomada oftálmica en niños menores de 1 año.

Uso en pacientes de edad avanzada:

Según los resultados de estudios clínicos realizados, no es necesario ajustar las dosis en pacientes de edad avanzada.

Uso en insuficiencia hepática y renal:

No se han realizado estudios con este medicamento en pacientes con disfunción hepática o renal.

Forma de administración

Vía oftálmica

Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.

Evite colocar cualquier superficie con la punta del pomo o frasco para evitar una posible contaminación del contenido.

## **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes

Hipersensibilidad a las fluoroquinolonas

## **Reacciones Adversas:**

Resumen del perfil de seguridad:

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

Resumen tabulado de las reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

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:

<b>Sistema de Clasificación por Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>
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**

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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 oftálmico:

Se determinó la seguridad y eficacia de ciprofloxacino pomada en 103 niños de entre 1 y 12 años de edad. No se notificaron reacciones adversas graves debidas al medicamento en este grupo de pacientes.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

## Precauciones y Advertencias:

Administrar únicamente por vía oftálmica.

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

##### Queratitis y solución oftálmica:

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

##### Resistencias bacterianas y sobreinfecciones:

La elección de tratar un paciente con solución oftálmica o ungüento oftálmico de ciprofloxacino debe tener en cuenta la idoneidad de utilizar fluoroquinolonas como agente antibacteriano teniendo en cuenta el tipo de infección, y considerando que este antibiótico oftálmico debe utilizarse especialmente para infecciones oculares graves producidas por bacterias, y el riesgo de seleccionar bacterias resistentes a ciprofloxacino.

Cuando se esté utilizando este medicamento, hay que tener en cuenta el riesgo de paso nasofaríngeo que puede contribuir a la aparición y difusión de resistencia bacteriana.

Como ocurre con otras preparaciones antibacterianas, su uso (especialmente en tratamientos prolongados o repetidos) puede llevar a un sobrecrecimiento de cepas bacterianas no sensibles u hongos. Si se produce una sobreinfección, debe instaurarse una terapia apropiada.

##### Hipersensibilidad:

Se debe interrumpir el uso de ciprofloxacino en cuanto aparezca erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica, se han observado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones fueron acompañadas por colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, hormigueo, edema facial o laríngeo, disnea, urticaria y picor. Sólo unos pocos pacientes presentaban historial de reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones de hipersensibilidad agudas graves a ciprofloxacino pueden requerir tratamiento de urgencia.

Debe administrarse oxígeno y despejar las vías respiratorias cuando esté clínicamente indicado.

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

rotura de tendones, especialmente en pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados concomitantemente con corticosteroides. Por lo tanto, se deberá suspender el tratamiento con CIPROVAL® Oftálmico cuando aparezca el primer signo de inflamación de tendones.

Debido al muy bajo nivel de absorción sistémica del ciprofloxacino tras la administración oftálmica no son de esperar artropatías, sin embargo los datos clínicos disponibles en niños son limitados.

Población pediátrica:

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

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

Lentes de contacto:

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

Advertencias sobre excipientes de Ciproval® Oftálmico:

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

#### EFECTO SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

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

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

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

Lactancia:

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

Fertilidad:

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

## Interacciones:

No se ha realizado estudios de interacciones.

Dada la baja concentración sistémica de ciprofloxacino después de su administración oftálmica, es poco probable que se produzcan interacciones medicamentosas.

## **Sobredosificación:**

No se han notificado casos de sobredosis.

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

## **Almacenaje:**

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

Mantener lejos del alcance de los niños

Mantener en el envase original

No use este producto después de la fecha de vencimiento

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

# CIPROVAL ÓTICO

## Antibiótico ótico



## Descripción:

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

## Composición:

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

## Presentaciones:

Frasco gotario de 5 mL

## Propiedades Farmacológicas:

CIPROVAL® ÓTICO (ciprofloxacino solución ótica) contiene clorhidrato de ciprofloxacino, un agente antimicrobiano sintético. Ciprofloxacino, es una fluoroquinolona disponible como la sal clorohidrato monohidrato de 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3- ácido quinolíncarboxílico de ácido. Su fórmula molecular es C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> • HCl • H<sub>2</sub>O, y el peso molecular es 385,82.

### MICROBIOLOGÍA

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

- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas aeruginosa*.

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

### MECANISMO DE ACCIÓN

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

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

### PERFIL FARMACOCINÉTICO

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

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

## Indicaciones:

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

## Posología y Administración:

Dosis: según prescripción médica.

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

## Contraindicaciones:

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

## Carcinogenesis:

Se han realizado ocho pruebas de mutagenicidad *in vitro* con ciprofloxacino y los resultados de estas pruebas se enumeran a continuación:

Salmonella / prueba de microsoma (Negativo)

Ensayo de reparación del ADN en *E. coli* (Negativo)

Ensayo de mutación de Linfoma en ratón (Positivo)

Ensayo sobre la célula HGPRT del hámster chino V79 (Negativo)

Ensayo de transformación celular en el embrión de hamster sirio (Negativo)

Ensayo de mutación Puntual en *Saccharomyces cerevisiae* (Negativo)

Ensayo de entrecruzamiento mitótico y conversión genética en *S. cerevisiae* (Negativo)

Ensayo de reparación del ADN en hepatocitos rata (Positivo)

Dos de las ocho pruebas *in vitro* fueron positivas, pero los resultados de las siguientes tres pruebas *in vivo* dieron resultados negativos:

Ensayo de reparación del ADN en hepatocitos de rata

Ensayo de micronúcleos (ratones)

Prueba dominante letal (ratones).

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

## Reacciones Adversas:

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

## Precauciones y Advertencias:

Sólo para uso ótico

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

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

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

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

Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia de Ciprofloxacin ótico en lactantes menores de un año de edad no

Ha sido establecido. Por lo tanto, el uso de la solución ótica no se recomienda en niños menores de 1 año de edad.

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

Uso en pacientes geriátricos:

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

Información para los pacientes

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

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

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

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

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

## Embarazo y Lactancia:

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

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

## Interacciones:

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

## Sobredosificación:

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

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

## Almacenaje:

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

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

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA**

**NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA**

# CLORANFENICOL

Antibiótico oftálmico



## Descripción:

CLORANFENICOL contiene cloranfenicol, un antibiótico, generalmente bacteriostático activo frente a bacterias gram positivas y gram negativas

## Composición:

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril contiene:  
Cloranfenicol 0,5 g  
Excipiente c.s.

Cada 100 g de ungüento oftálmico estéril contiene:  
Cloranfenicol Levógiro 1,0 g  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Solución oftálmica: Frasco gotario sellado con 10 ml  
Ungüento oftálmico: Pomo con 3,5 g

## Propiedades Farmacológicas:

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA: Antibacteriano

## Indicaciones:

Infecciones superficiales del ojo como: conjuntivitis microbianas agudas, keratitis, infecciones microbianas de las vías lacrimales, blefaritis u otras infecciones causadas por bacterias sensibles.  
Este medicamento exige diagnóstico y supervisión médica.

## Posología y Administración:

Uso: oftálmico  
Dosis: según prescripción médica

Dosis usual:

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

Instilar 1 - 2 gotas de solución oftálmica en el saco conjuntival inferior 4 a 6 veces al día o aplicar 1 cm de ungüento cada 6 horas.

## **Contraindicaciones:**

Su uso está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al cloranfenicol o a alguno de sus excipientes, en el recién nacido, o pacientes con antecedentes de insuficiencia medular.  
No administrar durante el periodo de embarazo y lactancia.

## **Reacciones Adversas:**

En casos aislados se puede producir escozor pasajero. También se pueden presentar reacciones inflamatorias como ardor o picazón. Raramente se han reportado casos de toxicidad hematopoyética (incluyendo anemia aplásica y muerte) con el uso tópico de cloranfenicol. Estos casos se han asociado a una administración de cloranfenicol por periodos prolongados.

## **Precauciones y Advertencias:**

Antes de aplicar este medicamento debe lavarse muy bien las manos.  
Evitar que la punta del envase entre en contacto con el ojo, para prevenir la contaminación.  
Luego de aplicar este medicamento debe mantener los ojos cerrados por 1 a 2 minutos.

## **Interacciones:**

Usted debe consultar con su médico la conveniencia de usar este medicamento, si está utilizando otros, aunque al aplicarlo sobre los ojos el riesgo de interacciones es bajo.

## **Almacenaje:**

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

# DERMOSONA

## Corticoide tópico



## Descripción:

DERMOSONA contiene mometasona, un corticosteroide sintético de uso tópico

## Composición:

Cada gramo de crema contiene:  
Furoato de mometasona: 1 mg (0,1%)  
Excipientes c.s.p.

## Presentaciones:

DERMOSONA crema dérmica: Pomo con 10 y 15 gr

## Propiedades Farmacológicas:

Mometasona es un corticosteroide sintético con actividad antiinflamatoria, con una menor incidencia de efectos adversos que otros corticosteroides.

Tras la aplicación tópica, los corticosteroides disminuyen la inflamación, inhiben la acumulación de macrófagos en las áreas inflamadas y reducen la adhesión leucocitaria al endotelio capilar. Los corticosteroides inhiben la marginación y la posterior migración celular a la zona de la lesión, los corticosteroides también son capaces de invertir la dilatación y el aumento de permeabilidad de los vasos sanguíneos, dando como resultado un menor acceso de las células a los sitios de lesión. Esta acción vasoconstrictora disminuye la extravasación, la hinchazón y el malestar, reduciendo la permeabilidad de la pared capilar y la formación de edema. Los corticoides antagonizan la actividad de histamina, reducen la proliferación de fibroblastos, la deposición del colágeno y la formación de tejido cicatricial.

Las propiedades inmunosupresoras de mometasona disminuyen la respuesta de las reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada. Los corticosteroides, especialmente los corticosteroides fluorados, como mometasona, poseen actividad antimitótica sobre los fibroblastos cutáneos y la epidermis.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Al igual que otros corticosteroides mometasona posee propiedades anti-inflamatorias, anti-pruriginosas y vasoconstrictoras. El mecanismo de acción de los corticosteroides tópicos, en general, no está claro. Sin embargo, se cree que los corticosteroides actúan por la inducción de proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A2, llamadas lipocortinas. Se ha postulado que estas proteínas controlan la biosíntesis de potentes mediadores de la inflamación como las prostaglandinas y leucotrienos, inhibiendo la liberación del ácido araquidónico.

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

El grado de absorción percutánea de los corticosteroides tópicos es determinado por una serie de factores que incluyen el tipo de vehículo usado en la formulación y la integridad de la barrera epidérmica. El uso de apósitos oclusivos podría mejorar notablemente la penetración del medicamento.

Datos en humanos indican que aproximadamente el 0,7% de la dosis de mometasona crema al 0.1%, entra en la circulación sistémica 8 horas después de la aplicación en la piel normal, sin oclusión. La administración sobre la piel inflamada y/o con enfermedades podría aumentar la absorción percutánea de mometasona.

El porcentaje de la droga que se alcanza a absorber y pasa a circulación sistémica probablemente sigue las vías metabólicas de los corticoides administrados por vía oral, IM o IV. Normalmente mometasona se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente por vía renal y en menor medida por las heces.

## Indicaciones:

Alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de las dermatosis corticosensibles, como es el caso de la dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto y psoriasis.

## Posología y Administración:

Vía tópica

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual:

Aplicar una vez al día una fina capa de crema esparcida sobre las áreas afectadas. No usar vendaje oclusivo a menos que su médico lo indique.

## Contraindicaciones:

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

## Carcinogenesis:

Estudios a largo plazo en animales no se han realizado para evaluar el potencial carcinogénico de la crema de mometasona al 0,1%; estudios de carcinogenicidad a largo plazo, se llevaron a cabo con mometasona administrada por inhalación en ratas y ratones.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, mometasona no demostró aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores con dosis de hasta 67 mcg / kg (aproximadamente 1 y 2 veces la máxima dosis intranasal diaria recomendada en los adultos y niños, respectivamente). En un estudio de carcinogenicidad de 19 meses en ratones CD-1, mometasona no demostró aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores con dosis de hasta 160 mcg / kg (aproximadamente 2 veces la máxima dosis intranasal diaria recomendada).

Mometasona aumentó el número de aberraciones cromosómicas en un estudio *in vitro* en células de ovario de hámster chino, pero no aumentó el número de aberraciones cromosómicas en el ensayo, *in vitro* de células de pulmón de hámster chino. Mometasona no fue mutagénico en el test de Ames o en el ensayo de linfoma de ratón. No fue clastogénico en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratón; en el ensayo de aberraciones cromosómicas de médula ósea en ratas y en el ensayo de aberraciones cromosómicas en células germinales masculinas de ratón. Mometasona no indujo la síntesis no programada de ADN *in vivo* en hepatocitos de ratas.

La administración de mometasona no produjo alteraciones de la fertilidad a dosis subcutáneas de hasta 15 mcg / kg (menos que la máxima dosis intranasal diaria recomendada en adultos).

## Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas asociadas al uso de mometasona crema incluyen ardor, prurito y atrofia de la piel. Informes de rosácea asociados con el uso de mometasona también se han recibido. En pacientes pediátricos de 2 a 12 años de edad, los acontecimientos adversos asociados con la administración de mometasona crema fueron escozor, prurito, y furunculosis.

Reacciones adversas reportadas en pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad fueron disminución de los niveles de glucocorticoides, parestesia, foliculitis, moniliasis, infección bacteriana y despigmentación de la piel. Otros signos de atrofia de la piel observados fueron brillo, telangiectasia, pérdida de elasticidad, delgadez cutánea y hematomas.

Reacciones adversas se han comunicado con poca frecuencia tras la administración de corticoides tópicos, pero que pueden presentarse más frecuentemente con el uso de apósitos oclusivos, son: irritación, sequedad, foliculitis, hipertricosis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, reacciones alérgicas dermatitis de contacto, infección secundaria, estrías y miliaria.

## Precauciones y Advertencias:

La absorción sistémica de corticosteroides administrados por vía tópica puede producir supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal con la potencial insuficiencia de glucocorticosteroide después de la retirada del medicamento. Las manifestaciones del síndrome de Cushing, hiperglucemia y glucosuria también se pueden producir en algunos pacientes debido a la absorción sistémica de los corticosteroides durante el tratamiento.

Los pacientes que deben aplicar el corticosteroide tópico sobre una gran superficie o en áreas bajo oclusión; deben ser evaluados periódicamente (mediante exámenes de sangre) para prevenir la supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal.

Para evaluar los efectos de la crema de mometasona sobre el eje hipotálamo-pituitario-adrenal, se realizó la administración de 15 gramos de mometasona en crema, dos veces al día durante 7 días, a pacientes adultos con psoriasis o con dermatitis atópica. La crema se aplica sin oclusión, como mínimo, en el 30% de la superficie corporal. Los resultados mostraron que la droga causó una leve disminución en la secreción de corticoides suprarrenales.

Si se produce la supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, se debe intentar retirar el medicamento, reducir la frecuencia de aplicación, o sustituir con un corticosteroide menos potente. La recuperación de la función del eje hipotálamo-pituitario-adrenal es generalmente rápida tras la interrupción de la administración de los corticosteroides tópicos.

Rara vez se han reportado signos y síntomas de insuficiencia de glucocorticoides que puedan llegar a requerir suplemento de corticosteroides sistémicos.

Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la toxicidad después de la administración tópica.

En caso de irritación, mometasona crema debe suspenderse y una terapia apropiada debe ser instaurada. La dermatitis alérgica de contacto, producto de la administración de algún corticosteroide, generalmente se diagnostica mediante la observación de la incapacidad de sanar de la piel, en lugar de ocurrir una exacerbación del prurito y la irritabilidad, como ocurre en la mayoría de los casos de irritación producto de la administración del resto de los productos farmacéuticos. Esta observación debe ser corroborada con las correspondientes pruebas de parche de diagnóstico.

Si concomitantemente se presentan o desarrollan infecciones a la piel, el tratamiento con un antifúngico o agente antibacteriano adecuado se debe implementar. Si la infección no responde de manera adecuada al tratamiento antibiótico, se deberá suspender el tratamiento con mometasona crema hasta que la infección haya sido controlada.

**Uso pediátrico:** Mometasona en crema puede ser utilizado con precaución en pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad, aunque la seguridad y eficacia de su uso por más de 3 semanas no se ha establecido.

La seguridad y eficacia del uso de la crema de mometasona en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad, no ha quedado suficientemente demostrada, por ende su uso en este grupo no se recomienda.

Mometasona causa supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal en aproximadamente el 16% de los pacientes con edades entre los 6 y 23 meses.

Los pacientes pediátricos poseen un mayor riesgo que los adultos de experimentar supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal y síndrome de Cushing cuando son tratados con corticoides tópicos. También poseen un mayor riesgo de sufrir insuficiencia suprarrenal durante y/o después del tratamiento. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles que los adultos a desarrollar atrofia de la piel (estrías) cuando son tratados con corticoides tópicos.

Mometasona no debe utilizarse para el tratamiento de la dermatitis del pañal.

**Uso geriátrico:** No se observaron diferencias en la seguridad o eficacia del tratamiento con mometasona, comparando pacientes geriátricos contra sujetos jóvenes. La experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes jóvenes. Sin embargo, la mayor sensibilidad de algunas personas mayores no puede descartarse.

#### Información para Pacientes:

Los pacientes que utilizan corticosteroides tópicos deben recibir la siguiente información e instrucciones:

- Este medicamento se debe utilizar según las indicaciones del médico. Es sólo para uso externo. Se debe evitar el contacto con los ojos.
- Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción médica.
- El área de piel tratada no debe ser vendada, cubierta o envuelta, esto con el fin de evitar la oclusión, a menos que así lo indique el médico.
- Los pacientes deben informar a su médico cualquier signo de reacciones adversas locales.
- A los padres de los pacientes pediátricos se les recomienda no utilizar mometasona en crema en el tratamiento de la dermatitis del pañal. Mometasona crema no debe aplicarse en el área del pañal o de los pañales de plástico, estos pueden constituir un vendaje.
- Este medicamento no debe usarse en la cara, axilas o ingle a menos que el médico lo indique.
- Al igual que con otros corticosteroides, la terapia debe interrumpirse una vez alcanzado el control de la condición. Si no se observa mejoría dentro de 2 semanas, el paciente debe ponerse en contacto con el médico.
- Otros productos que contienen corticosteroides no deben ser utilizados junto con mometasona sin consultar con el médico.

## Embarazo y Lactancia:

**Embarazo:** Los corticosteroides han demostrado ser teratogénicos en animales de laboratorio cuando se administran por vía sistémica a dosis relativamente bajas. Algunos corticosteroides han demostrado ser teratogénicos después de aplicación dérmica en animales de laboratorio.

Cuando se administró a ratas, conejos y ratones preñados, mometasona aumento el número de malformaciones fetales. Las dosis que produjeron las malformaciones también disminuyeron el crecimiento del feto, el peso fetal y/o retrasaron la osificación. Mometasona causó distocia y complicaciones relacionadas cuando se administró a ratas durante la parte final del embarazo.

No hay estudios adecuados y bien controlados sobre los posibles efectos teratogénicos de la aplicación tópica de mometasona a mujeres embarazadas. Por lo tanto, los corticosteroides tópicos sólo deben utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

**Lactancia:** Los corticosteroides administrados sistémicamente son excretados en la leche materna y podrían suprimir el crecimiento, interferir con la producción endógena de corticosteroides, o causar otros efectos

adversos. No se sabe si la administración tópica de corticosteroides a mujeres que dan de mamar puede provocar una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra mometasona en crema a mujeres que dan de mamar.

## Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas tras la administración tópica de mometasona.

## Sobredosificación:

La aplicación excesiva de la crema podría favorecer la absorción sistémica de mometasona, produciendo efectos adversos sistémicos (VER Precauciones - Advertencias). Los corticosteroides tópicos puede producir la supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, causando insuficiencia suprarrenal secundaria. En tal caso debe indicarse un tratamiento apropiado. Se debe tratar el desequilibrio electrolítico, si es necesario. En casos de toxicidad crónica se aconseja suspender lentamente el uso de los corticosteroides

## Almacenaje:

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

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

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

# DESPEVAL

## Antihistamínico



## Descripción:

DESPEVAL contiene desloratadina, un antihistamínico de segunda generación

## Composición:

Cada 5 mL de jarabe contiene:  
Desloratadina 2,5 mg  
Excipientes c.s.p.

## Presentaciones:

Jarabe: Envase de 100 mL

## Propiedades Farmacológicas:

Desloratadina es el metabolito activo de loratadina, al igual que esta, desloratadina es un antihistamínico no sedante, ya que no penetra en el sistema nervioso central. A diferencia de loratadina, desloratadina posee un tiempo de vida media más prolongado que loratadina.

Desloratadina ha demostrado poseer propiedades antialérgicas. Estas incluyen la inhibición de la liberación de citoquinas proinflamatorias tales como IL-4, IL-6, IL-8 e IL-13 de las células cebadas/basófilos humanas, así como la inhibición de la expresión de la molécula de adhesión P-selectina en las células endoteliales.

En pacientes con rinitis alérgica, desloratadina es eficaz en el alivio de los síntomas tales como estornudos, rinorrea y picor nasal, así como escozor, lagrimeo, enrojecimiento ocular y picor de paladar. Desloratadina controla eficazmente los síntomas durante 24 horas.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Desloratadina es un antagonista de histamina de acción prolongada, no sedante, con una actividad antagonista selectiva en el receptor H1 periférico.

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

### Absorción:

Las concentraciones plasmáticas de desloratadina se pueden detectar antes de transcurridos 30 minutos de su administración. Desloratadina se absorbe bien alcanzándose la concentración máxima después de aproximadamente 3 horas. El que sea administrado junto con los alimentos no afecta su absorción.

### Distribución:

Desloratadina se une a proteínas plasmáticas en un 82% a 87%. Posee un volumen de distribución en niños después de la administración oral de 686 a 1565 L.

## Metabolismo:

Desloratadina es extensamente metabolizado por el hígado vía hidroxilación, sin embargo todavía no se ha identificado la enzima responsable del metabolismo de la desloratadina, y por lo tanto, no se pueden excluir completamente algunas interacciones con otros medicamentos. In vivo desloratadina no inhibe el CYP3A4 y estudios in vitro han demostrado que el medicamento no inhibe el CYP2D6 y que no es un sustrato ni inhibidor de la P-glicoproteína.

Aproximadamente el 6 % de los adultos y niños entre 2 y 11 años de edad son fenotípicamente metabolizadores pobres de desloratadina y muestran un área bajo la curva superior en comparación al resto de los pacientes. Se ha identificado un metabolito de desloratadina el cual es activo, el 3 hidroxi-desloratadina. Desloratadina posee un tiempo de vida media de 19 a 40 horas.

## Excreción:

La excreción renal de desloratadina corresponde al 40,6%, excretada predominantemente en forma de metabolitos. De total de la dosis, el 46,5% se excreta en las heces, principalmente en forma de metabolitos.

El clearance total en adultos es aproximadamente 150 L / hr, con valores que van desde los 114 hasta los 201 L/h. En niños el clearance total va desde los 31,4 a 64,5 L/h.

## Farmacocinética en poblaciones especiales

### Género

En mujeres tratadas con desloratadina durante 14 días los niveles de concentración plasmática máxima y área bajo la curva aumentaron en un 10% y 3%, respectivamente; en comparación a los pacientes hombres. Estas diferencias no parecen ser clínicamente relevantes, y por ende no se recomienda ajuste de la dosis.

### Efecto de la raza

Tras 14 días de tratamiento con desloratadina, los valores de concentración plasmática máxima y de área bajo la curva fueron superiores en un 18% y 32% respectivamente en los pacientes de raza negra, comparándolos con pacientes caucásicos. Estas diferencias no parecen ser clínicamente relevantes, y por ende no se recomienda ajuste de la dosis.

### Efecto de la edad

En pacientes geriátricos, la administración de múltiples dosis de desloratadina provocó un aumento del 20% en los valores de concentración plasmática máxima y de área bajo la curva, en comparación a los obtenidos en pacientes jóvenes. El clearance parece no verse afectado, al igual que la farmacocinética del metabolito 3-hidroxi-desloratadina. Estas diferencias relacionadas con la edad parecen no poseer importancia clínica y por ende no se recomienda ajuste de dosis en este tipo de pacientes.

### Deterioro de la función hepática:

En pacientes con falla hepática, independiente del grado de daño, el área bajo la curva fue de 2.4 veces la observada en pacientes con función hepática normal. El clearance oral aparente de desloratadina en pacientes con daño hepático leve, moderado o severo fue de 37%, 36% y 28%, respectivamente, respecto al observado en pacientes con función hepática normal. Junto con esto se observó un aumento en el tiempo de vida media, el área bajo la curva y la concentración plasmática máxima. Se recomienda ajuste de dosis en este tipo de pacientes.

### Deterioro de la función renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina 34 – 69 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ), los valores promedios de la concentración plasmática máxima y del área bajo la curva se incrementaron en aproximadamente en 1.2 y 1.9 veces, respectivamente, en comparación a los valores obtenidos en pacientes con función renal normal.

En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina 5 – 29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ) o en aquellos que son dependientes de hemodiálisis; los valores de concentración plasmática máxima y de área bajo la curva se incrementaron en aproximadamente en 1.7 y 2.5 veces, respectivamente, en comparación a los valores obtenidos en pacientes con función renal normal. Mínimos cambios se apreciaron sobre la farmacocinética del metabolito 3-hidroxi-desloratadina. Desloratadina y su metabolito activo son pobremente removidos por hemodiálisis.

Se recomienda ajuste de dosis en este tipo de pacientes.

## Indicaciones:

Alivio de los síntomas asociados a la rinitis alérgica. Alivio de los síntomas de la urticaria tales como el alivio del prurito y disminución del tamaño de ronchas.

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Administrar 1 vez al día con o sin alimentos

Dosis usual adultos y adolescentes (12 años y mayores):

10 mL de jarabe 1 vez al día

Adultos y adolescentes pueden usar cualquier forma farmacéutica

Dosis pediátrica usual:

- |                                |                                 |
|--------------------------------|---------------------------------|
| • Niños de 6 años a 11 años:   | 5 mL de jarabe 1 vez al día     |
| • Niños de 1 año a 5 años:     | 2,5 mL de jarabe una vez al día |
| • Niños de 6 meses a 11 meses: | 2,0 mL de jarabe una vez al día |

## Contraindicaciones:

Contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o a loratadina.

## Carcinogenesis:

Carcinogénesis

El potencial carcinogénico de desloratadina se evaluó mediante el estudio del potencial cancerígeno de loratadina en ratas y en un estudio con desloratadina en ratones.

La administración de loratadina durante 2 años a ratas, en dosis de hasta 25 mg/kg/día (que equivale a 30 veces el área bajo la curva obtenida en humanos con la dosis oral diaria recomendada); produjo una mayor incidencia en la aparición de tumores hepatocelulares (adenomas y carcinomas) en los machos que recibieron 10 mg/kg/día de loratadina y en hembras que recibieron 25 mg/kg/día de loratadina. La importancia clínica de estos resultados durante el uso a largo plazo de desloratadina no se conoce.

La administración de desloratadina durante 2 años en ratones, machos y hembras, en dosis de 16 mg/kg/día y 32 mg/kg/día de desloratadina, respectivamente, no mostraron un aumento significativo en la incidencia de algún tumor. Las dosis administradas de desloratadina en ratones equivalen a 12 y 27 veces, respectivamente, las áreas bajo la curva obtenidas en humanos con la dosis oral diaria recomendada.

Mutagénesis

Los estudios de genotoxicidad con desloratadina, no evidenciaron potencial genotóxico, en el ensayo de mutación inversa (ensayo de mutagenicidad en microsomas bacterianos de *Salmonella* / *E. coli*) o en ensayos de aberraciones cromosómicas (ensayo de clastogenicidad en linfocitos humanos y en el ensayo de micronúcleos en medula ósea de ratón).

Deterioro de la fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad femenina en ratas tras la administración de desloratadina en dosis de hasta 24 mg/kg/día (dosis que equivalen aproximadamente a 130 veces el área bajo la curva obtenido en

humanos con la dosis oral diaria recomendada). En un macho se aprecio disminución de la fertilidad, demostrada por la reducción de la tasa de concepción femenina, disminución en el número y motilidad de la esperma y cambios histopatológicos testiculares; los que se produjeron con dosis de desloratadina oral de 12 mg/kg (dosis que equivale aproximadamente a 45 veces el área bajo la curva obtenido en humanos con la dosis oral diaria recomendada).

Desloratadina no posee efecto sobre la fertilidad en ratas a dosis de 3 mg/kg/día de (dosis que equivalen aproximadamente a 8 veces el área bajo la curva obtenido en humanos con la dosis oral diaria recomendada).

## Reacciones Adversas:

El porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos fue de un 2,4% en comparación a un 2,6% del grupo placebo (muestra: 2834 pacientes). No se han registrado graves efectos adversos tras la administración de desloratadina.

Los eventos adversos que fueron reportados con una incidencia igual o superior al 2% y que fueron más frecuentes con desloratadina que con el placebo, son faringitis, sequedad bucal, mialgia, fatiga, somnolencia, dismenorrea, dolor de cabeza, náuseas, mareos dispesia.

### Efectos adversos en pacientes pediátricos

En los sujetos de 6 a 11 años de edad, no se han observado eventos adversos.

En pacientes de 2 a 5 años de edad, los eventos adversos reportados con una incidencia igual o superior al 2% y que fueron más frecuentes con desloratadina que con el placebo fueron: fiebre, infección del tracto urinario y varicela.

En sujetos de 12 meses a 23 meses de edad, los acontecimientos adversos comunicados con una incidencia igual o superior al 2% y que fueron más frecuentes con desloratadina que con el placebo fueron: fiebre, diarrea, infecciones del tracto respiratorio superior, tos, aumento del apetito, inestabilidad emocional, epistaxis, infecciones parasitarias, faringitis, erupción maculopapular.

En sujetos de 6 meses a 11 meses de edad, los eventos adversos comunicados con una incidencia igual o superior al 2% y que fueron más frecuentes con desloratadina que con el placebo fueron infección de las vías respiratorias superiores, diarrea, fiebre, irritabilidad, tos, somnolencia, bronquitis, otitis media, vómitos, anorexia, faringitis, insomnio, rinorrea, eritema y náuseas.

No se han notificado cambios clínicamente significativos en ninguno de los parámetros electrocardiográficos, incluyendo el intervalo QT.

### Efectos reportados Post-comercialización:

Los siguientes eventos adversos se han notificado espontáneamente durante la comercialización de desloratadina incluyen: taquicardia, palpitaciones, casos raros de reacciones de hipersensibilidad (tales como sarpullido, prurito, urticaria, edema, disnea y anafilaxia), hiperactividad psicomotora, crisis convulsivas, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de la bilirrubina, y muy raramente, hepatitis.

## Precauciones y Advertencias:

Debido a que desloratadina se metaboliza en el hígado, el potencial de toxicidad aumenta en pacientes con disfunción hepática. En este tipo de pacientes se recomienda ajuste de dosis.

El jarabe contiene azúcar y sorbitol, debe administrarse con precaución a pacientes diabéticos.

En los pacientes con deterioro de la función renal; se recomienda ajuste de la dosis.

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

La administración de desloratadina no produjo disminución de la capacidad para conducir en los pacientes. No obstante, se deberá informar a los pacientes que muy raramente, algunas personas experimentan somnolencia, que puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas, después de recibir desloratadina.

## Uso en ancianos

Aunque no hay estudios que puedan determinar si los pacientes geriátricos responden de manera distinta al tratamiento con desloratadina, en comparación a los pacientes jóvenes, la experiencia clínica no ha identificado diferencias entre los pacientes ancianos y los pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis, para un paciente geriátrico debe ser cautelosa, debido a que este tipo de pacientes poseen una mayor probabilidad de poseer alteraciones en la función hepática, renal, cardíaca, poseer enfermedades concomitantes; además de poseer terapias medicamentosas concomitantes.

## Uso pediátrico

El uso de desloratadina en el tratamiento de la rinitis estacional y perenne y en el tratamiento de la urticaria idiopática crónica en pacientes pediátricos a partir de los 6 meses de edad muestra efectos similares a los observados en la población adulta. La seguridad y eficacia de los comprimidos o jarabe de desloratadina no se han demostrado en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad.

## Información para los pacientes

Los pacientes deben ser instruidos de usar este medicamento como lo indica el médico. Los pacientes pueden tomar el jarabe o los comprimidos con o sin las comidas.

Los pacientes deben ser advertidos de no aumentar la dosis o la frecuencia de dosificación, no existe información que demuestre una mayor eficacia de desloratadina administrado a dosis más altas. Aumentar la dosis puede producir somnolencia en los pacientes.

El jarabe contiene azúcar y sorbitol, los pacientes deben de ser advertidos de tener precaución cuando se administra a personas diabéticas.

## Embarazo y Lactancia:

**Embarazo:** Estudios en animales han demostrado que desloratadina no es teratogénica. Sin embargo los estudios en animales si han reportado un aumento en las pérdidas pre-implantación y un descenso del número de implantaciones de los fetos en ratas hembras a las cuales se les administro 24 mg/kg (lo que equivale aproximadamente a 120 veces el área bajo la curva obtenida en humanos tras la administración de la dosis oral diaria recomendada).

Reducción del peso corporal y enlentecimiento del reflejo de enderezamiento se reportaron en crías de animales que recibieron dosis de 9 mg/kg/día o más (equivale aproximadamente a 50 veces el área bajo la curva obtenida en humanos tras la administración de la dosis oral diaria recomendada). Desloratadina no tuvo ningún efecto sobre el desarrollo de las crías tras la administración de dosis orales de 3 mg/kg/día (equivale aproximadamente a 7 veces el área bajo la curva en humanos tras la administración de la dosis oral diaria recomendada).

Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Desloratadina debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

**Lactancia:** Desloratadina se excreta en la leche materna, por lo tanto, debe tomarse una decisión, interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con desloratadina, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre

## Interacciones:

No se han observado interacciones clínicamente relevantes en tras la administración de desloratadina.

## Sobredosificación:

La administración de hasta 45 mg de desloratadina (nueve veces la dosis oral diaria recomendada en adultos), no reportó la aparición de efectos clínicamente relevantes.

Tratamiento general de la sobredosis:

En caso de producirse sobredosis, se deberán considerar las medidas habituales para eliminar el principio activo no absorbido. Se recomienda tratamiento sintomático y de soporte. La desloratadina no se elimina por hemodiálisis; se desconoce si puede ser eliminada por diálisis peritoneal.

## Almacenaje:

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

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

# DUALTEN

Antihipertensivo



## Descripción:

DUALTEN contiene carvedilol, un antihipertensivo betabloqueador adrenérgico no selectivo.

## Composición:

Cada comprimido contiene:

Carvedilol: 6,25; 12,5 ó 25 mg

Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Dualten 6,25 mg: Envase con 30 comprimidos

Dualten 12,5 mg: Envase con 30 comprimidos

Dualten 25 mg: Envase con 30 comprimidos

## Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

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

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

## MECANISMO DE ACCIÓN

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

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

### Absorción:

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

### Distribución:

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

### Metabolismo:

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

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

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

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

### Excreción:

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

## Farmacocinética en poblaciones especiales

### Insuficiencia cardíaca:

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

### Pacientes geriátricos:

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

### Insuficiencia hepática:

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

### Insuficiencia renal:

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

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

## Indicaciones:

Tratamiento de Hipertensión esencial.

Tratamiento de la angina estable.

Tratamiento de la Insuficiencia cardiaca congestiva sintomática.

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:

Los comprimidos se ingieren con una cantidad suficiente de líquido.

Hipertensión esencial:

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

La dosis máxima recomendada de 50 mg administrada una vez al día o en dosis divididas (2 veces al día).

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

Tratamiento prolongado de la angina estable:

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

La dosis máxima recomendada para pacientes de edad avanzada es de 50 mg administrados en dosis divididas (dos veces al día).

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva sintomática

La dosis debe ser determinada individualmente y el paciente debe ser vigilado muy de cerca por el médico durante el período de ajuste a dosis más elevadas.

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

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

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

## Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con:

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

## Carcinogenesis:

### Carcinogénesis

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

### Mutagenesis

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

### Deterioro de la fertilidad

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

## Reacciones Adversas:

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

### Sistema nervioso central:

Frecuentes: cefaleas, mareos, fatiga, astenia

Otras: estado de ánimo deprimido, somnolencia, hipoestesia, vértigo, hipocinesia, parestesias, pensamientos anormales.

### Sistema cardiovascular:

Frecuentes: hipotensión postural, bradicardia, edema.

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

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

#### Sistema respiratorio:

Frecuentes: disnea, tos.

Otras: Asma, obstrucción nasal.

#### Sistema gastrointestinal:

Frecuentes: molestias gastrointestinales con síntomas como náuseas.

Otras: diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, vómitos, melena, periodontitis, aumento de la bilirrubina.

#### Piel y anexos:

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

#### Bioquímica y hematología:

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

#### Otras reacciones:

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

#### Metabólicos:

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

#### Experiencia post-Comercialización

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

## Precauciones y Advertencias:

#### Suspensión del tratamiento

A los pacientes con enfermedad arterial coronaria, que están siendo tratados con carvedilol, se les debe advertir sobre los posibles efectos adversos relacionados con la discontinuación abrupta de este medicamento.

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

#### Bradicardia

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

#### Hipotensión

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

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

#### Insuficiencia Cardíaca / retención de líquidos

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

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

#### Broncoespasmo no alérgico

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

#### Control glucémico en la diabetes tipo 2

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

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

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

#### Enfermedad vascular periférica

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

#### Deterioro de la función renal

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

#### Anestesia y Cirugía Mayor

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

#### Tirotoxicosis

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

#### Feocromocitoma

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

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

#### Angina Prinzmetal

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

#### Riesgo de reacción anafiláctica

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

#### Uso en geriátricos

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

#### Uso pediátrico

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

## Embarazo y Lactancia:

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

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

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

## Interacciones:

#### Medicamentos Antidiabéticos

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

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

sangre.

#### Antiinflamatorios no esteroidales (AINEs)

El uso concomitante de algún AINE y un bloqueador beta-adrenérgico puede dar lugar a un aumento en la presión arterial, interfiriendo con el normal control de la presión arterial.

#### Broncodilatadores

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

#### Agentes hipotensores

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

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

#### Bloqueadores de los canales de calcio

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

#### Agentes Simpaticomiméticos:

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

#### Inductores e inhibidores del metabolismo hepático

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

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

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

#### Amiodarona

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

#### Ciclosporina

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

## Glicósidos Digitálicos

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

## Sobredosificación:

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

Tratamiento general de la sobredosis:

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

Los siguientes fármacos pueden ser administrados:

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

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

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

## Almacenaje:

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

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

# ENALTEN

Antihipertensivo



## Descripción:

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

## Composición:

Cada comprimido contiene:

Enalapril: 5, 10 ó 20 mg

Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Enalten 5 mg: Envase de 30 comprimidos

Enalten 10 mg: Envase de 30 comprimidos

Enalten 20 mg: Envase de 30 comprimidos

## Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## MECANISMO DE ACCIÓN

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

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

### Absorción

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

### Distribución

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

### Metabolismo

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

### Excreción

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

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

### Poblaciones especiales:

#### Insuficiencia renal

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

#### Niños y adolescentes

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

## Indicaciones:

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

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:

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

## Contraindicaciones:

No administrar a pacientes:

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

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

Embarazo.

## Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas comunicadas para enalapril incluyen:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Infrecuentes: anemia.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Infrecuentes: hipoglucemias.

**Trastornos del sistema nervioso y psiquiátrico:**

Frecuentes: cefalea, depresión.

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

Raras: alteraciones del sueño, problemas de sueño.

**Trastornos oculares:**

Muy frecuentes: visión borrosa.

**Trastornos cardíacos y vasculares:**

Muy frecuentes: mareos.

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

Infrecuentes: hipotensión ortostática, palpitaciones.

Raras: fenómeno de Raynaud.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

Muy frecuentes: tos.

Frecuentes: disnea.

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

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

**Trastornos gastrointestinales:**

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, alteración del gusto.

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

Raras: estomatitis/aftas, glositis.

**Trastornos hepatobiliares:**

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

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

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

Infrecuentes: diaforesis, prurito, urticaria, alopecia.

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

**Trastornos renales y urinarios:**

Infrecuentes: disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria.

Raras: oliguria.

**Trastornos del sistema reproductor y de las mamas:**

Infrecuentes: impotencia.

Raras: ginecomastia.

**Trastornos del cuerpo en general:**

Muy frecuentes: astenia.

Frecuentes: fatiga.

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

**Alteraciones de pruebas de laboratorio:**

Frecuentes: hiperpotasemia, aumento en la creatinina sérica.

Infrecuentes: aumento en la urea sanguínea, hiponatremia.

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

## Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

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

## Embarazo y Lactancia:

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

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

## Interacciones:

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio:

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

Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa)

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

Otros fármacos antihipertensivos

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

Litio

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

Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos/Estupefacientes

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

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

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

#### Simpaticomiméticos

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

#### Antidiabéticos

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

#### Alcohol

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

#### Otras interacciones

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

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

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

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

## Sobredosificación:

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

#### Tratamiento general de la sobredosis:

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

## Almacenaje:

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

indicada en el envase.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

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

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

### Absorción

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

### Distribución

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

### Eliminación

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

### Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (NYHA grado III):

Los niveles plasmáticos de Bisoprolol fumarato son más altos y la vida media se prolonga en comparación con voluntarios sanos. La concentración plasmática máxima en estado estacionario es de 64 +/-21 ng / ml a una dosis diaria de 10 mg y la vida media es de 17+/-5 horas.

### Insuficiencia hepática / renal:

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

### Ancianos:

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

## Indicaciones:

Bisoprolol fumarato está indicado en:

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

## Posología y Administración:

Administración: Vía oral

Dosis: según prescripción médica

Dosis usual adultos:

Posología y forma de administración

Vía de administración: Vía oral

Bisoprolol fumarato debe tomarse por la mañana y puede ser tomado con alimentos. Ellos deben tragarse con líquido y no se deben masticar.

El tratamiento con Bisoprolol fumarato es generalmente un tratamiento a largo plazo.

## **Insuficiencia cardiaca crónica estable**

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

Se recomienda que el médico tratante tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

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

### **Fase de ajuste de la dosis**

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con Bisoprolol fumarato requiere una fase de ajuste de dosis.

El tratamiento con Bisoprolol fumarato se debe iniciar con un ajuste gradual de acuerdo a los siguientes pasos:

- 1,25 mg una vez al día durante 1 semana, si se tolera bien aumentar a
- 2,5 mg una vez al día durante una semana más, si se tolera bien aumentar a
- 3,75 mg una vez al día durante una semana más, si se tolera bien aumentar a
- 5 mg una vez al día durante las 4 semanas siguientes, si se tolera bien aumentar a
- 7,5 mg una vez al día durante las 4 semanas siguientes, si se tolera bien aumentar a
- 10 mg una vez al día para el tratamiento de mantenimiento.

La dosis máxima recomendada es de 10 mg una vez al día.

Estrecha monitorización de los signos vitales (frecuencia cardiaca, presión arterial) y síntomas de empeoramiento de insuficiencia cardiaca se recomienda durante la fase de ajuste. Los síntomas pueden existir ya en el primer día después de iniciar la terapia.

### **Tratamiento de modificación**

Si la dosis máxima recomendada no se tolera bien, la reducción gradual de la dosis puede ser considerada.

En caso de empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca, hipotensión, o bradicardia, se recomienda reconsideración de la dosificación de los medicamentos concomitantes.

También puede ser necesario reducir temporalmente la dosis de Bisoprolol fumarato o considerar la descontinuación.

La reintroducción y/o el ajuste de la dosis de Bisoprolol fumarato siempre debe tenerse en cuenta cuando el paciente se estabiliza de nuevo.

Si la descontinuación se considera, se recomienda la disminución gradual de la dosis, ya que la retirada brusca puede conducir a un deterioro agudo de la condición de los pacientes.

### **Insuficiencia renal o hepática:**

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

### **Ancianos:**

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

### **Niños menores de 12 años y adolescentes:**

No existe experiencia pediátrica con Bisoprolol fumarato, por lo tanto su uso no es recomendado para niños.

### **La hipertensión y la angina de pecho**

Adultos: La dosis habitual es de 10 mg una vez al día con una dosis máxima recomendada de 20 mg por día. En los pacientes con cardiopatía isquémica, se recomienda que la retirada del tratamiento debe ser gradual durante 1-2 semanas. En algunos pacientes 5 mg por día puede ser suficiente. En pacientes con un deterioro en etapa final de la función renal (clearance de creatinina < 20 ml/min) o insuficiencia hepática, la dosis no debe exceder los 10 mg de Bisoprolol fumarato una vez al día.

Ancianos: No es necesario ajustar la dosis normalmente, pero 5 mg por día puede ser suficiente en algunos pacientes, como para otros adultos, la dosis puede tener que reducirse en casos de disfunción renal o hepática grave.

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

## Contraindicaciones:

Bisoprolol fumarato está contraindicado en:

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

## Reacciones Adversas:

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia utilizada en adelante:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

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

Raras: síncope

Trastornos oculares

Raras: 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 obstructivas 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 vasospasmos (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 cardiaca

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

No hay experiencia terapéutica del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con Bisoprolol fumarato en pacientes con las siguientes enfermedades y condiciones:

- Diabetes Mellitus insulino dependiente(Tipo I)
- Función renal severamente dañada
- Función hepática severamente dañada
- Cardiomiopatía restrictiva
- Insuficiencia cardíaca congénita
- Enfermedad valvular orgánica hemodinámicamente importante.
- Infarto al miocardio en los últimos 3 meses

En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardíaca

La continua baja de actividad del miocardio con beta-bloqueadores puede, en algunos pacientes, causar

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

#### Brusca interrupción de la terapia

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

#### Enfermedad vascular periférica

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

#### Enfermedad broncoespástica

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

#### Anestesia y cirugía mayor

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

#### Diabetes e hipoglicemia

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

#### Tirotoxicosis

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

#### Falla de la función hepática o renal:

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

#### Reacciones alérgicas:

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

#### Feocromocitoma:

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

#### Uso en ancianos y/o pacientes debilitados

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

fumarato.

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

No es necesario ajuste de la dosis según la edad.

El uso en pacientes con enfermedades concomitantes

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

Uso pediátrico

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

## Embarazo y Lactancia:

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

Bisoprolol fumarato no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Si el tratamiento con Bisoprolol fumarato se considera necesario, el flujo sanguíneo útero-placentario y el crecimiento del feto deben ser monitorizados. En el caso de efectos nocivos en el embarazo o en el feto, tratamientos alternativos deben ser considerados. El recién nacido debe ser estrechamente monitorizado. 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 verapamilo en pacientes en tratamiento con beta-bloqueadores puede provocar una profunda hipotensión y bloqueo auriculoventricular.

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

Antihipertensivos de acción central como la clonidina y otros (por ejemplo, metildopa, moxonodine, rilmenidina): El uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardiaca por una disminución del tono simpático central (reducción de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, vasodilatación).

La interrupción brusca, particularmente si es previa a una discontinuación de un beta-bloqueador, puede incrementar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Combinaciones para ser utilizado con precaución:

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

Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina como felodipino y amlodipino: El uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión y no se puede descartar un aumento en el riesgo de un mayor deterioro de la función de la bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Medicamentos antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona): Efectos sobre el tiempo de conducción auricular puede ser potenciado.

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

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

Insulina y antidiabéticos orales: Intensificación del efecto hipoglicemiante. El bloqueo de los beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Agentes anestésicos: Atenuación de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión

Glucósidos digitálicos: Reducción de la frecuencia cardíaca, aumento del tiempo de conducción aurículo-ventricular.

Medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas: Disminución del efecto hipotensor.

Derivados de la ergotamina: Exacerbación de trastornos circulatorios periféricos.

Medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs): Los AINEs pueden reducir el efecto hipotensor de Bisoprolol fumarato.

Agentes beta-simpaticomiméticos (por ejemplo, isoprenalina, dobutamina): Combinados con Bisoprolol fumarato, pueden reducir el efecto de ambos agentes.

Simpaticomiméticos que activan tanto beta como alfa-adrenérgicos (por ejemplo, noradrenalina, adrenalina): En combinación con Bisoprolol fumarato puede enmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por alfa-adrenérgicos de esos agentes causando aumento de la presión arterial y exacerbar claudicación intermitente (dolor muscular). Estas interacciones son consideradas como más probables con beta-bloqueantes no selectivos. Las dosis más altas de efedrina puede ser necesaria para el tratamiento de reacciones alérgicas.

El uso concomitante con agentes antihipertensivos, así como con otros fármacos con potencial de disminuir la presión arterial (por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Rifampicina: Puede producir ligera reducción de la vida media de Bisoprolol fumarato debido a la inducción de enzimas metabolizadoras hepáticas. Normalmente no es necesario ajustar la dosis.

Moxisylate: Puede causar hipotensión postural severa.

Combinaciones para ser consideradas:

Mefloquina: aumento del riesgo de bradicardia

Inhibidores de la monoaminooxidasa (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 hipoglucemia. Hasta la fecha, unos pocos casos de sobredosis (máximo 2000 mg) con Bisoprolol fumarato han sido reportados. Bradicardia y/o hipotensión fueron observados. Se dieron en algunos casos agentes simpaticomiméticos, y todos los pacientes se recuperaron.

En general, si se produce una sobredosis, el tratamiento con Bisoprolol fumarato debe interrumpirse y el tratamiento sintomático y de soporte deben ser proporcionados.

Datos limitados sugieren que Bisoprolol fumarato no es dializable. Basado en las acciones farmacológicas esperadas y recomendaciones para otros beta-bloqueadores, las siguientes medidas generales se deben considerar cuando esté clínicamente justificado:

#### Bradicardia

Administrar atropina intravenosa. Si la respuesta es inadecuada, isoproterenol o cualquier otro agente con propiedades cronotrópicas positivo pueden ser administradas con cautela. En algunas circunstancias, implantación de marcapasos transvenoso puede ser necesario.

#### Hipotensión

Líquidos intravenosos y vasopresores debe ser administrados. Glucagón por vía intravenosa puede ser útil.

#### Bloqueo cardíaco (segundo o tercer grado)

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados y tratados con infusión de isoproterenol o inserción de marcapasos transvenoso, según corresponda.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva

Iniciar la terapia convencional (digitalis, diuréticos, agentes inotrópicos, vasodilatadores).

#### Broncoespasmo

Administrar tratamiento broncodilatador como isoproterenol y/o aminofilina.

#### Hipoglicemia

Administrar glucosa intravenosa.

## Almacenaje:

Almacenar a no más de 30 °C

# EUROCOR D

Antihipertensivo / Diurético



## Bibliografia:

1. Monografía producto Fumarato de bisoprolol/Hidroclorotiazida publicado por FDA en Marzo 2011.
2. Folleto de información al paciente para Hidroclorotiazida publicado en [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl).

## Descripción:

Eurocor D contiene Bisoprolol e Hidroclorotiazida, un antihipertensivo bloqueador beta 1 adrenérgico selectivo más un diurético.

## Composición:

Cada comprimido recubierto de EUROCOR-D 2,5/6,25 contiene:  
Bisoprolol Fumarato 2,5 mg  
Hidroclorotiazida 6,25 mg  
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de EUROCOR-D 5/6,25 contiene:  
Bisoprolol Fumarato 5 mg  
Hidroclorotiazida 6,25 mg  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Eurocor D 2,5/6,25 x 35 comprimidos recubiertos  
Eurocor D 5/6,25 x 35 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

Eurocor-D (fumarato de bisoprolol e hidroclorotiazida) es un fármaco para el tratamiento de la hipertensión. Combina dos agentes antihipertensivos en una dosis una vez al día: Un agente bloqueador beta-adrenérgico (bisoprolol) con un diurético benzodiáxima (hidroclorotiazida).

Los efectos antihipertensivos de estos agentes son aditivos; HCTZ 6,25 mg aumenta de manera significativa el efecto antihipertensivo de fumarato de bisoprolol. La incidencia de hipopotasemia con el fumarato de bisoprolol y HCTZ 6,25 mg combinación (B/H) es significativamente menor que con HCTZ 25 mg. En los ensayos clínicos, la media de los cambios en la concentración sérica de potasio para los pacientes tratados con fumarato de bisoprolol e hidroclorotiazida 2,5/6,25 mg, 5/6,25 mg o placebo 10/6,25 fue menor de  $\pm 0,1$  mEq/L. La media de los cambios en el potasio sérico en los pacientes tratados con cualquier dosis de bisoprolol en combinación con HCTZ 25 mg varió de -0,1 a -0,3 mEq / L.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Fumarato de bisoprolol es un agente bloqueador adrenoceptor beta1-selectivo (cardioselectivo) sin membrana estabilizadora significativa o actividades intrínsecas simpaticomiméticas en su rango de dosis terapéutica. En dosis más altas ( $\geq 20$  mg) bisoprolol fumarato también inhibe los receptores beta2 adrenérgicos situados en la musculatura bronquial y vascular. Para mantener la selectividad relativa, es importante utilizar la dosis efectiva más baja.

La hidroclorotiazida es un diurético benzodiadiazina. Las tiazidas afectan los mecanismos renales tubulares de reabsorción de electrólitos y aumentan la excreción de sodio y cloruro en aproximadamente cantidades equivalentes. La natriuresis causa una pérdida secundaria de potasio.

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

En voluntarios sanos, tanto fumarato de bisoprolol e hidroclorotiazida se absorben bien después de la administración oral. No se observa cambio en la biodisponibilidad de cualquiera de los dos agentes cuando se administra conjuntamente en un único comprimido. La absorción no se ve afectada si se toma con o sin comida. La media de las concentraciones plasmáticas peak de bisoprolol fumarato es aproximadamente 9,0 ng/ml, 19 ng/ml y 36 ng/ml se producen aproximadamente 3 horas después de la administración de comprimidos de combinación 2,5 mg/6,25 mg, 5 mg/6,25 mg y 10 mg/6,25 mg, respectivamente. La concentración media plasmática máxima de hidroclorotiazida es de 30 ng/ml se producen aproximadamente 2,5 horas después de la administración de la combinación. Las concentraciones de bisoprolol en plasma aumentan proporcional a la dosis, se observaron entre las dosis de 2,5 y 5, así como entre las dosis de 5 y 10 mg.

El T<sub>1/2</sub> de eliminación de bisoprolol tiene rangos de 7 a 15 horas, y la de hidroclorotiazida, rangos de 4 a 10 horas. El porcentaje de la dosis excretada inalterada en la orina es de aproximadamente 55% de bisoprolol y aproximadamente 60% de hidroclorotiazida.

### Fumarato de Bisoprolol

La biodisponibilidad absoluta después de una dosis oral de 10 mg de fumarato de bisoprolol es de aproximadamente 80%. El metabolismo de primer paso de bisoprolol fumarato es de aproximadamente 20%.

El perfil farmacocinético de fumarato de bisoprolol ha sido examinado después de dosis únicas y en el estado estacionario. La unión a proteínas del suero es de aproximadamente 30%. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen dentro de las 2-4 horas de la dosificación con 2,5 a 20 mg, y el rango medio de los valores peak de 9,0 ng/mL en 2,5 mg a 70 ng/ml a 20 mg.

La dosificación una vez al día con bisoprolol fumarato resulta en menos variación inter-individual doble en las concentraciones plasmáticas máximas. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis administrada en el intervalo de 2,5 a 20 mg. La vida media de eliminación plasmática es de 9-12 horas y es ligeramente más larga en pacientes de edad avanzada, en parte debido a la disminución de la función renal.

El estado estacionario se alcanza a los 5 días con una dosis diaria. En poblaciones jóvenes y personas mayores, la acumulación en plasma es baja, el factor de acumulación varía de 1,1 a 1,3, y es lo que se esperaría a partir de la vida media y dosificación una vez al día. Bisoprolol se elimina igualmente por las vías renales y no renales con aproximadamente 50% de la dosis, aparece sin cambios en la orina y el resto en forma de metabolitos inactivos. En los seres humanos, los metabolitos conocidos son lábiles o no tienen actividad farmacológica conocida. Menos del 2% de la dosis se excreta en las heces. Las características farmacocinéticas de los dos enantiómeros son similares. Bisoprolol no se metaboliza por el citocromo P450 D6 II (debrisoxina hidroxilasa).

### Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida se absorbe bien (65% -75%) después de la administración oral. La absorción de hidroclorotiazida se reduce en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Después de dosis orales de 12,5-100 mg, se observan rangos de concentraciones plasmáticas máximas de 70 a 490 ng/ml dentro de 1-5 horas desde la administración. Las concentraciones en plasma están linealmente relacionadas con la dosis administrada. Las concentraciones de hidroclorotiazida son 1,6-1,8 veces más altas en sangre completa que en el plasma. Se ha informado que la unión a las proteínas del plasma de de aproximadamente 40% al 68%.

La vida media de la eliminación plasmática es de 6-15 horas. La hidroclorotiazida es eliminada principalmente por las vías renales. Después de dosis orales de 12,5-100 mg, el 55% -77% de la dosis administrada aparece en

orina y más del 95% de la dosis absorbida se excreta en la orina como fármaco inalterado. En pacientes con enfermedad renal, las concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida aumentan y la vida media de eliminación se prolonga.

## FARMACODINAMIA

### Bisoprolol Fumarato

Los hallazgos en estudios hemodinámicos clínicos con bisoprolol fumarato son similares a los observados con otros beta-bloqueadores. El efecto más destacado es el efecto cronotrópico negativo, dando una reducción de la frecuencia cardíaca en reposo y el ejercicio. Hay una caída en el rendimiento cardíaco en reposo y ejercicio, observándose pocos cambios en el volumen sistólico, y sólo un pequeño aumento en la presión de la aurícula derecha, o presión capilar pulmonar en reposo o durante el ejercicio.

En voluntarios normales, la terapia con bisoprolol fumarato resultó en una reducción de la taquicardia inducida por isoproterenol y ejercicio. El máximo efecto se produjo a las 1-4 horas post-dosis. Generalmente, los efectos persistieron durante 24 horas a dosis de 5 mg o más.

En ensayos clínicos controlados, fumarato de bisoprolol administrado en una dosis única diaria ha demostrado ser un eficaz agente antihipertensivo cuando se usa solo o concomitantemente con diuréticos tiazídicos.

El mecanismo del efecto antihipertensivo de fumarato de bisoprolol no ha sido completamente establecido. Los factores que pueden estar implicados incluyen:

- 1) Disminución del gasto cardíaco
- 2) La inhibición de la liberación de renina por el riñón
- 3) Disminución del flujo simpático tónico de los centros vasomotores en el cerebro

En estudios en animales y humanos se ha demostrado una selectividad Beta1 del fumarato de bisoprolol. No se observaron efectos a dosis terapéuticas sobre la densidad de los receptores beta2-adrenérgicos. Se han realizado estudios de la función pulmonar en voluntarios sanos, asmáticos y pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Las dosis de fumarato de bisoprolol variaron de 5 a 60 mg, atenolol 50 a 200 mg, metoprolol a partir de 100 a 200 mg, y propranolol 40 a 80 mg.

En algunos estudios, se observaron incrementos leves, asintomáticos de resistencia de la vía aérea (AWR) y disminución en volumen espiratorio forzado (FEV1) con dosis de fumarato de bisoprolol 20 mg y superior, similar a los pequeños incrementos en AWR observados con otros agentes beta-bloqueadores cardioselectivos. Los cambios inducidos por beta-bloqueadores con todos los agentes fueron revertidos por terapia broncodilatadora.

Los estudios electrofisiológicos en humanos han demostrado que el fumarato de bisoprolol reduce significativamente el ritmo cardíaco, aumenta el tiempo de recuperación del nódulo sinusal, prolonga los períodos refractarios del nodo AV, y con la estimulación auricular rápida, prolonga la conducción AV.

### Hidroclorotiazida

Los efectos agudos de las tiazidas se cree que resultan de una reducción en el volumen de sangre y gasto cardíaco secundario a un efecto natriurético, aunque también ha sido propuesto un mecanismo vasodilatador directo. Con la administración crónica, el volumen de plasma vuelve a la normalidad, pero la resistencia vascular periférica se reduce.

Las tiazidas no afectan la presión arterial normal. El inicio de la acción se produce dentro de las 2 horas de la administración, el efecto máximo se observa alrededor de 4 horas, y la actividad persiste durante hasta 24 horas.

## Indicaciones:

Eurocor-D (fumarato de bisoprolol e hidroclorotiazida) está indicado en el tratamiento de la hipertensión.

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica

Dosis usual adultos:

Tratamiento inicial: El tratamiento antihipertensivo puede iniciarse con la dosis más baja de Eurocor-D, un comprimido de 2,5/6,25 mg una vez al día. Una titulación posterior (intervalos de 14 días) se puede llevar a cabo con comprimidos de Eurocor-D hasta la dosis máxima recomendada 20/12,5 mg (dos comprimidos 10/6,25 mg) una vez al día, según corresponda.

Terapia de Reemplazo: La combinación puede ser sustituida por los componentes individuales titulados.

Suspensión de la terapia: Si la suspensión de la terapia con Eurocor-D está prevista, debe hacerse gradualmente durante un período de alrededor de 2 semanas. Los pacientes deben ser observados cuidadosamente.

## Contraindicaciones:

Eurocor-D está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca (ver ADVERTENCIAS), shock cardiogénico, bloqueo A-V de 2do y 3er grado, bradicardia sinusal marcada, anuria e hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto o a otros fármacos derivados de la sulfonamida.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina menor o igual a 30 mL/min)

Insuficiencia hepática grave.

Hipokalemia refractaria (niveles bajo de potasio, que no responden al tratamiento)

Hiponatremia severa

Hipercalcemia

Gota

## Carcinogenesis:

Carcinogénesis: No se han llevado a cabo estudios a largo plazo con la combinación de fumarato de bisoprolol/hidroclorotiazida.

Mutagénesis: El potencial mutagénico de la combinación de bisoprolol fumarato/hidroclorotiazida fue evaluado en los estudios de mutagenicidad microbiana (Ames), el punto de mutación cromosómica y ensayos de aberración en células V79 de hámster chino, y la prueba de micronúcleos en ratones. No hubo evidencia de potencial mutagénico en estos estudios in vitro y ensayos in vivo.

Deterioro de la Fertilidad: Los estudios de reproducción en ratas no mostraron ninguna alteración de la fertilidad con la dosis de combinación de bisoprolol fumarato/hidroclorotiazida que contienen hasta 30 mg/kg/día de bisoprolol fumarato en combinación con 75 mg/kg/día de hidroclorotiazida.

## Reacciones Adversas:

Fumarato de Bisoprolol / Hidroclorotiazida:

Fumarato de bisoprolol / HCTZ 6,25 mg es bien tolerado en la mayoría de los pacientes. La mayoría de los efectos adversos (EA) han sido leves y transitorios.

Se han reportado los siguientes eventos adversos con los componentes individuales de Eurocor-D:

Fumarato de Bisoprolol:

En los ensayos clínicos o en la experiencia post-comercialización, se han reportado las siguientes experiencias adversas, aunque en muchos casos no se sabe si hay una causalidad entre bisoprolol y AES, por tanto se

enumeran para alertar al médico de una posible relación.

Inestabilidad, mareo, vértigo, dolor de cabeza, síncope, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, alteraciones del sueño, insomnio, somnolencia, depresión, ansiedad, disminución de la concentración/memoria, bradicardia, palpitaciones y otras alteraciones del ritmo, extremidades frías, hipotensión, hipotensión ortostática, dolor de pecho, insuficiencia cardiaca congestiva, disnea de esfuerzo, dolor gástrico/epigástrico/abdominal, úlcera péptica, gastritis, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca, artralgia, dolor muscular/articulaciones, dolor de espalda/cuello, contracciones/temblores, erupción cutánea, acné, eczema, psoriasis, irritación de la piel, prurito, púrpura, sofocos, sudoración, alopecia, dermatitis, vasculitis cutánea, alteraciones visuales, dolor ocular/presión, lagrimeo anormal, tinnitus, disminución de la audición, dolor de oídos, alteraciones del gusto, fiebre, dolor de garganta, laringoespasmo, dificultad respiratoria, agranulocitosis, trombocitopenia, trombosis mesentérica arterial, colitis.

#### Hidroclorotiazida:

Han sido informadas las siguientes experiencias adversas con hidroclorotiazida (generalmente con dosis de 25 mg o más).

Debilidad, vértigo, parestesias, inquietud, hipotensión ortostática (puede ser potenciada por el alcohol, barbitúricos o narcóticos), anorexia, irritación gástrica, calambres, estreñimiento, ictericia (ictericia colestática intrahepática), pancreatitis, colecistitis, sialoadenitis, boca seca, espasmo muscular, púrpura, fotosensibilidad, erupción cutánea, urticaria vasculitis, necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), fiebre, dificultad respiratoria incluyendo neumonitis y edema pulmonar, reacciones anafilácticas, visión borrosa transitoria, xantopsia, gota, disfunción sexual, insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial, eritema multiforme incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, incluso efectos tóxicos, necrólisis epidérmica.

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

#### Descripción de determinadas reacciones adversas:

##### Cáncer de piel no-melanoma:

Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ ( $\geq$  50000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100000 mg).

## Precauciones y Advertencias:

### Advertencias

#### Insuficiencia Cardiaca:

En general, los beta-bloqueadores deben evitarse en pacientes con insuficiencia congestiva manifiesta. Sin embargo, en algunos pacientes con insuficiencia cardiaca compensada, puede ser necesario utilizar estos agentes. En tales situaciones, deben usarse con cautela.

#### Pacientes Sin Antecedentes de Insuficiencia Cardiaca:

En algunos pacientes, una depresión continua del miocardio con beta-bloqueadores puede precipitar una insuficiencia cardiaca. A los primeros signos o síntomas de insuficiencia cardiaca, la interrupción del fármaco debe ser considerada. En algunos casos, la terapia puede continuar mientras que la insuficiencia cardíaca se trata con otros fármacos.

#### **Interrupción Brusca de la Terapia:**

Se han observado, en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria, exacerbaciones de angina de pecho y, en algunos casos, infarto de miocardio o arritmia ventricular, después de la abrupta suspensión del tratamiento con beta-bloqueadores. Estos pacientes deben, por tanto, ser advertidos acerca de la interrupción o suspensión del tratamiento sin consejo médico. Incluso en pacientes sin enfermedad arterial coronaria, puede ser aconsejable la disminución de la terapia con bisoprolol fumarato e hidroclorotiazida durante aproximadamente 1 semana con el paciente bajo observación cuidadosa. Si aparecen síntomas de abstinencia, la terapia con agentes beta-bloqueadores debe ser reiniciada, al menos temporalmente.

#### **Enfermedad Vascular Periférica:**

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

#### **Enfermedad Bronco-espástica:**

En general, los pacientes con enfermedad pulmonar bronco-espástica no deberían recibir agentes beta-bloqueadores. Debido a la relativa beta1-selectividad de bisoprolol fumarato, Eurocor-D puede ser usado con precaución en pacientes con enfermedades bronco-espásticas que no responden o que no pueden tolerar otro tratamiento antihipertensivo. Como la beta1-selectividad no es absoluta, se debe utilizar la dosis más baja posible de Eurocor-D. Un agonista beta2 (broncodilatador) debe estar disponible.

#### **Anestesia y Cirugía Mayor:**

No debe ser retirada la terapia con beta-bloqueadores antes de una cirugía mayor, sin embargo, el deterioro de la capacidad del corazón para responder a los estímulos adrenérgicos reflejos puede aumentar los riesgos de la anestesia general y procedimientos quirúrgicos. Si el tratamiento con Eurocor-D se debe continuar perioperativamente, se deberá tener particular cuidado al usar agentes anestésicos que depriman la función miocárdica, tales como éter, ciclopropano y tricloroetileno.

#### **Diabetes e Hipoglucemia:**

Los beta-bloqueadores pueden enmascarar algunas de las manifestaciones de hipoglucemia, especialmente la taquicardia. Los beta-bloqueadores no selectivos pueden potenciar la hipoglucemia inducida por la insulina y retrasar la recuperación de los niveles de glucosa en suero. Debido a su selectividad beta1, esto es menos probable con fumarato de bisoprolol.

Sin embargo, los pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o en pacientes diabéticos tratados con insulina o hipoglucemiantes orales, deben ser advertidos acerca de estas posibilidades. Además, una diabetes mellitus latente puede manifestarse en pacientes diabéticos que toman tiazidas pueden necesitar un ajuste de su dosis de insulina. Debido a la muy baja dosis empleada de HCTZ, esto puede ser menos probable con Eurocor-D.

#### **Tirotoxicosis:**

El agente beta-adrenérgico puede enmascarar los signos clínicos de hipertiroidismo, como la taquicardia. La retirada brusca del agente beta-bloqueador puede ser seguida por una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o puede precipitar una crisis tiroidea.

#### **Enfermedad Renal:**

Los efectos acumulativos de las tiazidas pueden aparecer en pacientes con función renal deteriorada. En tales pacientes, las tiazidas pueden precipitar azotemia. En pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 40 ml/min, la vida media en plasma de fumarato de bisoprolol se aumenta hasta tres veces, en comparación con los sujetos sanos. Si la insuficiencia renal progresiva se hace evidente, Eurocor-D debe interrumpirse (véase Farmacocinética y Metabolismo).

#### **Trastornos Hepáticos:**

Eurocor-D se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva. Las tiazidas pueden alterar el balance de líquidos y electrolitos, lo cual puede precipitar un coma hepático. Además, la eliminación de bisoprolol fumarato es significativamente más lenta en los pacientes con cirrosis que en sujetos sanos (véase Farmacocinética y Metabolismo).

#### **Miopía Aguda y Glaucoma Secundario de Ángulo Cerrado:**

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrásica, resultando en una miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas consisten en la aparición aguda de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y por lo general se producen en cuestión de horas a semanas del

inicio del tratamiento.

El glaucoma agudo de ángulo cerrado sin tratamiento puede llevar a la pérdida de la visión: El tratamiento primario es suspender la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Consultar al médico si puede ser necesario considerar un tratamiento quirúrgico si la presión intraocular permanece incontrolada. Factores de riesgos para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de sulfonamida o alergia a la penicilina.

## Precauciones

### General

#### Balance de Electrolitos y Fluidos:

Aunque la probabilidad de desarrollar hipocalémia se reduce con Eurocor-D debido a la muy dosis baja de hidroclorotiazida empleada, se debe realizar la determinación periódica de los electrolitos séricos, y los pacientes deben ser observados para detectar signos de líquido o alteraciones electrolíticas, es decir, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipopotasemia e hipomagnesemia. Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede resultar en hipomagnesemia.

#### Enfermedad Paratiroides:

La excreción de calcio disminuye por tiazidas y en las glándulas paratiroides, con hipercalcemia e hipofosfatemia, se han observado cambios patológicos en algunos pacientes en terapia prolongada con tiazidas.

#### Hiperuricemia:

La hiperuricemia o gota aguda puede ser precipitada en algunos pacientes tratados con diuréticos tiazídicos.

Fumarato de bisoprolol, solo o en combinación con HCTZ, se ha asociado con aumentos en el ácido úrico.

#### Cáncer de piel no-melanoma:

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

## Poblaciones Especiales

### Uso Pediátrico:

La seguridad y eficacia de la combinación de fumarato de bisoprolol e hidroclorotiazida en pacientes pediátricos no han sido establecidas, por lo tanto, su uso no es recomendable en esta población.

### Uso Geriátrico:

En un ensayo clínico, al menos 270 pacientes tratados con bisoprolol fumarato más HCTZ tenían 60 años de edad o más. HCTZ aumentó considerablemente el efecto antihipertensivo de bisoprolol en pacientes ancianos hipertensos. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes. En otra experiencia clínica informada no se identificaron diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, pero la mayor sensibilidad de algunas personas mayores no se puede descartar.

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

En general este medicamento no tiene o tiene un efecto insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

En un estudio en pacientes con enfermedad cardiaca coronaria, el bisoprolol no alteró la capacidad para conducir. Sin embargo, la capacidad para conducir un vehículo o utilizar maquinaria puede verse afectada debido

a la variabilidad individual en la reacción al medicamento. Esto debe considerarse particularmente al inicio del tratamiento y en cambios en el tratamiento, así como en conjunción con alcohol.

## Embarazo y Lactancia:

### Embarazo:

Embarazo- Efectos teratogénicos Categoría C.

No hay estudios adecuados y bien controlados con la combinación de fumarato de bisoprolol e hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. Por tanto, Eurocor-D se debe utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Sin embargo, no se recomienda este medicamento durante el embarazo ya que contiene un diurético tiazídico. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Los diuréticos pueden dar lugar a isquemia fetoplacental con el consiguiente riesgo de hipotrofia fetal. Se sospecha que hidroclorotiazida causa trombocitopenia en el recién nacido.

### Lactancia:

Fumarato de bisoprolol solo o en combinación con HCTZ no se ha estudiado en madres que amamantan.

Las tiazidas se excretan en la leche materna humana. Pequeñas cantidades de fumarato de bisoprolol (<2% de la dosis) se han detectado en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe decidir si interrumpir la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

## Interacciones:

El litio tiene un efecto cardiotóxico y neurotóxico. Este efecto puede intensificarse a través de la hidroclorotiazida ya que puede conducir a una reducción de la excreción del litio.

Eurocor-D puede potenciar la acción de otros agentes antihipertensivos usados concomitantemente. Eurocor-D no se debe combinar con otros beta-bloqueadores. Los pacientes que reciben fármacos que reducen las catecolaminas, tales como reserpina o guanetidina se deben supervisar de cerca debido a la acción de bloqueo beta-adrenérgica adicionada de bisoprolol fumarato puede producir un descenso excesivo de actividad simpática. En pacientes que reciben terapia concomitante con clonidina, si la terapia se interrumpe, se sugiere que Eurocor-D sea interrumpido por varios días antes del retiro de clonidina.

Eurocor-D debe usarse con precaución cuando depresores del miocardio o inhibidores de la conducción AV, tales como determinados antagonistas de calcio (en particular de la clase de fenilalquilamina [verapamilo] y benzotiazepina [diltiazem]), o agentes antiarrítmicos, tales como disopiramida, se utilizan al mismo tiempo.

Tanto los glucósidos digitálicos y betabloqueadores enlentecen la conducción atrioventricular y la velocidad cardiaca decrece. El uso concomitante puede aumentar el riesgo de bradicardia.

Antiinflamatorios No Esteroidales (AINEs): En algunos pacientes, la administración de un agente antiinflamatorio no esteroidal puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos del asa, ahorreadores de potasio y tiazídicos. Por lo tanto, cuando se administren de forma concomitante Eurocor-D y antiinflamatorios no esteroidales, se deberá observar estrictamente al paciente con el fin de determinar si se obtiene el efecto deseado del diurético.

Interacciones con los análisis de laboratorio: Sobre la base de informes de diuréticos tiazídicos, Eurocor-D puede disminuir los niveles séricos de yodo ligado a proteínas sin signos de trastorno tiroideo.

Debido a que contiene un diurético tiazídico, deberá discontinuarse la administración de Eurocor-D antes de realizar determinaciones de la función paratiroidea.

## Sobredosificación:

Existen datos limitados sobre la sobredosis con la combinación fumarato de bisoprolol / hidroclorotiazida. Sin embargo, varios casos de sobredosis con fumarato de bisoprolol se han reportado (máximo: 2000 mg). Se observaron bradicardia y/o hipotensión. En algunos casos, se han administrado agentes simpaticomiméticos y los pacientes mostraron recuperación.

Los signos esperados más frecuentemente observados con la sobredosis de un beta-bloqueador son bradicardia e hipotensión. El letargo es también común, y con sobredosis severas, se ha informado que se producen delirio, coma, convulsiones y paro respiratorio. Puede ocurrir insuficiencia cardíaca congestiva, broncoespasmo e hipoglucemia, sobre todo en pacientes con enfermedades concomitantes.

Con los diuréticos tiazídicos, la intoxicación aguda es rara. La característica más prominente de la sobredosis es la pérdida aguda de líquidos y electrolitos. Los signos y síntomas incluyen cardiovasculares (taquicardia, hipotensión, shock), neuromusculares (debilidad, confusión, mareos, calambres de los músculos de la pantorrilla, parestesia, fatiga, alteración de la conciencia), gastrointestinal (náuseas, vómitos, sed), renales (poliuria, oliguria o anuria [debido a hemoconcentración]), y los hallazgos de laboratorio (hipopotasemia, hiponatremia, hipocloremia, alcalosis, el aumento de BUN [especialmente en pacientes con insuficiencia renal]).

En caso de sospecha de sobredosis con Eurocor-D (fumarato de bisoprolol e hidroclorotiazida), el tratamiento debe interrumpirse y el paciente debe ser observado cuidadosamente. El tratamiento es sintomático y de apoyo, y no hay antídoto específico.

## Almacenaje:

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

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

No repita el tratamiento sin indicación médica

No recomienda este medicamento a otra persona

# EUROFLOXA

## Antibiótico



## Bibliografia:

Ficha técnica de levofloxacino comprimidos publicado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) [en línea] <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Levaquin-Label.pdf> (Revisión 26/08/2021)

Bolivia: Importado y distribuido por Farmaval Bolivia S.R.L., Av. Beni entre 4to y 5to anillo Urb. Canada Dry, C/ María Luisa Castro Nº 28, Santa Cruz – Bolivia. Teléfonos 3115952 – 3413403.

Panamá: EUROFLOXA® 500 y 750 Comprimidos recubiertos: Contiene Lactosa, si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente “exento de sodio”. EUROFLOXA® 500 Comprimidos recubiertos: Contiene colorante Amarillo FD&C N° 6, puede provocar reacciones de tipo alérgico.

República Dominicana: Titular DISFAR S.R.L. Paraguay, por cuenta de Laboratorios Saval S.A.

## Descripción:

Euroflox contiene levofloxacino, un antibiótico de amplio espectro.

## Composición:

Cada comprimido recubierto de Euroflox 500 contiene:  
Levofloxacino (como hemidrato) 500 mg  
Excipientes: c.s.

Cada comprimido recubierto de Euroflox 750 contiene:  
Levofloxacino (como hemihidrato) 750 mg.  
Excipientes: c.s.

## Presentaciones:

EUROFLOXA® Comprimidos Recubiertos 500 mg  
Estuche impreso que contiene blisters con 10 Comprimidos.

EUROFLOXA® Comprimidos Recubiertos 750 mg  
Estuche impreso que contiene blisters con 10 Comprimidos.

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

## Propiedades Farmacológicas:

### Mecanismo de acción:

La levofloxacina es un miembro de la clase de agentes antibacterianos de las fluoroquinolonas.

## Farmacocinética:

La farmacocinética de levofloxacina es lineal y predecible después de dosis únicas o múltiples por vía oral o intravenosa.

Las condiciones de estado estacionario se alcanzan dentro de las 48 horas siguientes a una dosis de 500 mg o 750 mg una vez al día. La media ± DE de las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas alcanzadas después de múltiples regímenes de dosificación oral una vez al día fueron aproximadamente  $5,7 \pm 1,4$  y  $0,5 \pm 0,2$  mcg / mL después de las dosis de 500 mg, y  $8,6 \pm 1,9$  y  $1,1 \pm 0,4$  mcg / mL después de las dosis de 750 mg, respectivamente. La media ± DE de las concentraciones plasmáticas máxima y mínima obtenidas después de dosis múltiples.

Los regímenes intravenosos una vez al día fueron de aproximadamente  $6,4 \pm 0,8$  y  $0,6 \pm 0,2$  mcg / ml después de la dosis de 500 mg. dosis y  $12,1 \pm 4,1$  y  $1,3 \pm 0,71$  mcg / ml después de las dosis de 750 mg, respectivamente.

## Absorción:

Levofloxacino se absorbe rápida y esencialmente por completo después de la administración oral.

Las concentraciones plasmáticas generalmente se alcanzan una o dos horas después de administración oral.

La biodisponibilidad de levofloxacina de una tableta de 500 mg y una tableta de 750 mg son ambos aproximadamente en un 99%, lo que demuestra una absorción oral completa de levofloxacino. Siguiendo una dosis intravenosa única de levofloxacino en voluntarios sanos, la media máxima en plasma fue de  $6,2 \pm 1,0$  mcg / mL después de una dosis de 500 mg infundida durante 60 minutos y  $11,5 \pm 4,0$  mcg / ml después de una dosis de 750 mg infundida durante 90 minutos.

## Administración oral:

La dosis de 500 mg de levofloxacino con alimentos prolonga el tiempo hasta la concentración máxima en aproximadamente 1 hora y disminuye la concentración máxima en aproximadamente un 14% después de la tableta y aproximadamente el 25% después de la administración de la solución oral. Por lo tanto, puede administrarse independientemente de la comida.

El perfil de concentración plasmática de levofloxacino después de la administración intravenosa es similar y comparable en grado de exposición (AUC) a la observada para comprimidos de levofloxacino cuando es igual se administran dosis (mg / mg). Por lo tanto, las vías de administración oral e intravenosa pueden ser considerado intercambiable.

## Distribución:

El volumen medio de distribución de levofloxacino generalmente varía de 74 a 112 L después de una y múltiples dosis de 500 mg o 750 mg, lo que indica una distribución generalizada en los tejidos corporales. La levofloxacina alcanza sus niveles máximos en los tejidos de la piel y en el líquido de las ampollas de sujetos sanos en aproximadamente 3 horas después de la dosificación. La relación entre la biopsia de tejido cutáneo y el AUC plasmático es de aproximadamente 2 y la relación de AUC de líquido en ampollas a plasma es aproximadamente 1 después de múltiples dosis orales una vez al día.

La levofloxacina también penetra bien en los tejidos pulmonares. Las concentraciones de tejido pulmonar fueron generalmente de 2 a 5 veces mayor que las concentraciones plasmáticas y varió de aproximadamente 2,4 a 11,3 mcg / g durante un período de 24 horas después de una dosis oral única de 500 mg.

In vitro, en un rango clínicamente relevante (1 a 10 mcg / ml) de levofloxacino en suero / plasma concentraciones, levofloxacino se une aproximadamente del 24 al 38% a las proteínas séricas en todas las especies estudiadas, según lo determinado por el método de diálisis de equilibrio. Levofloxacino se une principalmente a la albúmina sérica en humanos. La unión de levofloxacina a las proteínas séricas es independiente del fármaco.

## Eliminación

### Metabolismo:

Levofloxacino es estereoquímicamente estable en plasma y orina y no se invierte metabólicamente para su enantiómero, D-ofloxacino. Levofloxacino sufre un metabolismo limitado en humanos y es principalmente excretado como fármaco inalterado en la orina. Después de la administración oral, aproximadamente el 87% de una dosis administrada se recuperó como fármaco inalterado en la orina en 48 horas, mientras que menos del 4% de la dosis se recuperó en las heces en 72 horas. Menos del 5% de lo administrado.

La dosis se recuperó en la orina como los metabolitos desmetil y N-óxido, los únicos metabolitos identificado en humanos. Estos metabolitos tienen poca actividad farmacológica relevante.

## Excreción:

La levofloxacina se excreta en gran parte como fármaco inalterado en la orina.

La semivida de eliminación de levofloxacino varía de aproximadamente 6 a 8 horas después de una dosis única o múltiples dosis de levofloxacina administradas por vía oral o intravenosa.

El aclaramiento y el aclaramiento renal varían de aproximadamente 144 a 226 ml / min y de 96 a 142 ml / min, respectivamente. El aclaramiento renal en exceso de la tasa de filtración glomerular sugiere que la secreción tubular de levofloxacino ocurre además de su filtración glomerular.

La administración concomitante de cimetidina o probenecida como resultado aproximadamente un 24% y un 35% reducción del aclaramiento renal de levofloxacino, respectivamente, lo que indica que la secreción de levofloxacino se produce en el túbulo proximal renal.

#### Poblaciones específicas:

##### Pacientes geriátricos:

No existen diferencias significativas en la farmacocinética de levofloxacino entre jóvenes y ancianos.

El ajuste de la dosis basado solo en la edad no es necesario.

##### Pacientes pediátricos:

La farmacocinética de levofloxacino después de una dosis intravenosa única de 7 mg / kg fue investigado en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 6 meses y los 16 años. Pacientes pediátricos eliminó la levofloxacina más rápido que los pacientes adultos, lo que resultó en exposiciones plasmáticas más bajas que los adultos para una dosis dada de mg / kg. Los análisis farmacocinéticos posteriores predijeron que un régimen de dosificación de 8 mg / kg cada 12 horas (sin exceder 250 mg por dosis) para pacientes pediátricos de 6 meses a 17 años alcanzarían exposiciones plasmáticas en estado estacionario comparables (AUC 0-24 y C max) a los observados en pacientes adultos a los que se les administró 500 mg de levofloxacino una vez cada 24 horas.

Levofloxacino comprimido sólo puede ser administrado a pacientes pediátricos con ántrax por inhalación (post-exposición) o peste que pesen 30 kg o más debido a las limitaciones de la disponibilidad.

##### Sujetos masculinos y femeninos:

No existen diferencias significativas en la farmacocinética de levofloxacino entre hombres y mujeres, cuando se tienen en cuenta las diferencias de los sujetos en el aclaramiento de creatinina.

##### Grupos raciales o étnicos:

El aclaramiento renal y el volumen aparente de distribución no se vieron afectados por la raza de los sujetos.

##### Pacientes con insuficiencia renal:

El aclaramiento de levofloxacino se reduce sustancialmente y la vida media de eliminación plasmática es sustancialmente prolongado en pacientes adultos con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <50 ml / min), lo que requiere un ajuste de la dosis en estos pacientes para evitar la acumulación.

##### Pacientes con insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática. Debido al grado limitado del metabolismo de levofloxacino, no se espera la farmacocinética de levofloxacino verse afectado por insuficiencia hepática.

##### Pacientes con infección bacteriana:

La farmacocinética de levofloxacino en pacientes con enfermedades bacterianas graves adquiridas en la comunidad, las infecciones son comparables a las observadas en sujetos sanos.

## MICROBIOLOGIA

### Mecanismo de acción:

La levofloxacina es el isómero L del racemato, ofloxacina, un agente antimicrobiano quinolónico. La actividad antibacteriana de la ofloxacina reside principalmente en el isómero L. El mecanismo de acción de levofloxacina y otras fluoroquinolonas antimicrobianas implican la inhibición de bacterias topoisomerasa IV y ADN girasa (ambas son topoisomerasas de tipo II), se requieren enzimas para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN.

### Resistencia:

La resistencia a las fluoroquinolonas puede surgir a través de mutaciones en regiones definidas de la ADN girasa o topoisomerasa IV, denominadas regiones determinantes de resistencia a quinolonas (QRDR), o mediante salida alterada.

Las fluoroquinolonas, incluida la levofloxacina, difieren en la estructura química y el modo de acción de aminoglucósidos, macrólidos y antibióticos -lactámicos, incluidas las penicilinas. Fluoroquinolonas, por tanto,

puede ser activo contra bacterias resistentes a estos antimicrobianos.

La resistencia a levofloxacino debido a una mutación espontánea in vitro es una ocurrencia rara (rango: 10-9 a 10-10). Se ha observado resistencia cruzada entre levofloxacino y algunas otras fluoroquinolonas, algunos microorganismos resistentes a otras fluoroquinolonas pueden ser susceptibles a levofloxacino.

#### Actividad antimicrobiana:

Levofloxacino tiene actividad in vitro contra bacterias Gram negativas y Gram positivas. Se ha demostrado que la levofloxacina es activa contra la mayoría de los aislados de las siguientes bacterias tanto en Infecciones in vitro y clínicas.

#### Bacterias aerobias:

Bacterias grampositivas

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* (cepas aisladas sensibles a la meticilina)

*Staphylococcus epidermidis* (cepas aisladas sensibles a la meticilina)

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus pneumoniae* (incluidas las cepas aisladas resistentes a múltiples fármacos [MDRSP])

*Streptococcus pyogenes*

#### Bacterias Gram-negativo:

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Klebsiella pneumoniae*

*Legionella pneumophila*

*Moraxella catarrhalis*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

#### Otros microorganismos:

*Chlamydophila pneumoniae*

*Mycoplasma pneumoniae*

## Indicaciones:

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de adultos ( $\geq 18$  años de edad) con infecciones leves, moderadas y severas causadas por cepas susceptibles de los microorganismos indicados en las condiciones listadas en esta sección.

#### Neumonía nosocomial:

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de la neumonía nosocomial debido a la susceptibilidad a la meticilina del *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Streptococcus pneumoniae*. El tratamiento complementario debe utilizarse como es indicado clínicamente. Cuando la *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno documentado o presuntivo, la combinación del tratamiento con un -lactámico antipseudomónico es recomendado.

#### Neumonía adquirida en la comunidad: régimen de tratamiento de 7-14 días:

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria debido a la susceptibilidad a la meticilina del *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (incluido el multirresistente *Streptococcus pneumoniae* [MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, o *Mycoplasma pneumoniae*.

Las cepas del MDRSP son cepas resistentes a dos o más de los siguientes antibacterianos: penicilina (MIC  $\geq 2$  mcg/mL), cefalosporinas de segunda generación, por ejemplo, cefuroxima, macrólidos, tetraciclinas y sulfametoazol(trimetoprima. (Ver Posología y administración).

Neumonía adquirida en la comunidad: régimen de tratamiento de 5 días:

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de neumonía extrahospitalaria debido al *Streptococcus pneumoniae* (excluyendo las cepas multirresistentes [MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenza*, *Mycoplasma pneumoniae*, o *Chlamydia pneumoniae*. Ver dosaje y administración. ( Posología y administración).

Infecciones complicadas de la piel y subcutáneas:

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y subcutáneas debido a la susceptibilidad a la meticilina del *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, o *Proteus mirabilis*.

Infecciones no complicadas de la piel y subcutáneas:

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de infecciones no complicadas de la piel y subcutáneas (leve a moderada), incluyendo abscesos, celulitis, forúnculos, impétigo, pioderma, infecciones de heridas, debido a la susceptibilidad a la meticilina del *Staphylococcus aureus*, o *Streptococcus pyogenes*.

Prostatitis bacteriana crónica:

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica debido a la *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, o la susceptibilidad a la meticilina del *Staphylococcus epidermidis*.

Ántrax por inhalación (posterior a la exposición):

La LEVOFLOXACINO está indicado en el carbunclo por inhalación (post-exposición) para reducir la incidencia o progresión de la enfermedad seguido de la exposición por aerosol del *Bacillus anthracis*. La eficacia de la LEVOFLOXACINO se basa en las concentraciones plasmáticas alcanzadas en seres humanos, un criterio indirecto probablemente razonable para predecir el beneficio clínico. LEVOFLOXACINO no ha sido probado en seres humanos como profilaxis post- exposición del carbunclo por inhalación. La seguridad de LEVOFLOXACINO en adultos por períodos de tratamiento superior a los 28 días o en pacientes pediátricos por períodos del tratamiento superior a los 14 días no han sido estudiados. El tratamiento prolongado de la LEVOFLOXACINO debe ser solamente usado cuando el beneficio es superior al riesgo (Ver Posología y administración).

Peste:

LEVOFLOXACINO está indicada para el tratamiento de la peste, incluyendo la peste neumónica y septicémica, debido a la *Yersinia pestis* (*Y. pestis*) y la profilaxis de la peste en adultos y pacientes pediátricos de 6 meses de edad y mayores. Los estudios de eficacia de la LEVOFLOXACINO no podrían ser realizados en humanos con peste por razones éticas y de factibilidad. Por lo tanto, la aprobación de esta indicación se basó en un estudio de eficacia realizado en animales (Ver Posología y administración).

Infecciones complicadas del tracto urinario: régimen de tratamiento 5 días:

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario (leve a moderado) debido a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, o *Proteus mirabilis*.

Infecciones complicadas del tracto urinario: régimen de tratamiento 10 días:

LEVOFLOXACINO está indicada para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario (leve a moderado) debido a *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, o *Pseudomonas aeruginosa*.

Pielonefritis aguda: régimen de tratamiento de 5 o 10 días:

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de la pielonefritis aguda causada por *Escherichia coli*, incluyendo casos con bacteremia concurrente.

Infecciones no complicadas del tracto urinario:

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de infecciones no complicadas del tracto urinario (leve a moderado) debido a la *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, o *Staphylococcus saprophyticus*.

Debido a que las fluoroquinolonas, incluyendo LEVOFLOXACINO, han sido asociados con reacciones adversas graves (Ver Advertencias y Precauciones) y para algunos pacientes con infecciones no complicadas del tracto urinario es autolimitante, se reserva la LEVOFLOXACINO para el tratamiento de infecciones no complicadas del tracto urinario en pacientes quienes no tienen opciones de tratamiento alternativo.

Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica:

LEVOFLOXACINO está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la exacerbación bacteriana aguda

de la bronquitis crónica (ABECB) debido a la susceptibilidad a la meticilina del *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, o *Moraxella catarrhalis*.

Debido a que las fluoroquinolonas, incluyendo LEVOFLOXACINO, han sido asociados con reacciones adversas graves (Ver Advertencias y Precauciones) y para algunos pacientes ABECB es limitante, se reserva LEVOFLOXACINO para el tratamiento de la ABECB en pacientes quienes no tienen opciones de tratamiento alternativo.

Sinusitis bacteriana aguda: regímenes de tratamiento 5 días y 10-14 días

LEVOFLOXACINO está indicado para el tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda (ABS) debido al *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Moraxella catarrhalis*.

Debido a que las fluoroquinolonas, incluyendo LEVOFLOXACINO, han sido asociados con reacciones adversas graves (Ver Advertencias y Precauciones) y para algunos pacientes con ABS es autolimitante, se reserva la LEVOFLOXACINO para el tratamiento de la ABS en pacientes quienes no tienen opciones de tratamiento alternativo.

Uso:

Para reducir el desarrollo de bacterias multirresistentes y mantener la eficacia de LEVOFLOXACINO y otros medicamentos antibacterianos, LEVOFLOXACINO debe ser usada solo para tratar o prevenir infecciones que son probadas o fuertemente sospechosas de ser causadas por bacterias susceptibles.

Cuando el cultivo y la información de sensibilidad están disponibles, deben ser consideradas en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de estos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Cultivos y pruebas de sensibilidad:

Apropiados cultivos y pruebas de susceptibilidad deben ser realizados antes del tratamiento en el orden de aislar e identificar organismos causantes de la infección y determinar su susceptibilidad para el levofloxacin Ver Microbiología. La terapia con LEVOFLOXACINO puede ser iniciada antes de que los resultados de estas pruebas se conozcan; una vez que los resultados llegan a ser disponibles, una terapia apropiada debería ser seleccionada.

Como con otros medicamentos en esta clase, algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* pueden desarrollar resistencia con bastante rapidez durante el tratamiento con LEVOFLOXACINO. Por lo que el cultivo y las pruebas de susceptibilidad realizadas periódicamente durante el tratamiento proporcionará información acerca de la continua susceptibilidad de los patógenos para el agente antimicrobiano y también la posible aparición de la resistencia bacteriana.

## Posología y Administración:

Dosificación en pacientes adultos con función renal normal:

La dosis usual de las tabletas de la LEVOFLOXACINO es 500 mg ó 750 mg administrados oralmente cada 24 horas, que se indica para la infección y se describe en la Tabla 1.

Estas recomendaciones aplican a pacientes con aclaramiento de creatinina  $\geq 50$  mL/min. Para los pacientes con aclaramiento de creatinina  $<50$  mL/min, ajustes en el régimen de dosificación son requeridos.

Tabla 1: Dosificación en pacientes adultos con función renal normal (aclaramiento de creatinina  $\geq 50$  mL/min)

Tipo de infección *	Dosis cada 24 horas	Duración (días) †
Neumonía nosocomial	750 mg	7-14
Neumonía extrahospitalaria ‡	500 mg	7-14
Neumonía extrahospitalaria §	750 mg	5
Infecciones complicadas de la piel y subcutáneas (SSSI)	750 mg	7-14
SSSI sin complicaciones	500 mg	7-10
Prostatitis bacteriana crónica	500 mg	28
Carbunco por inhalación (post-exposición), pacientes adultos y pediátricos $> 50$ kg ¶, β	500 mg véase la Tabla 2 a	60β 60β

Peste, pacientes adultos y pediátricos > 50 kg	continuación (2.2) 500 mg véase la Tabla 2 a continuación (2.2)	10 a 14 10 a 14
Infección complicada del tracto urinario (cUTI) o pielonefritis aguda (PA) ¶	750 mg	5
Infección complicada del tracto urinario (cUTI) o pielonefritis aguda (PA) #	250 mg	10
Infección no complicada del tracto urinario	250 mg	3
Exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica (ABECB)	500 mg	7
Sinusitis bacteriana aguda (ABS)	750 mg 500 mg	5 10-14

\* Debido a los patógenos designados.

† La terapia secuencial (oral) puede ser establecido a discreción del médico.

‡ Debido a la susceptibilidad a la meticilina del *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo las cepas multirresistentes-[MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, o *Mycoplasma pneumoniae*. [Ver indicaciones y Uso]

§ Debido a que el *Streptococcus pneumoniae* (excluyendo las cepas multirresistentes [MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenza*, *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*.

¶ Este régimen está indicado para el cUTI debido a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y PA debido a *E. coli*, incluyendo casos de bacteremia concurrente.

# Este régimen está indicado para cUTI debido a *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y para PA debido a *E. coli*.

¶ La administración del medicamento debe iniciarse tan pronto como sea posible después de sospechar o confirmar la exposición en aerosol del *B. anthracis*. Esta indicación es basada en un criterio indirecto. Las concentraciones plasmáticas de levofloxacino alcanzados en los seres humanos son una probabilidad razonable de predecir el beneficio clínico.

β La seguridad de LEVOFLOXACINO en adultos para duraciones del tratamiento superior a los 28 días o en pacientes pediátricos para duraciones superiores a los 14 días no se ha estudiado. Un aumento en la incidencia de eventos adversos musculo-esqueléticos en comparación con los controles han sido observados en pacientes pediátricos (Ver Advertencias y Precauciones). La terapia prolongada de LEVOFLOXACINO debe sólo ser usada cuando el beneficio superior al riesgo.

Una administración del medicamento debe iniciarse lo más pronto como sea posible después de una sospecha o una exposición confirmada de *Yersinia pestis*. Las dosis más altas típicamente de LEVOFLOXACINO utilizada para el tratamiento de neumonía puede ser usada para el tratamiento de la plaga, si es clínicamente indicado.

#### Posología en pacientes pediátricos con antrax por inhalación o plaga:

La dosis de LEVOFLOXACINO para el carbunclo por inhalación (post-exposición) y la peste en los pacientes pediátricos que pesan 30 kg o más se describen a continuación en la Tabla 2.

Los comprimidos no se pueden administrar a pacientes que pesen menos de 30 kg debido a las limitaciones de las dosis disponibles. Se pueden considerar formulaciones alternativas de levofloxacino para pacientes pediátricos que pesen menos de 30 kg.

Tabla 2: Dosis en pacientes pediátricos que pesen 30 kg o más con Ántrax (post-exposición) por inhalación y peste

Tipo de infección *	Dosis	Frec. cada vez	Duración †
Antrax por inhalación (post-exposición) ‡, §			
Pacientes pediátricos con 50 kg o más	500 mg	24 hr	60 días §
Plaga ¶			

Pacientes pediátricos con 50 kg o más. 500 mg 24 hr 10 a 14 días

\* Debido a *Bacillus anthracis* y *Yersinia pestis*. [Ver indicaciones y Uso]

† La terapia secuencial (oral) puede ser establecido a discreción del médico.

‡ La administración del medicamento debe iniciarse tan pronto como sea posible después de sospechar o confirmar la exposición en aerosol del *B. anthracis*. Esta indicación es basada en un criterio indirecto. Las

concentraciones plasmáticas de levofloxacino alcanzados en los seres humanos son una probabilidad razonable de predecir el beneficio clínico.

§ La seguridad de LEVOFLOXACINO en pacientes pediátricos para duraciones del tratamiento superior a los 14 días no han sido estudiadas. Un aumento en la incidencia de eventos adversos musculo-esqueléticos en comparación con los controles han sido observados en pacientes pediátricos [Ver Advertencias y Precauciones; Uso en poblaciones específicas]. La terapia prolongada de LEVOFLOXACINO debe sólo ser usada cuando el beneficio superior al riesgo.

¶ Una administración del medicamento debe iniciarse lo más pronto como sea posible después de una sospecha o una exposición confirmada de *Yersinia pestis*.

#### Ajuste de la dosificación en adultos con Insuficiencia Renal:

Administrar LEVOFLOXACINO con precaución en presencia de una insuficiencia renal. Una observación clínica cuidadosa y estudios de laboratorio apropiados deben ser realizados antes y durante el tratamiento ya que la eliminación de levofloxacino puede ser reducido.

No es necesario un ajuste para los pacientes con un aclaramiento de creatinina  $\geq 50 \text{ mL/min}$ .

En pacientes con una insuficiencia en la función renal (aclaramiento de creatinina  $<50 \text{ mL/min}$ ), el ajuste en el régimen de dosificación es necesario para evitar la acumulación de levofloxacino debido a una disminución del aclaramiento. (Ver uso en poblaciones específicas)

La tabla 3 muestra como ajustar la dosificación basado en el aclaramiento de creatinina.

Tabla 3: Ajuste de la dosificación en pacientes adultos con insuficiencia renal: (aclaramiento de creatinina  $<50 \text{ mL/min}$ )

Dosificación con función renal normal cada 24 horas	Aclaramiento de creatinina 20 a 49 mL / min	Aclaramiento de creatinina de 10 a 19 mL / min
750 mg	750 mg cada 48 horas	Dosis inicial de 750 mg, luego 500 mg cada 48 horas.
500 mg	Dosis inicial de 500 mg, luego 250 mg cada 24 horas	500 mg dosis inicial, luego 250 mg cada 48 horas

#### Interacción del medicamento con Agentes de Quelación: Antiácidos, Sucralfato, Cationes Metálicos y multivitaminas:

Los comprimidos recubiertos de LEVOFLOXACINO debe ser administrados por lo menos dos horas antes o dos horas después de antiácidos que contienen magnesio, aluminio, así como también sucralfato, cationes metálicos como el fierro y preparaciones multivitamínicas con zinc o tabletas masticables o tamponadas (llevadas a pH neutro) de didanosina. [Ver Interacciones farmacológicas]

#### Instrucciones para la administración:

Los comprimidos recubiertos de LEVOFLOXACINO pueden ser administradas sin tener en cuenta los alimentos. Si los pacientes omiten una dosis, deben tomarla lo antes posible en cualquier momento hasta 8 horas antes de su siguiente dosis programada. Si quedan menos de 8 horas antes de la siguiente dosis, espere hasta la próxima dosis programada.

#### Hidratación para pacientes:

Se debe mantenerse una hidratación adecuada en los pacientes que reciben LEVOFLOXACINO, para evitar la formación de orina muy concentrada. Se han notificado cristaluria y cilindruria con quinolonas (Ver Reacciones Adversas).

## Contraindicaciones:

LEVOFLOXACINO está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida al levofloxacino, u otras quinolonas antibacterianas [véase Advertencias y precauciones]

## Carcinogenesis:

En un bioensayo en ratas, la levofloxacina no mostró potencial carcinogénico después de una administración dietética durante 2 años; la dosis más alta (100 mg / kg / día) fue 1,4 veces la máxima Dosis humana recomendada (MRHD) (750 mg) después de la normalización para el área de superficie corporal total.

La levofloxacina no acortó el tiempo hasta el desarrollo tumoral de los tumores cutáneos inducidos por UV en ratones albinos sin pelo (Skh-1) a cualquier nivel de dosis de levofloxacina y, por lo tanto, no se cancerígeno en las condiciones de este estudio. Concentraciones de levofloxacina dérmica en sujetos sin pelo, los ratones variaron de 25 a 42 mcg / g al nivel de dosis más alto de levofloxacino (300 mg / kg / día) usado en el estudio de photocarcinogenicidad. En comparación, las concentraciones de levofloxacina dérmica en humanos sujetos que recibieron 750 mg de Levofloxacino promediaron aproximadamente 11,8 mcg / g en C max.

La levofloxacina no fue mutagénica en los siguientes ensayos: Ensayo de mutación bacteriana de Ames (*S. typhimurium* y *E. coli*), ensayo de mutación directa CHO / HGPRT, prueba de micronúcleo de ratón, prueba letal dominante en ratón, ensayo de síntesis de ADN no programado en rata y ensayo de intercambio de cromátidas. Fue positivo en la aberración cromosómica in vitro (línea celular CHL) y ensayos de intercambio de cromátidas hermanas (línea celular CHL / IU).

Levofloxacino no causó deterioro de la fertilidad o la función reproductiva en ratas a dosis orales. Tan alto como 360 mg / kg / día, correspondiente a 4,2 veces la MRHD y dosis intravenosas tan altas como 100 mg / kg / día, correspondiente a 1,2 veces la MRHD después de la normalización para el cuerpo total del área de superficie.

## Reacciones Adversas:

### Reacciones Adversas Graves y Otras Importantes:

Las siguientes reacciones adversas graves y otras importantes del medicamento son tratadas con mayor detalle en otras secciones del contenido:

- Reacciones Adversas Graves de Incapacidad y Potencialmente Irreversibles. [ver Advertencias y Precauciones]
- Tendinitis y Ruptura del Tendón [ver Advertencias y Precauciones]
- Neuropatía periférica [Ver Advertencias y Precauciones]
- Efectos en el Sistema Nervioso Central [ver Advertencias y Precauciones]
- Exacerbación de la Miastenia Gravis [ver Advertencias y Precauciones]
- Otras reacciones graves y algunas veces fatales [ver Advertencias y Precauciones]
- Reacciones de hipersensibilidad [ver Advertencias y Precauciones]
- Hepatotoxicidad [ver Advertencias y Precauciones]
- Diarrea asociada al *Clostridium difficile* [ver Advertencias y Precauciones]
- Prolongación del Intervalo QT [ver Advertencias y Precauciones]
- Trastornos musculoesqueléticos en Pacientes Pediátricos [ver Advertencias y Precauciones]
- Alteraciones de la glucosa en la sangre [ver Advertencias y Precauciones]
- Fotosensibilidad/Fototoxicidad [ver Advertencias y Precauciones]
- Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento [ver Advertencias y Precauciones]

La cristalinuria y cilindruria han sido reportadas con quinolonas, incluyendo el levofloxacino. Por lo tanto, una hidratación adecuada de los pacientes que reciben el levofloxacino debe ser mantenida para prevenir la formación una orina altamente concentrada [ver Posología y Administración].

## Precauciones y Advertencias:

### 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.

**Incapacidad y Reacciones Adversas Graves Potencialmente Irreversibles incluyendo la Tendinitis o la Ruptura del Tendón, Neuropatía Periférica y Efectos en el Sistema Nervioso Central:**

Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, han sido asociadas a una incapacidad y reacciones adversas graves de diferentes sistemas corporales que pueden ocurrir juntos en un mismo paciente. Comúnmente vemos reacciones adversas observadas incluyendo la tendinitis, ruptura de tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos en el sistema nervioso central (alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, severos dolores de cabeza y confusión). Estas reacciones pueden ocurrir dentro de horas o semanas después de comenzado levofloxacino. Pacientes de cualquier edad o sin factores de riesgo pre-existentes han experimentado estas reacciones adversas.

Suspender inmediatamente el levofloxacino ante los primeros signos o síntomas de alguna reacción adversa grave. Además, evitar el uso de fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, en pacientes que han experimentado alguna de estas reacciones adversas graves asociadas con las fluoroquinolonas.

#### Tendinitis o Ruptura del Tendón:

Las fluoroquinolonas incluyendo levofloxacino, han sido asociados con un incremento en el riesgo de tendinitis o de ruptura de tendón en todas las edades (Ver Advertencias y Precauciones; y Reacciones Adversas). Las señales y síntomas de ruptura de tendón pueden incluir un ruido seco o un chasquido en el área del tendón, incapacidad para mover el área afectada o soportar peso. La reacción adversa más frecuente involucra al tendón de Aquiles y también se ha reportado el manguito rotador (del hombro), mano, bíceps, pulgar, y otras zonas de tendones, se cabe indicar que los tendones son estructuras anatómicas que conectan los músculos a las articulaciones. La tendinitis o la ruptura del tendón puede ocurrir dentro de las horas o días de comenzar con el levofloxacino o después de varios meses de completar el tratamiento con la fluoroquinolonas.

El riesgo de desarrollar tendinitis asociada a las fluoroquinolonas y ruptura del tendón se incrementa en pacientes mayores de 60 años, en aquellos que toman corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. Otros factores, que independiente pueden aumentar el riesgo de ruptura del tendón incluyen la actividad física intensa, insuficiencia renal y antecedentes de trastornos de los tendones, tales como la artritis reumatoidea. La tendinitis y ruptura del tendón han sido reportadas en pacientes que están tomando fluoroquinolonas y que no tienen los factores de riesgo anteriormente mencionados. Interrumpir levofloxacino inmediatamente si el paciente experimenta dolor, hinchazón, inflamación o ruptura de un tendón especialmente el tendón de Aquiles que es el más frecuentemente afectado. A los pacientes se les debe aconsejar reposo ante el primer signo de tendinitis o ruptura del tendón, y contactar con el médico para que le cambie la medicación a un antimicrobiano no-quinolónico. Evitar el levofloxacino en pacientes que tienen una historia de problemas del tendón o ruptura del tendón (Ver Reacciones Adversas).

#### Neuropatía periférica:

Las fluoroquinolonas, incluido levofloxacino, han sido asociados con el incremento del riesgo de neuropatía periférica. Casos de polineuropatía axonal sensorial o sensorio-motora que afectan los pequeños y/o grandes axones provocan parestesias, hipoestesias, disestesias y debilidad que ha sido reportado en pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido levofloxacino. Los síntomas pueden aparecer poco después del inicio de levofloxacino y puede ser irreversibles en algunos pacientes (Ver Advertencias y precauciones; Reacciones Adversas).

Levofloxacino debe descontinuarse inmediatamente si el paciente experimenta síntomas de neuropatía, incluyendo dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento y/o debilidad u otras alteraciones sensitivas incluyendo el tacto ligero, dolor, temperatura, sentido de posición y sensación vibratoria. Evitar las fluoroquinolonas incluyendo levofloxacino, en pacientes que han experimentado previamente neuropatía periférica (Ver Reacciones Adversas).

#### Efectos del Sistema Nervioso Central:

Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, han sido asociadas con incrementar los efectos de riesgo en el sistema nervioso central (SNC), incluyendo convulsiones, psicosis tóxicas, aumento de la presión intracranal (incluyendo el seudotumor cerebral). Las fluoroquinolonas también pueden causar estimulación del sistema nervioso central, que puede llevar a temblores, inquietud, ansiedad, aturdimiento, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, pesadillas, insomnio y, raramente, pensamientos o actos suicidas. Estas reacciones pueden ocurrir después de la primera dosis. Si estas reacciones ocurren en pacientes que reciben levofloxacino, interrumpir levofloxacino y establecer medidas apropiadas. Como con otras fluoroquinolonas, levofloxacino debe ser utilizado con precaución en pacientes con un desorden sospechoso o conocido del sistema nervioso central (SNC) que pueda predisponerlos a convulsiones o disminuir el umbral de convulsiones (por ejemplo, arteriosclerosis cerebral grave, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que pueden predisponerlos a convulsiones o disminuir el umbral de convulsiones (por ejemplo, cierto tratamiento farmacológico, disfunción renal). [Ver Reacciones Adversas; Interacciones con fármacos].

#### Exacerbación de la Miastenia Gravis:

Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, tienen actividad bloqueadora neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Los eventos adversos graves post-comercialización, incluyendo las muertes y el requerimiento de ventilación de soporte, han sido asociados con el uso de fluoroquinolonas en pacientes con miastenia gravis. Evitar levofloxacino en pacientes con historia conocida de miastenia gravis (Ver Reacciones Adversas].

#### Otras reacciones adversas graves y algunas veces fatales:

Otras reacciones adversas graves y algunas veces fatales, debido a la hipersensibilidad y otras debidas a una etiología no conocida, han sido reportadas raramente en pacientes que recibieron terapia con fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino. Estos eventos pueden ser graves y generalmente ocurren después de la administración de dosis múltiples. Las manifestaciones clínicas pueden incluir uno o más de los siguientes:

- Fiebre, erupción cutánea o reacciones dermatológicas graves (p. Ej., Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson);
- Vasculitis; artralgia; mialgia; enfermedad del suero;
- Neumonitis alérgica;
- Nefritis intersticial; falla o insuficiencia renal aguda;
- Hepatitis; ictericia; falla o necrosis hepática aguda;
- La anemia, incluyendo la hemolítica y la aplásica; la trombocitopenia, incluyendo la púrpura trombocitopénica trombótica; leucopenia; agranulocitosis; pancitopenia; y / u otras anomalías hematológicas.

Interrumpir el levofloxacino inmediatamente a la primera aparición de erupción cutánea, ictericia o cualquier otro signo de hipersensibilidad y medidas de apoyo establecidas. [Ver Reacciones Adversas].

#### Reacciones de hipersensibilidad:

Las reacciones de hipersensibilidad y/o anafiláctica graves y ocasionalmente fatales han sido reportadas en pacientes que recibieron tratamiento con fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino. Estas reacciones a menudo ocurren después de la primera dosis. Algunas reacciones han sido acompañadas de colapso cardiovascular, hipotensión/shock, convulsiones, pérdida del conocimiento, hormigueo, angioedema (incluyendo lengua, laringe, garganta o edema facial / hincha), obstrucción de las vías respiratorias (incluyendo el broncoespasmo, dificultad para respirar, dificultad respiratoria aguda), disnea, urticaria, picazón y otras reacciones graves de la piel. Levofloxacino debe interrumpirse inmediatamente a la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad agudas graves pueden requerir tratamiento con epinefrina y otras medidas de resucitación, incluyendo oxígeno, líquidos intravenosos, antihistamínicos, corticosteroides, aminas presoras y restitución de la respiración, según se indique clínicamente (Ver Reacciones Adversas).

#### Hepatotoxicidad:

Los reportes de post-comercialización de hepatotoxicidad grave (incluyendo eventos de hepatitis agudas y fatales) han sido recibidos de los pacientes tratados con levofloxacino. Ninguna prueba de hepatotoxicidad grave asociada al medicamento fue detectada en ensayos clínicos de más de 7,000 pacientes. La hepatotoxicidad severa generalmente ocurre dentro de los 14 días del inicio de la terapia y la mayoría de los casos ocurrieron dentro de los 6 días. La mayoría de los casos de hepatotoxicidad grave no fueron asociados con hipersensibilidad [ver Advertencias y Precauciones]. La mayoría de los reportes de hepatotoxicidad fatal se produjeron en pacientes de 65 años de edad o más y la mayoría no estaban asociados con la hipersensibilidad. Levofloxacino debe interrumpirse inmediatamente si el paciente desarrolla signos y síntomas de hepatitis [Ver Reacciones Adversas].

#### Riesgo de disección y aneurisma aórtico:

Los estudios epidemiológicos informan un aumento de la tasa de aneurisma aórtico y disección en dos meses después del uso de fluoroquinolonas, particularmente en pacientes de edad avanzada. La causa del aumento de riesgo no se ha identificado. En pacientes con un aneurisma aórtico conocido o pacientes que están en mayor riesgo de aneurismas aórticos, utilizar LEVOFLOXACINO sólo cuando hay no tratamientos antibacterianos alternativos disponibles.

#### Diarrea asociada a *Clostridium difficile*:

La diarrea asociada al *Clostridium difficile* (CDAD) ha sido reportada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Levofloxacino, y el rango en severidad puede ser desde una leve diarrea a una colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon dando lugar al crecimiento excesivo de *C. difficile*.

*C. difficile* produce toxinas A y B las cuales contribuyen al desarrollo de la CDAD. Las cepas del *C. difficile* que

producen hipertoxinas causan un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser resistentes al tratamiento antimicrobiano y pueden requerir colectomía. La CDAD debe ser considerada en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso del antibiótico. Una historia clínica médica es necesaria desde que la CDAD ha sido reportada que se produjo hasta dos meses después de terminar de administración de los agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la CDAD, el uso del antibiótico en curso no está dirigido directamente contra *C. difficile* y puede ser necesario suspenderlo. Un manejo adecuado de fluidos y electrolitos, suplemento de proteínas, tratamiento con antibióticos para el *C. difficile* y una evaluación quirúrgica deben ser establecidos según criterio clínico. [ver Reacciones Adversas].

#### Prolongación del intervalo QT:

Algunas fluoroquinolonas, incluyendo Levofloxacin, se han asociado con prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y casos pocos frecuentes de arritmia. Los casos raros de torsade de pointes han sido reportados espontáneamente durante el seguimiento postcomercialización en pacientes que recibieron fluoroquinolonas, incluyendo Levofloxacin. Levofloxacin debe evitarse en pacientes con una prolongación del intervalo QT conocida, en pacientes con hipocalcemia no corregida y en pacientes que reciben agentes antiarrítmicos de Clase IA (quinidina, procainamida) o Clase III (amiodarona, sotalol). Los ancianos pueden ser más susceptibles a los efectos del fármaco asociado con el intervalo QT [ver Reacciones Adversas, Uso en Poblaciones Específicas].

#### Trastornos musculoesqueléticos en pacientes pediátricos y efectos artropáticos en animales:

LEVOFLOXACINO está indicado en pacientes pediátricos (6 meses de edad y mayores) sólo para la prevención del carbunclo por inhalación (posterior a la exposición) y de la peste. Se ha observado una mayor incidencia de trastornos musculoesqueléticos (artralgia, artritis, tendinopatía y anomalías en la marcha) en comparación con los controles en pacientes pediátricos al recibir LEVOFLOXACINO.

En ratones y perros jóvenes, la administración oral de levofloxacin resultó en un aumento de la osteocondrosis. El examen histopatológico de las articulaciones de soporte de peso en los perros jóvenes dosificados con levofloxacin reveló lesiones persistentes en el cartílago. Otras fluoroquinolonas también producen desgastes similares en las articulaciones de soporte de peso y otros signos de artropatía en animales jóvenes de diversas especies.

#### Alteraciones de la glucosa en la sangre:

Así como con otras fluoroquinolonas, las alteraciones de la glucosa en la sangre, incluidos los síntomas de hiper e hipoglucemia, han sido reportados con levofloxacin, usualmente en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con un agente hipoglucémico oral (por ejemplo, gliburida) o con la insulina. En estos pacientes, una monitorización minuciosa de la glucosa en sangre es recomendada. Si una reacción hipoglucémica se produce en un paciente inicialmente tratado con Levofloxacin, este debe ser interrumpido y debe iniciarse un tratamiento apropiado inmediatamente. [ver Reacciones Adversas; Interacciones farmacológicas].

#### Fotosensibilidad / Fototoxicidad:

Las reacciones de fotosensibilidad / fototoxicidad son moderadas a severas, la última de los cuales pueden manifestarse como reacciones exageradas de insolación (por ejemplo, ardor, eritema, exudación, vesículas, ampollas, edema) implicadas en las áreas expuestas a la luz (típicamente la cara, zona del cuello "V", superficies extensoras de los antebrazos y el dorso de las manos), pueden ser asociadas con el uso de fluoroquinolonas después de la exposición al sol o la luz UV. Por lo tanto, las exposiciones excesivas de estas fuentes de luz deben ser evitadas. El tratamiento farmacológico debe interrumpirse si ocurre la fotosensibilidad/ fototoxicidad [ver Reacciones Adversas].

#### Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento:

Prescribir levofloxacin en ausencia de una prueba o sospecha de una infección bacteriana o una indicación profiláctica tiene poca posibilidad de proporcionar beneficios al paciente, incrementando el riesgo de desarrollar bacterias resistentes al medicamento.

#### PERIODO DE VALIDEZ

No utilizar en una fecha posterior a la indicada en la caja del producto.

Estos medicamentos deben ser usados únicamente por prescripción médica y no podrán repetirse sin nueva indicación del médico.

En el caso del uso de estos medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos o efectos indeseables será de exclusiva responsabilidad de quien lo consuma.

## **Embarazo y Lactancia:**

### **Embarazo:**

El levofloxacino no fue teratogénico en ratas a dosis orales tan altas como 810 mg/kg/día, lo que corresponde a 9,4 veces la dosis humana más alta recomendada basada sobre el área superficial relativa del cuerpo. La dosis oral de 810 mg/kg/día en ratas causó una disminución del peso corporal fetal y un aumento de la mortalidad fetal. Ninguna teratogenicidad fue observada en conejos dosificados por vía oral tan altas como 50 mg/kg/día, que corresponde a 1.1 veces la dosis humana más alta recomendada en función a la superficie corporal.

Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Levofloxacino debe utilizarse durante el embarazo sólo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

### **Lactancia:**

La literatura publicada informa que la levofloxacina está presente en la leche materna después de la administración intravenosa y administración oral. No hay información sobre los efectos de LEVOFLOXACINO en la producción de la leche o el lactante amamantado. Debido a los riesgos potenciales de reacciones adversas graves en lactantes amamantados, para la mayoría de las indicaciones, una mujer lactante puede considerar la posibilidad de extraerse la leche y desechar la leche materna durante el tratamiento con LEVOFLOXACINO y dos días adicionales (cinco vidas medias) después la última dosis. Alternativamente, informe a una mujer en período de lactancia que no se recomienda amamantar durante el tratamiento con LEVOFLOXACINO y durante dos días más (cinco vidas medias) después de la última dosis.

Sin embargo, para el carbunclo por inhalación (posterior a la exposición), durante un incidente que provoque la exposición a ántrax, la evaluación de riesgo-beneficio de continuar la lactancia materna mientras la madre (y potencialmente el bebé) está (están) utilizando LEVOFLOXACINO puede ser aceptable. El desarrollo y los beneficios para la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de utilizar LEVOFLOXACINO y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado producido por LEVOFLOXACINO o por la condición materna subyacente.

## **Interacciones:**

### **Agentes quelantes: Antiácidos, Sucralfato, Cationes Metálicos, Multivitamínas:**

Mientras que la quelación con cationes divalentes es menos marcada que con otras fluoroquinolonas, la administración concurrente de los comprimidos de levofloxacino y las soluciones antiácidas orales que contienen magnesio o aluminio así como también sucralfato, cationes metálicos como el fierro y preparaciones multivitamínicas con zinc puede interferir con la absorción gastrointestinal del levofloxacino, resultando en niveles sistémicos considerablemente más bajos de lo que se desea. Las Tabletas de antiácidos que contienen magnesio, aluminio, así como también sucralfato, cationes de metálicos como el fierro, preparaciones con zinc o didanosina pueden interferir sustancialmente con la absorción gastrointestinal del levofloxacino, resultando en niveles sistémicos más bajos que lo que se desea. Estos agentes deben ser tomados por lo menos dos horas antes o dos horas después de la administración oral de levofloxacino.

### **Warfarina:**

No hay ningún efecto significativo de levofloxacino sobre las máximas concentraciones plasmáticas, AUC, y otros parámetros de disponibilidad para la R- y S-warfarina detectado en un estudio clínico en el que participaron voluntarios sanos. Del mismo modo, no se observó ningún efecto aparente de la warfarina sobre la absorción y disponibilidad de levofloxacino. No obstante, ha habido informes en el transcurso de la experiencia postcomercialización en pacientes en que levofloxacino ha potenciado los efectos de la warfarina. Las elevaciones del tiempo de protrombina en la fijación concurrente de la warfarina y el uso de levofloxacino han sido asociadas con episodios de sangrado. El tiempo de protrombina, Ratio Internacional Normalizado (INR) u otras pruebas adecuadas de anticoagulación deben ser cuidadosamente monitorizadas si levofloxacino es administrado concomitantemente con la warfarina. Los pacientes deben también ser monitorizados para evidenciar el sangrado [Ver Reacciones Adversas].

### **Agentes antidiabéticos:**

Trastornos de la glucosa en sangre, incluyendo hiperglucemia e hipoglucemia han sido reportados en pacientes tratados concomitantemente con las fluoroquinolonas y con un agente antidiabético. Por lo tanto, un monitoreo minucioso de la glucosa en la sangre es recomendado cuando estos agentes son co-administrados [Ver

Advertencias y Precauciones; Reacciones Adversas].

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:

La administración concomitante de un medicamento antiinflamatorio no esteroideo con fluoroquinolonas, incluido levofloxacino, puede aumentar el riesgo de estimulación del SNC y ataques de convulsiones (Ver Advertencias y Precauciones).

Teofilina:

No hay ningún efecto significativo de levofloxacino sobre las concentraciones plasmáticas, AUC, y otros parámetros de disponibilidad para la teofilina detectado en un estudio clínico en el que participaron voluntarios sanos. Del mismo modo, ningún efecto aparente de la teofilina sobre la absorción y disposición de levofloxacino fue observada. Sin embargo, la administración concomitante de otras fluoroquinolonas con la teofilina ha resultado en la vida media prolongada de eliminación, elevando los niveles séricos de la teofilina y un consiguiente aumento en el riesgo de las reacciones adversas relacionadas con la teofilina en la población de pacientes. Por lo tanto, los niveles de teofilina deben ser cuidadosamente monitoreadas y con ajustes en la dosificación hechos apropiadamente cuando levofloxacino es co-administrada. Las reacciones adversas, incluidas las convulsiones, pueden ocurrir con o sin elevación de los niveles séricos de teofilina [Ver Advertencias y Precauciones].

Ciclosporina:

No hay ningún efecto significativo de levofloxacino sobre las concentraciones plasmáticas máximas, el AUC, y otros parámetros de disponibilidad para la ciclosporina detectado en un estudio clínico en el que participaron voluntarios sanos. Sin embargo, los niveles séricos elevados de ciclosporina han sido reportados en la población de pacientes cuando se co-administró con algunas otras fluoroquinolonas. La Cmax y ke de levofloxacino son ligeramente menores, mientras que Tmax y t1/2 son ligeramente mayores en presencia de ciclosporina de aquellos observados en otros estudios sin medicación concomitante. Las diferencias, sin embargo, no son consideradas clínicamente significativas. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis para levofloxacino o ciclosporina cuando se administran concomitantemente.

Digoxina:

No hay ningún efecto significativo de levofloxacino sobre las concentraciones plasmáticas máximas, el AUC, y otros parámetros de disponibilidad para la digoxina detectados en un estudio clínico en el que participaron voluntarios sanos. La absorción de levofloxacino y la disposición cinética fueron similares en presencia o ausencia de la digoxina. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis para levofloxacino o digoxina cuando se administran concomitantemente.

Probenecid y Cimetidina:

No hay ningún efecto significativo de probenecid o cimetidina sobre la Cmax de levofloxacino observado en un estudio clínico en el que participaron voluntarios sanos. El AUC y t1/2 de levofloxacino fueron más elevados mientras CL/F y CLR fueron más bajos durante el tratamiento concomitante de levofloxacino con probenecid o cimetidina comparado con levofloxacino solo. Sin embargo, estos cambios no justifican el ajuste de la dosificación de levofloxacino cuando el probenecid o cimetidina son co-administrados.

Interacciones con pruebas de laboratorio o de diagnóstico:

Algunas fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, pueden producir resultados falsos- positivos detectados en la orina para los opiáceos usando kits de inmunoensayo disponibles comercialmente. La confirmación de las detecciones positivas de los opiáceos por métodos más específicos puede ser necesaria.

## Sobredosificación:

En el caso de una sobredosis aguda, el estómago debe ser vaciado. El paciente debe ser observado y mantener una hidratación adecuada. El levofloxacino no se elimina eficazmente mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Levofloxacino presenta un bajo potencial de toxicidad aguda. Los ratones, ratas, perros y monos mostraron los siguientes signos clínicos después de recibir una sola dosis alta de levofloxacino: ataxia, ptosis, disminución de la actividad locomotora, disnea, postración, temblores y convulsiones. Las dosis superiores a 1500 mg/kg por vía oral produjeron una mortalidad significativa en roedores.

Paraguay: Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o al Centro Nacional De Toxicología en el Hospital del Trauma Prof. Dr. Manuel Giagni; sito en Avda. Gral. Santos y T. S. Mongelos. Tel:

## 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 recomienda este medicamento a otra persona.

# EUROVIR

## Antiviral



## Bibliografia:

1. Folleto producto Aciclovir 800 mg comprimidos EFG, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [En línea] Revisión: febrero 2023
2. Folleto producto Aciclovir 400 mg/5 ml suspensión oral, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [En línea] Revisión: Junio 2022

## Descripcion:

EUROVIR contiene aciclovir, un análogo nucleósido sintético con actividad inhibitoria, tanto in vitro como in vivo, contra el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) y 2 (VHS-2) y virus varicella-zoster (VVZ).

## Composición:

Cada comprimido de EUOVIR 400 contiene:

Aciclovir: 400 mg  
Excipientes c.s.

Cada comprimido de EUOVIR 800 contiene:

Aciclovir: 800 mg  
Excipientes c.s.

Cada 5 mL (1 cucharadita) de EUOVIR suspensión oral contiene:

Aciclovir: 200  
Excipientes c.s.

Cada 5 mL (1 cucharadita) de EUOVIR Forte suspensión oral contiene:

Aciclovir: 400 mg  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

EUOVIR 400: Envase con 15 comprimidos  
EUOVIR 800: Envase con 5 y 35 comprimidos  
EUOVIR Suspensión: Frasco de 100 mL  
EUOVIR Suspensión Forte: Frasco de 100 mL

## Propiedades Farmacológicas:

### Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de acción directa, nucleósidos y nucleótidos excluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AB01

Aciclovir es un análogo sintético de un nucleósido purínico con actividad inhibidora *in vitro* e *in vivo* frente a virus herpes humanos, incluyendo el virus herpes simplex (VHS) tipos 1 y 2, el virus varicela zóster (VVZ).

### Mecanismo de acción

La actividad inhibidora de aciclovir frente al VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB y CMV es altamente selectiva. La enzima timidina quinasa (TK) de células normales no infectadas, no utiliza aciclovir como sustrato de forma eficiente, por lo tanto, la toxicidad en células huésped de mamíferos es baja. Sin embargo, la TK codificada por VHS, VVZ y VEB convierte el aciclovir en aciclovir monofosfato, un nucleósido análogo, que se convierte después en difosfato y finalmente en trifosfato mediante enzimas celulares. El aciclovir trifosfato interfiere con la ADN polimerasa viral inhibiendo la replicación del ADN viral al impedir terminar la duplicación de la cadena tras su incorporación al ADN viral.

Tratamientos prolongados o repetidos con aciclovir en individuos gravemente inmunodeprimidos pueden dar lugar a una selección de cepas del virus con reducida sensibilidad, las cuales pueden no responder al tratamiento continuado con aciclovir.

La mayoría de los aislados clínicos con sensibilidad reducida han sido relativamente deficientes en TK viral; sin embargo, también se han observado cepas con TK y ADN polimerasa viral alteradas. Exposiciones *in vitro* de aislados del VHS a aciclovir pueden conducir también a la aparición de cepas menos sensibles. La relación entre la sensibilidad determinada *in vitro* de aislados del VHS y la respuesta clínica al tratamiento con aciclovir no está clara.

Todos los pacientes deberían tener cuidado para evitar la transmisión potencial del virus, especialmente cuando están presentes las lesiones activas.

### Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Aciclovir se absorbe parcialmente en el intestino. Para los comprimidos, la media de las concentraciones plasmáticas máximas en el estado estacionario ( $C_{ssmáx}$ ) tras la administración de dosis de 200 mg de aciclovir cada cuatro horas fue de 3,1  $\mu\text{M}$  (0,7  $\mu\text{g/ml}$ ) y los niveles plasmáticos mínimos ( $C_{ssmín}$ ) fueron de 1,8  $\mu\text{M}$  (0,4  $\mu\text{g/ml}$ ). Los correspondientes niveles  $C_{ssmáx}$  tras la administración de dosis de 400 mg y 800 mg cada cuatro horas fueron de 5,3  $\mu\text{M}$  (1,2  $\mu\text{g/ml}$ ) y 8  $\mu\text{M}$  (1,8  $\mu\text{g/ml}$ ) respectivamente, y los niveles equivalentes de  $C_{ssmín}$  fueron de 2,7  $\mu\text{M}$  (0,6  $\mu\text{g/ml}$ ) y 4  $\mu\text{M}$  (0,9  $\mu\text{g/ml}$ ).

Para la suspensión, la media de las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) de 0,4  $\mu\text{g/ml}$  se alcanza en 1,6 horas tras una dosis de 200 mg administrada como suspensión oral o cápsula. La media de las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario ( $C_{ssmáx}$ ) se incrementa a 0,7  $\mu\text{g/ml}$  (3,1  $\mu\text{M}$ ) tras la administración de dosis de 200 mg cada cuatro horas. Se observa un incremento menor al proporcional en los niveles de  $C_{ssmáx}$  tras la administración de dosis de 400 mg y 800 mg cada cuatro horas, con valores que alcanzan 1,2  $\mu\text{g/ml}$  (5,3  $\mu\text{M}$ ) y 1,8  $\mu\text{g/ml}$  (8  $\mu\text{M}$ ), respectivamente.

#### Metabolismo o Biotransformación

Aciclovir se excreta principalmente de forma inalterada por vía renal. El único metabolito conocido en la orina es la 9-carboximetoxi-metilguanina y representa el 10%-15% de la dosis excretada en la orina.

#### Eliminación

En adultos la vida media plasmática final de aciclovir tras la administración de aciclovir intravenoso por perfusión es de unas 2,9 horas. La mayor parte del fármaco se excreta inalterado por vía renal. El aclaramiento renal del aciclovir es notablemente superior al aclaramiento de creatinina, lo cual indica que la secreción tubular además de la filtración glomerular contribuye a la eliminación renal del fármaco. La 9- carboximetoxi-metilguanina es el único metabolito significativo de aciclovir y representa aproximadamente, el 10 - 15% de la dosis excretada en la orina. Cuando se administra aciclovir una hora después de administrar 1 g de probenecid, la vida media final y el área bajo la curva de concentración plasmática aumenta en un 18% y en un 40%, respectivamente.

En adultos, la media de las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario ( $C_{ssmáx}$ ) tras una

perfusión de una hora de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg y 15 mg/kg fueron respectivamente de 22,7  $\mu$ M (5,1  $\mu$ g/ml), 43,6  $\mu$ M (9,8  $\mu$ g/ml), 92  $\mu$ M (20,7  $\mu$ g/ml) y 105  $\mu$ M (23,6  $\mu$ g/ml). Los niveles correspondientes mínimos ( $C_{ssmín}$ ) 7 horas más tarde fueron de 2,2  $\mu$ M (0,5  $\mu$ g/ml), 3,1  $\mu$ M (0,7  $\mu$ g/ml), 10,2  $\mu$ M (2,3  $\mu$ g/ml) y 8,8  $\mu$ M (2,0  $\mu$ g/ml), respectivamente.

En niños mayores de 1 año, se observaron niveles en las medias de los picos ( $C_{ssmáx}$ ) y ( $C_{ssmin}$ ) similares cuando la administración de una dosis de 250 mg/m<sup>2</sup> se sustituyó por 5 mg/kg y una dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> se sustituyó por 10 mg/kg. En neonatos (0 a 3 meses de edad) tratados con dosis de 10 mg/kg administrados por perfusión durante un periodo de una hora cada 8 horas, la  $C_{ssmáx}$  fue de 61,2  $\mu$ M (13,8  $\mu$ g/ml) y la  $C_{ssmín}$  de 10,1  $\mu$ M (2,3  $\mu$ g/ml). Otro grupo de neonatos tratado con 15 mg/kg cada 8 horas mostraron un aumento aproximado proporcional a la dosis, con una Cmax de 83,5  $\mu$ M (18,8  $\mu$ g/ml) y Cmin de 14,1  $\mu$ M (3,2  $\mu$ g/ml).

#### Poblaciones especiales de pacientes

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la semivida final fue de 19,5 horas. La media de la semivida de aciclovir durante la hemodiálisis fue de 5,7 horas. Los niveles plasmáticos de aciclovir se redujeron aproximadamente un 60% durante la diálisis.

El aclaramiento corporal total en los pacientes de edad avanzada se reduce al aumentar la edad, asociado con disminución del aclaramiento de creatinina, aunque la semivida plasmática final varía muy poco.

Los estudios no han mostrado cambios aparentes en el comportamiento farmacocinético de aciclovir o zidovudina cuando se administran simultáneamente a pacientes infectados por el VIH.

#### Distribución

Los niveles en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente del 50% de los niveles plasmáticos correspondientes. La unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja (9 a 33%), por lo que no se esperan interacciones medicamentosas que impliquen desplazamiento del lugar de unión.

## Indicaciones:

EUROVIR® está indicado en el tratamiento de infecciones producidas por virus herpes simplex tipo I y II (mucocutáneo y genital) y herpes zoster. Tratamiento de infecciones por varicela zoster en pacientes inmunocomprometidos. Profilaxis en pacientes inmunocomprometidos.

## Posología y Administración:

#### Tratamiento de Herpes simple:

Para el tratamiento del Herpes simple, deben tomarse 200 mg de aciclovir 5 veces al día en intervalos aproximados de 4 horas, omitiendo la dosis nocturna. El tratamiento debe continuar por 5 días, aunque se puede extender en infecciones iniciales severas.

En pacientes seriamente inmunocomprometidos, o en pacientes con deterioro en la absorción intestinal se puede duplicar a 400 mg, o alternativamente, se puede tomar en consideración la administración intravenosa. La dosificación debe iniciarse lo más pronto posible, después del inicio de la infección, para los episodios más recurrentes, eso debe ser preferiblemente durante el período de pródromo o cuando aparezcan por primera vez lesiones.

#### Supresión del Herpes simple (enfermedad recurrente):

Para la supresión de infecciones por Herpes simple en pacientes inmunocompetentes se deben tomar 200 mg de aciclovir 2 veces al día a intervalos aproximados de doce horas. Algunos pacientes pueden experimentar infecciones que ocurren a pesar de dosis diarias totales de 800 mg de aciclovir. Se debe interrumpir la terapia periódicamente a intervalos de seis a doce meses a fin de observar posibles cambios en la historia natural de la enfermedad.

#### Profilaxis del Herpes simple:

Para la profilaxis de infecciones por Herpes simple en pacientes inmunocomprometidos, se deben tomar 200 mg de aciclovir cuatro veces al día a intervalos aproximadamente de seis horas o 400 mg dos veces al día.

Alternativamente se puede considerar la dosificación intravenosa.

La duración de la administración profiláctica se determina por la duración del período de riesgo.

#### Tratamiento de Varicela y Herpes Zoster:

Para el tratamiento de infecciones por Varicela y Herpes zoster, se deben tomar 800 mg de aciclovir 5 veces a intervalos de aproximadamente cuatro horas, omitiendo la dosis nocturna. El tratamiento debe continuar durante cinco días para la Varicela y siete a diez días para Herpes zoster. En pacientes seriamente inmunocomprometidos, o en pacientes con deterioro en la absorción intestinal se debe considerar la administración intravenosa. La dosificación debe iniciarse lo más pronto posible, después del inicio de la infección. El tratamiento da mejores resultados si se inicia lo más pronto posible después de la aparición de erupción cutánea.

#### Posología en niños (mayores de 2 años):

La seguridad y efectividad en niños menores de 2 años no ha sido estudiada adecuadamente.

Para el tratamiento de la profilaxis de infecciones de Herpes simple en inmunocomprometidos, niños de 2 años y mayores, se debe administrar la dosis para adultos. Para el tratamiento de infecciones por Varicela, los niños mayores de 2 años de edad pueden recibir 200 mg de aciclovir cuatro veces al día. La posología se puede calcular más exactamente como 20 mg de aciclovir por Kg de peso corporal (sin exceder los 800 mg diarios) cuatro veces al día. El tratamiento debe continuar por cinco días. No hay datos específicos para supresión de infecciones por Herpes simple o el tratamiento de infecciones por Herpes zoster en niños inmunocomprometidos.

#### Niños sobre 2 años, bajo los 40 kg de peso:

80 mg/kg/días repartidos en 4 tomas diarias, por 5 días.

Niños con un peso superior a los 40 kg y adultos: 800 mg 4 veces al día por un período de 5 días. Debe evitar olvidar alguna toma y respetar los horarios. Si no cumple el tratamiento lo más probable es que la enfermedad se vuelva a presentar con mayor intensidad y este medicamento ya no le servirá para detener la infección. Se puede tomar aciclovir en conjunto con las comidas, o con un vaso lleno de agua. Se debe usar durante el tiempo que el médico lo señale, respetando los horarios y las dosis.

#### Forma de administración

Los comprimidos se ingieren con un poco de agua.

La suspensión se administrará empleando la cuchara. No diluir la suspensión oral.

Los pacientes con altas dosis de aciclovir deben estar adecuadamente hidratados.

## Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a aciclovir, valaciclovir o a alguno de los excipientes.

## Carcinogenesis:

#### Mutagenicidad:

Los resultados de un gran número de pruebas de mutagenicidad in vitro e in vivo indican que es poco probable que aciclovir pueda producir riesgos genéticos para el hombre.

#### Carcinogénesis:

Estudios a largo plazo en ratas y ratones, evidenciaron que aciclovir no tenía efectos carcinogénicos.

#### Teratogenicidad:

La administración sistémica de aciclovir en pruebas aceptadas internacionalmente no produjo efectos embiotóxicos o teratogénicos en conejos, ratas o ratones. En pruebas no estándar en ratas, se observaron deformaciones fetales únicamente después de administrar dosis subcutáneas tan altas que produjeron toxicidad materna. La relevancia clínica de estos hallazgos es incierta.

#### Fertilidad:

Los estudios realizados en dos generaciones de ratones revelaron que aciclovir (administrado oralmente) no

afecta a la fertilidad. Se han notificado un gran número de efectos adversos reversibles sobre la espermatogénesis asociados a la toxicidad global en ratas y perros cuando se administraron dosis de aciclovir que excedían enormemente las dosis utilizadas de forma terapéutica.

## Reacciones Adversas:

Las categorías de frecuencia asociadas con los acontecimientos adversos son estimaciones. Para la mayoría de los efectos, no se dispone de datos adecuados para estimar la incidencia. Además, la incidencia de los efectos adversos puede variar dependiendo de la indicación.

Se ha utilizado el siguiente convenio para clasificar las reacciones adversas en términos de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), 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 ( $< 1/10.000$ ).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: Anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Cefalea, mareos.

Muy raras: Agitación, confusión, temblores, ataxia, disartria, alucinaciones, síntomas psicóticos, convulsiones, somnolencia, encefalopatía, coma.

Las reacciones adversas mencionadas anteriormente son reversibles y, por lo general, afectan a pacientes con insuficiencia renal en los que la dosis fue mayor a la recomendada o con otros factores predisponentes.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raras: Disnea.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares:

Raras: Aumentos reversibles de bilirrubina y enzimas hepáticas relacionadas.

Muy raras: Hepatitis, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Prurito, erupciones cutáneas (incluyendo fotosensibilidad).

Poco frecuentes: Urticaria, pérdida acelerada y difusa del cabello.

La pérdida de cabello acelerada y difusa se ha asociado con una gran variedad de enfermedades y medicamentos, la relación de este acontecimiento con el tratamiento con aciclovir es incierta.

Raras: Angioedema.

Trastornos renales y urinarios:

Raras: Incrementos en la urea sanguínea y creatinina.

Muy raras: Fallo renal agudo, dolor renal.

El dolor renal puede estar asociado a fallo renal o cristaluria (esta última, para los comprimidos).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Fatiga, fiebre.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

## Precauciones y Advertencias:

Los pacientes deben ser instruidos para que consulten a su médico si llegan a experimentar reacciones adversas graves o molestas, si están embarazadas o si tienen la intención de quedar embarazadas, si deben amamantar mientras están en tratamiento con aciclovir o si tienen alguna otra pregunta sobre el tratamiento. Los pacientes deben ser advertidos de la importancia de mantener una hidratación adecuada.

### Herpes zoster:

No existen datos sobre el tratamiento iniciado después de más de 72 horas post inicio de la erupción del herpes zoster. Se debe recomendar iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible después del diagnóstico de herpes zoster.

### Infecciones genitales herpéticas:

Los pacientes deben ser informados de que aciclovir no es una cura para el herpes genital. No existen datos que evalúen si aciclovir previene la transmisión de la infección. Debido a que el herpes genital es una enfermedad de transmisión sexual, los pacientes deben evitar el contacto con personas que padeczan herpes genital y/o si el paciente experimenta síntomas de herpes genital, debe evitar el contacto sexual para no infectar a la pareja. El herpes genital también puede transmitirse en ausencia de síntomas, a través de la propagación viral asintomática. Si se indica tratamiento con aciclovir para tratar la recurrencia del herpes genital, los pacientes deben ser advertidos de iniciar el tratamiento al primer signo o síntoma de infección.

### Varicela:

La varicela en niños sanos suele ser una enfermedad de gravedad leve a moderada. Los adolescentes y los adultos tienden a desarrollar enfermedades más graves. Se recomienda iniciar tratamiento en un plazo de hasta 24 horas después del inicio de la erupción de la varicela, no hay información sobre los efectos del tratamiento si se comienza después de las 24 horas post erupción.

### Uso en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada:

Aciclovir se elimina por aclaramiento renal, por lo tanto, la dosis debe ser reducida en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes de edad avanzada pueden tener reducida la función renal y, por lo tanto, se debe considerar la necesidad de reducir la dosis a este grupo de pacientes. Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas neurológicas y deben ser estrechamente monitorizados para controlar estos efectos. En los casos notificados, estas reacciones fueron generalmente reversibles con la interrupción del tratamiento.

Los tratamientos prolongados o repetidos con aciclovir en pacientes gravemente inmunodeprimidos pueden dar lugar a una selección de cepas del virus con sensibilidad reducida, que pueden no responder al tratamiento continuado con aciclovir. El riesgo de insuficiencia renal se ve incrementado con el uso de otros medicamentos nefrotóxicos.

Los datos actualmente disponibles de los estudios clínicos no son suficientes para determinar que el tratamiento con aciclovir reduce la incidencia de complicaciones asociadas a varicela en pacientes inmunocompetentes.

### Estado de hidratación:

Se debe tener especial cuidado en mantener una hidratación adecuada en pacientes que reciban dosis altas de aciclovir por vía oral.

### Advertencias sobre excipientes:

Eurovir® comprimidos 400 mg y Eurovir® comprimidos 800 mg

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente "exento de sodio".

### Eurovir ® suspensión oral 200 mg/5mL y Eurovir ® Forte suspensión oral 400 mg/5 mL:

Contiene 45 g de sorbitol en cada 100 ml de suspensión oral. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si su médico le ha indicado que usted (o su hijo) padecen una intolerancia a ciertos azúcares, o se le ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, consulte usted (o su hijo) con su médico antes de tomar este medicamento. Contiene Metilparabeno y Propilparabeno, puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

## EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios para investigar el efecto de aciclovir en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Además, no puede predecirse un efecto perjudicial sobre estas actividades a partir de la farmacología del principio activo.

Deben tenerse en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de aciclovir antes de conducir o utilizar máquinas.

## Embarazo y Lactancia:

### Embarazo:

El uso de aciclovir solo debe ser considerado cuando los beneficios potenciales superen cualquier posible riesgo desconocido.

En un registro realizado tras la comercialización de aciclovir, se han documentado resultados de mujeres embarazadas expuestas a cualquier formulación de aciclovir. Los resultados indican que aciclovir no ha mostrado provocar un incremento en el número de defectos de nacimiento entre mujeres expuestas a aciclovir en comparación con la población general no expuesta y ninguna de estas alteraciones sigue un patrón único o consistente que pueda sugerir una causa común.

Para los comprimidos del producto referente la administración sistémica de aciclovir en pruebas estándar internacionalmente aceptadas no produjo efectos embriotóxicos o teratogénicos en conejos, ratas o ratones. En una prueba no estándar en ratas, se observaron anomalías fetales, pero sólo después de dosis subcutáneas muy altas se produjo toxicidad materna. La relevancia clínica de estos hallazgos es incierta.

Sin embargo, no se administrará durante el embarazo a menos que los beneficios superen los riesgos.

### Lactancia:

Tras la administración oral de 200 mg de aciclovir 5 veces al día, se han detectado en la leche materna concentraciones de aciclovir que oscilan entre 0,6 a 4,1 veces los correspondientes niveles plasmáticos. Estos niveles expondrían potencialmente a los lactantes a dosis de aciclovir de hasta 0,3 mg/kg/día. En consecuencia, se aconseja precaución si se va a administrar aciclovir a una mujer en periodo de lactancia.

### Fertilidad:

No existen datos sobre el efecto de aciclovir en la fertilidad de las mujeres. En un estudio de 20 pacientes varones, con recuentos normales de espermatozoides, se ha demostrado que las dosis de aciclovir por vía oral de hasta 1 g al día durante un máximo de seis meses no tienen efectos clínicamente significativos en cuanto al recuento, la motilidad y la morfología espermáticos.

## Interacciones:

Para suspensión oral no se han identificado interacciones clínicamente significativas. El aciclovir se elimina principalmente inalterado en orina mediante secreción tubular renal activa. Cualquier fármaco administrado concomitantemente que compita con este mecanismo puede incrementar las concentraciones plasmáticas de aciclovir.

Probenecid y cimetidina incrementan el AUC de aciclovir por este mecanismo y reducen el aclaramiento renal de aciclovir.

De la misma manera, se han observado aumentos en las AUCs plasmáticas de aciclovir y del metabolito inactivo del micofenolato de mofetilo, un agente inmunosupresor utilizado en pacientes trasplantados, cuando ambos medicamentos se administran en combinación. Sin embargo, no es necesario un ajuste de la dosis debido al amplio margen terapéutico de aciclovir.

Un estudio experimental de cinco sujetos varones con el producto referente indica que la terapia concomitante con aciclovir aumenta en aproximadamente un 50% el AUC de la teofilina total administrada. Se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas durante la terapia concomitante con aciclovir.

## Sobredosificación:

Síntomas y signos:

Aciclovir se absorbe parcialmente en el tracto gastrointestinal. Algunos pacientes han ingerido sobredosis de hasta 20 g de aciclovir en una sola toma, generalmente sin efectos tóxicos. La sobredosis accidental y repetida de aciclovir oral durante varios días, se ha asociado a efectos gastrointestinales (como náuseas y vómitos) y efectos neurológicos (cefalea y confusión).

La sobredosis de aciclovir intravenoso ha dado lugar a la elevación de la creatinina sérica, del nitrógeno ureico en sangre y al posterior fallo renal. La sobredosificación de aciclovir intravenoso, se puede asociar a efectos neurológicos, incluyendo confusión, alucinaciones, agitación, convulsiones y coma.

Tratamiento general de la sobredosis:

Se debe observar estrechamente a los pacientes con el fin de identificar signos de toxicidad. La hemodiálisis aumenta de manera significativa la eliminación de aciclovir de la sangre y puede, por lo tanto, considerarse como una opción ante los síntomas de una sobredosis.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico. No recomiende este medicamento a otras personas.

# EVOCAZ CD

Inhibidor de la colinesterasa



## Bibliografia:

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

## Descripción:

Evocaz CD contiene Donepezilo, un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa. Indicado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

## Composición:

Cada comprimido dispersable contiene:

Donepezilo clorhidrato 5 mg

Excipientes c.s.

Donepezilo clorhidrato 10 mg

Excipientes c.s.

## Presentaciones:

EVOCAZ CD 5 mg: envase con 30 comprimidos dispersables

EVOCAZ CD 10 mg: envase con 30 comprimidos dispersables

## Propiedades Farmacológicas:

Donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, una enzima predominante en el cerebro. En estudios in vitro, Donepezilo es 1.000 veces más potente como inhibidor de la acetilcolinesterasa que de la butirilcolinesterasa, enzima que se encuentra principalmente fuera del Sistema Nervioso Central.

En pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5mg ó 10mg produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa en el estado estacionario (medida en la membrana de los eritrocitos). Se ha demostrado que la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) en los eritrocitos por Donepezilo está relacionada con los cambios en la ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos selectivos de la cognición. El potencial de donepezilo para alterar el curso de la neuropatía subyacente no ha sido estudiado. Por tanto, no hay evidencia que donepezilo tenga efecto sobre el progreso de la enfermedad.

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

**Absorción:** Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente a las 3 - 4 horas tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se incrementan proporcionalmente con la dosis.

La vida media de eliminación es aproximadamente de 70 horas, por tanto, la administración de dosis únicas diarias múltiples da lugar a una aproximación gradual al estado estacionario. La aproximación al estado estable se alcanza en el intervalo de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Una vez se alcanza el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día. Los alimentos no afectaron la absorción de donepezilo.

**Distribución:** Aproximadamente el 95% de donepezilo está unido a las proteínas plasmáticas humanas. No se conoce la unión a las proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepezilo.

**Metabolismo y excreción:** donepezilo se excreta en la orina inalterado y se metaboliza por el sistema citocromo P450 dando lugar a múltiples metabolitos, no todos ellos identificados. Tras la administración de una dosis única de 5mg de donepezilo<sup>14C</sup>-radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de donepezilo), como donepezilo-cis-N-óxido (9%), como 5-O-desmetil donepezilo (7%) y como el conjugado glucurónido del 5-O-desmetil donepezilo (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada fue recuperada en la orina (17% como donepezilo inalterado) y un 14.5% fue recuperada en las heces, indicando que la biotransformación y la excreción urinaria son las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de donepezilo y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

**Género, efecto de la raza y edad:** El sexo, la raza y el hábito de fumar no tienen una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de donepezilo. La farmacocinética de donepezilo no ha sido estudiada formalmente en voluntarios ancianos sanos o en pacientes con Alzheimer. Sin embargo los niveles plasmáticos medios de los pacientes concuerdan estrechamente con los de los voluntarios sanos jóvenes.

**Deterioro de la función hepática:** Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada tuvieron concentraciones de donepezilo en el estado estacionario incrementadas; área bajo la curva (AUC) media entorno al 48% y la concentración máxima (Cmax) media entorno al 39%.

## Indicaciones:

EVOCAZ CD está indicado para el tratamiento de la demencia leve, moderadamente severa y severa de tipo Alzheimer.

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:

El tratamiento se inicia con 5 mg/día (administrados en una sola dosis al día). EVOCAZ® CD se debe administrar por vía oral, por la noche, inmediatamente antes de acostarse. En caso de trastornos del sueño, incluidos sueños anormales, pesadillas o insomnio (Reacciones adversas), se puede considerar la ingesta de EVOCAZ® CD por la mañana. El comprimido dispersable debe dejar que se disuelva con un poco de agua en un vaso, agitando levemente y una vez disuelto, ingerirse. Conforme prefiera el paciente el comprimido dispersable puede situarse en la lengua y dejar que se disuelva antes de ingerirlo. La dosis de 5 mg/día se debe mantener durante al menos un mes, con el fin de permitir evaluar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y para permitir que se alcancen las concentraciones del estado estable de donepezilo. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de EVOCAZ® CD puede incrementarse hasta 10 mg/día (administrados en una sola dosis al día). La dosis diaria máxima recomendada es de 10 mg. Dosis mayores de 10 mg/día no han sido estudiadas en los ensayos clínicos.

Tras la interrupción del tratamiento se ha observado una reducción gradual de los efectos beneficiosos de EVOCAZ® CD. No hay evidencia de un efecto rebote tras una interrupción brusca del tratamiento.

**Insuficiencia renal y hepática:** Se puede seguir una pauta de dosis similar en pacientes con insuficiencia renal, dado que el aclaramiento de donepezilo no se ve alterado por esta enfermedad. Debido a un posible incremento de la exposición en insuficiencia hepática de intensidad leve a moderada, el incremento de la dosis debe realizarse de acuerdo a la tolerabilidad individual. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica: No se recomienda el uso de EVOCAZ® CD en niños.

## Contraindicaciones:

EVOCAZ CD está contraindicado en hipersensibilidad conocida a Donepezilo, derivados de la piperidina o a cualquiera otro componente de la fórmula y durante el embarazo.

## Carcinogenesis:

Numerosos ensayos en animales de experimentación han demostrado que este compuesto causa otros efectos aparte de los efectos farmacológicos previstos, consistentes con su acción colinomimética. Donepezilo no es mutagénico en ensayos de mutación de células de mamíferos o bacterianas. Se observaron algunos efectos clastogénicos in vitro a concentraciones claramente tóxicas para las células y a más de 3000 veces las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario. No se observaron efectos clastogénicos u otros efectos genotóxicos en el modelo de micronúcleo de ratón in vivo. En estudios de carcinogénesis a largo plazo realizados tanto en ratas como en ratones no hay evidencia alguna de potencial oncogénico.

Donepezilo no tuvo efectos sobre la fertilidad de las ratas, y no fue teratogénico ni en ratas ni en conejos, sin embargo produjo un ligero incremento de los nacidos muertos y un leve descenso de la supervivencia de las crías el día 4 post parto cuando se administró a ratas preñadas a dosis 50 veces superiores a la dosis en humanos.

## Reacciones Adversas:

Los acontecimientos adversos más frecuentes son: diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

A continuación, se relacionan las reacciones adversas que se han notificado en más de un solo caso aislado ordenadas por sistema de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Infecciones e infestaciones:** Frecuentes: resfriado común.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Frecuentes: anorexia.

**Trastornos psiquiátricos:** Frecuentes: alucinaciones, agitación, comportamiento agresivo, sueños anormales y pesadillas. Frecuencia no conocida: libido aumentada, hipersexualidad.

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

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

**Trastornos gastrointestinales:** Muy frecuentes: diarrea, náuseas. Frecuentes: vómitos, molestias abdominales.

Poco frecuentes: hemorragia gastrointestinal, úlceras gástrica y duodenal.

**Trastornos hepatobiliarias:** Raras: disfunción hepática que incluye hepatitis.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Frecuentes: erupción, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: calambres musculares. Muy raras: Rabdomiólisis.

Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: incontinencia urinaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: dolor de cabeza. Frecuentes: fatiga, dolor.

Exploraciones complementarias: Poco frecuentes: pequeño incremento en la concentración sérica de la creatinquinasa muscular.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Frecuentes: accidentes, incluidas caídas

## Precauciones y Advertencias:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El tratamiento con donepezilo solamente debe iniciarse si hay un cuidador disponible para que controle regularmente la toma del fármaco por el paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuar mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de donepezilo debe ser reevaluado de forma regular. La interrupción del tratamiento debe ser considerada cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico. No se puede predecir la respuesta individual a donepezilo. No se ha investigado el uso de Donepezilo en pacientes con otros tipos de demencia, ni con otros tipos de alteración de la memoria (p.ej.: deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

Anestesia: al ser inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Procesos Cardiovasculares: Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardiaca (por ejemplo, bradicardia). El potencial para esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con "síndrome del nodo sinusal enfermo" u otras alteraciones de la conducción cardiaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

Se han notificado casos de síncope y convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco y pausas sinusales prolongadas.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes después de la comercialización. Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente o que tengan antecedentes familiares de esta afección, en pacientes tratados con medicamentos que afectan al intervalo QTc o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente (p. ej., insuficiencia cardiaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias) o alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

Procesos Gastrointestinales: Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o aquellos que estén recibiendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma concomitante, deben ser controlados en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los estudios clínicos con donepezilo no demostraron un incremento, en comparación con placebo, en la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica o de hemorragia gastrointestinal.

Aparato Genitourinario: los colinomiméticos pueden causar la obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

Procesos Neurológicos:

Convulsiones: se cree que los colinomiméticos tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, las convulsiones pueden ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. Los colinomiméticos pueden tener la capacidad de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Síndrome neuroléptico maligno: se ha notificado que en pacientes tratados con donepezilo, particularmente en aquellos medicados simultáneamente con algún antipsicótico, puede producirse un cuadro denominado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia, agitación, delirio, rigidez muscular que puede potencialmente conducir a rabdomiólisis. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable, se debe interrumpir el tratamiento.

Rabdomiolisis: es una condición caracterizada por la destrucción del músculo estriado, cuyos síntomas clínicos pueden incluir dolor muscular, fiebre, debilidad, náusea y orina de color oscuro. Rabdomiolisis puede provocar anormalidades potencialmente mortales del ritmo cardiaco e insuficiencia renal. El tratamiento con donepezilo debe ser discontinuado si se produce dolor muscular o se detecta niveles elevados de mioglobina en sangre u orina o se produce una falla renal aguda.

Procesos Pulmonares: Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva. Debe evitarse la administración de EVOCAZ® CD concomitantemente con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Daño hepático grave: No existen datos respecto a los pacientes que sufren un daño hepático grave.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinas. Además, donepezilo puede provocar fatiga, mareos, somnolencia y calambres musculares, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. La influencia de donepezilo sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas es leve o moderada. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No existen datos adecuados del uso de donepezilo en mujeres embarazadas. Estudios llevados a cabo en animales no han mostrado efecto teratogénico pero sí han mostrado toxicidad peri y postnatal. El riesgo potencial en humanos es desconocido. EVOCAZ CD no debe usarse durante el embarazo, salvo que sea estrictamente necesario.

Lactancia: donepezilo se excreta en la leche en las ratas. Se desconoce si donepezilo se elimina en la leche materna humana y no se han hecho estudios en mujeres en período de lactancia. Por tanto, las mujeres que estén tomando EVOCAZ® CD no deben proporcionar lactancia natural.

## Interacciones:

Donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina, digoxina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa, sertralina o ketoconazol en humanos. La administración concomitante de digoxina, cimetidina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa o sertralina no afecta al metabolismo de donepezilo. Estudios in vitro han demostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y en menor proporción la 2D6 están involucradas en el metabolismo de donepezilo. Los estudios de interacción del fármaco llevados a cabo in vitro demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de CYP3A4 y de 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de donepezilo. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores de CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de donepezilo.

En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de donepezilo en un 30% aproximadamente. Según dos estudios in vitro, donepezilo muestra poca o ninguna evidencia de inhibición directa de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19 en concentraciones clínicamente relevantes.

Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de donepezilo. Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución. Donepezilo puede interferir potencialmente con fármacos que presenten actividad anticolinérgica. También tiene el potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros fármacos bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o fármacos beta bloqueantes que tienen efectos sobre la conducción cardiaca. En un estudio in vitro, se observó que donepezilo no era un sustrato de la glicoproteína P.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes con donepezilo. Se recomienda precaución cuando se utilice donepezilo en combinación con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc y puede ser necesaria la monitorización clínica (ECG). Algunos ejemplos son:

- Antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina)
- Antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol)
- Ciertos antidepresivos (p. ej., citalopram, escitalopram, amitriptilina)
- Otros antipsicóticos (p. ej., derivados de la fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona)
- Ciertos antibióticos (p. ej., claritromicina, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino)

## Sobredosificación:

La mediana estimada de la dosis letal de donepezilo, tras la administración de una dosis oral única a ratones y a ratas es de 45 y de 32 mg/kg, respectivamente, es decir, aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10mg/día. Se observaron en animales signos de estimulación colinérgica relacionada con las dosis, que incluyeron reducción de los movimientos espontáneos, posición en decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimo, convulsiones clónicas, insuficiencia respiratoria, salivación, miosis, fasciculación e hipotermia en la superficie corporal.

La sobredosificación con inhibidores de la colinesterasa puede dar lugar a crisis colinérgicas, caracterizadas por náuseas violentas, vómitos, salivación, sudores, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria, colapso y convulsiones. Es posible que se observe un incremento de la debilidad muscular, que podría conducir a la muerte si los músculos respiratorios están involucrados.

Tratamiento general de la sobredosis:

Como en cualquier caso de sobredosificación, se deben utilizar medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios tales como la atropina pueden ser utilizados como antídotos en la sobredosificación con EVOCAZ® CD. Se recomienda administrar una inyección intravenosa de sulfato de atropina de forma titulada: una dosis inicial de 1.0 a 2.0 mg i.v., con dosis posteriores basadas en la respuesta clínica. Se han comunicado respuestas atípicas en la tensión arterial y en la frecuencia cardiaca con otros colinomiméticos cuando se administran conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios como el glucopirrolato. Se desconoce si donepezilo y/o sus metabolitos pueden ser eliminados mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal, o hemofiltración).

## Almacenaje:

Condiciones de almacenamiento de Evocaz CD de 5 y 10 mg es de 25°C, con un periodo de eficacia de 24 meses.

# FIBROTINA LIDOSE

Hipolipemiantes



## 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 fíbrico cuyos efectos hipolipemiantes descritos en el ser humano están mediados por la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo alfa (PPAR $\alpha$ ). 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 $\alpha$ ). 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 $\alpha$  aumenta también la síntesis de apoproteínas A-I, A-II y colesterol HDL.

La concentración plasmática de ácido úrico aumenta aproximadamente un 20 % en los pacientes con hiperlipidemia, especialmente en los que presentan la enfermedad tipo IV. El fenofibrato tiene un efecto uricosúrico y, por consiguiente, ofrece un beneficio adicional a esos pacientes.

#### Pravastatina

La pravastatina es un inhibidor competitivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que cataliza el paso inicial limitante de la biosíntesis del colesterol, y produce un efecto hipolipemiante por dos vías. En primer lugar, reduce ligeramente la síntesis del colesterol intracelular como consecuencia de la inhibición reversible y competitiva específica de la HMG-CoA reductasa. El resultado es un incremento del número de receptores LDL en la superficie celular y un aumento del catabolismo mediado por esos receptores y del aclaramiento del colesterol LDL circulante.

En segundo lugar, la pravastatina inhibe la producción de LDL al inhibir la síntesis hepática de colesterol VLDL, precursor del colesterol LDL.

Tanto en sujetos sanos como en pacientes con hipercolesterolemia, la pravastatina reduce los valores de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B, colesterol VLDL y triglicéridos; y eleva los valores de colesterol HDL y apolipoproteína A.

#### FIBROTINA LIDOSE

Los efectos respectivos de la pravastatina y el fenofibrato son complementarios. La pravastatina es más eficaz para conseguir un descenso de los valores de colesterol LDL y colesterol total, pero sus efectos en los TG y el colesterol HDL son modestos, mientras que el fenofibrato es muy eficaz para conseguir un descenso de los TG y una elevación del colesterol HDL, pero tiene pocos efectos en el colesterol LDL.

Por su parte, los fibratos tienen la propiedad de que modifican el tamaño y la densidad de las partículas de colesterol LDL para hacerlo menos aterógeno.

Se ha demostrado también que la combinación de fibratos y estatinas aumenta de manera sinérgica las actividades de transcripción de los receptores PPAR .

#### PERFIL FARMACOCINÉTICO

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró fenofibrato conjuntamente con pravastatina.

#### Absorción:

En un estudio de dosis únicas, se demostró la bioequivalencia de FIBROTINA LIDOSE y la administración conjunta de fenofibrato y pravastatina. Sin embargo, los resultados de un estudio de dosis múltiples indicaron que el producto no es bioequivalente porque la biodisponibilidad tras la administración reiterada es un 20 % menor para el componente fenofibrato de la combinación. Esa diferencia se debe al contenido de grasas de la comida. Por consiguiente, no se puede considerar que la CDF (FIBROTINA) sea intercambiable por la administración conjunta de sendos preparados de fenofibrato y pravastatina como únicos principios activos.

Se ha realizado un estudio farmacocinético después de la administración de una dosis única de FIBROTINA LIDOSE en condiciones postprandiales y de ayuno. Los resultados de dicho estudio indican que los alimentos afectan tanto a la velocidad como al grado de absorción en la CDF. La biodisponibilidad de ácido fenofíbrico es menor en condiciones de ayuno después de la administración de una dosis única de la combinación de fenofibrato-pravastatina 160/40 mg. La disminución de los valores de AUC<sub>t</sub>, AUC y Cmáx del ácido fenofíbrico (estimación puntual) es del 30,94 %, el 10,9 % y el 68,71 % respectivamente.

La biodisponibilidad de la pravastatina es mayor tras la administración de una dosis única del producto de ensayo fenofibrato/pravastatina 160/40 mg en condiciones de ayuno que tras la administración de una dosis única de dicho producto en condiciones postprandiales. El aumento de AUC , AUC<sub>t</sub> y Cmáx es del 111,88 %, 114,06 % y 115,28 %, respectivamente. Al igual que con otras formulaciones que contienen fenofibrato, se recomienda tomar la combinación fija con alimentos, ya que la biodisponibilidad del fenofibrato aumenta cuando se administra con alimentos, sin que se altere la eficacia hipolipemiante de la pravastatina.

#### Pravastatina

La pravastatina se administra por vía oral en su forma activa. Se absorbe rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1 y 1,5 horas después de su ingestión. Por término medio, se absorbe el 34 % de la dosis administrada por vía oral, con una biodisponibilidad absoluta del 17 %.

La presencia de alimentos en el tubo digestivo reduce la biodisponibilidad, pero el efecto hipocolesterolemiant

de la pravastatina es el mismo se tome con o sin alimentos.

Tras su absorción, el 66 % de la pravastatina experimenta un metabolismo de primer paso en el hígado, que es su principal lugar de acción y el lugar principal de la síntesis de colesterol y del aclaramiento de colesterol LDL. Los estudios in vitro han demostrado que la pravastatina es transportada al interior de los hepatocitos en mucha mayor medida que al interior de otras células. Debido a este importante metabolismo de primer paso en el hígado, las concentraciones plasmáticas de pravastatina tienen sólo un valor limitado en la predicción del efecto hipolipemiante. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a las dosis administradas.

#### Fenofibrato

Las concentraciones plasmáticas máximas (Cmáx) se alcanzan en el plazo de 4 a 5 horas después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas se mantienen estables si el paciente recibe un tratamiento continuo.

La absorción de fenofibrato aumenta cuando se administra conjuntamente con alimentos. El efecto de los alimentos aumenta con el contenido de grasas: cuanto mayor sea el contenido de lípidos, mayor es la biodisponibilidad del fenofibrato.

#### Distribución:

##### Pravastatina

Aproximadamente el 50 % de la pravastatina circulante se une a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de aproximadamente 0,5 l/kg. Una pequeña cantidad de pravastatina pasa a la leche materna.

#### Fenofibrato

El ácido fenofíbrico se une fuertemente a la albúmina plasmática (más de 99 %).

#### Metabolismo y excreción:

##### Pravastatina

La pravastatina no es metabolizada significativamente por el citocromo P450, ni parece ser un sustrato ni un inhibidor de la glicoproteína-P, pero sí es un sustrato de otras proteínas transportadoras. Tras su administración oral, el 20 % de la dosis inicial se elimina en la orina y el 70 % en las heces. La semivida de eliminación plasmática de la pravastatina oral es de 1,5 a 2 horas.

Tras su administración intravenosa, el 47 % de la dosis se elimina por vía renal y otro 53 % por excreción biliar y biotransformación. El principal producto de degradación de la pravastatina es el metabolito isomérico 3- -hidroxi, que exhibe entre la décima y la cuadragésima parte de la actividad inhibidora de la HMG CoA-reductasa que la del compuesto original.

El aclaramiento sistémico de pravastatina es de 0,81 l/h/kg y el aclaramiento renal de 0,38 l/h/kg, lo que indica secreción tubular.

#### Fenofibrato

No se puede detectar fenofibrato intacto en el plasma, donde el metabolito principal es el ácido fenofíbrico. El fármaco se elimina principalmente en la orina. Prácticamente todo el medicamento se elimina en 6 días. El fenofibrato se excreta principalmente en forma de ácido fenofíbrico y su conjugado glucurónico. En pacientes de edad avanzada, no se modifica el aclaramiento plasmático total aparente de ácido fenofíbrico. La semivida de eliminación plasmática del ácido fenofíbrico es de 20 horas aproximadamente.

Los estudios cinéticos realizados tras la administración de una dosis única o un tratamiento continuo han demostrado que el fármaco no se acumula. El ácido fenofíbrico no se elimina mediante hemodiálisis.

## Indicaciones:

FIBROTINA LIDOSE está indicado como complemento para dietas y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio, reducción de peso) para el tratamiento de la hiperlipidemia mixta en pacientes adultos con un alto riesgo cardiovascular para reducir los triglicéridos y aumentar el nivel del colesterol HDL cuando los valores de colesterol LDL se controlan suficientemente cuando reciben tratamiento con pravastatina 40 mg en monoterapia.

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis:

Antes de iniciar el tratamiento con FIBROTINA LIDOSE, se deben descartar otras causas secundarias de dislipidemia y prescribir a los pacientes una dieta estándar para reducir el colesterol y los triglicéridos, que deberán seguir durante todo el tratamiento.

Dosis usual:

Adultos: La dosis recomendada es de una cápsula al día. Los pacientes deben mantener las restricciones dietéticas instituidas antes del tratamiento.

La respuesta al tratamiento debe vigilarse mediante la determinación de los valores de lípidos séricos.

El tratamiento con FIBROTINA LIDOSE suele ir seguido de una rápida reducción de dichos valores y, si en el plazo de tres meses no ha conseguido una respuesta suficiente, deberá suspenderse.

Adultos mayores: El tratamiento con FIBROTINA LIDOSE se debe prescribir después de haber evaluado la función renal. Se dispone de datos limitados sobre la seguridad de FIBROTINA LIDOSE en pacientes mayores de 75 años, por lo que se recomienda administrarlo con precaución.

Pacientes pediátricos: El uso de FIBROTINA LIDOSE en la población pediátrica no es relevante para la indicación de dislipidemia mixta.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario modificar la posología en pacientes con insuficiencia renal leve.

FIBROTINA LIDOSE está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (definida como un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. FIBROTINA LIDOSE no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Forma de administración: La dosis recomendada es de una cápsula diaria en la cena. Dado que con el estómago vacío se absorbe peor, FIBROTINA LIDOSE debe tomarse con alimentos.

## Contraindicaciones:

FIBROTINA LIDOSE está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de este medicamento.
- Insuficiencia hepática grave como cirrosis biliar o hepatopatía activa, con elevaciones persistentes e inexplicadas de los resultados obtenidos en las pruebas de la función hepática (incluida la elevación de las transaminasas séricas) más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN).
- Insuficiencia renal moderada o grave (definida como un aclaramiento estimado de creatinina < 60 ml/min.)
- Reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Pancreatitis aguda o crónica, con excepción de la pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia intensa.
- Antecedentes personales de miopatía o rabdomiolisis con estatinas o fibratos, o elevación confirmada de la creatina fosfocinasa (CK) más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) con un tratamiento previo de estatinas.
- Embarazo y lactancia.
- Niños y adolescentes (menores de 18 años).

## Reacciones Adversas:

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); 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	Diabetesmellitus agravada, obesidad	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Alteración del sueño como insomnio y pesadillas	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, parestesia	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, eructos, flatulencia, náuseas, molestias abdominales, vómitos	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Elevación de transaminasas. Dolor hepático, elevación de gammaglutamiltransferasa	Frecuentes Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, urticaria	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Artralgia, dolor de espalda, elevación de creatina fosfocinasa sérica, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Elevación de la creatinina sérica, disminución del aclaramiento renal de creatinina, aumento de aclaramiento renal de creatinina. Insuficiencia renal	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, cansancio, enfermedad pseudogripal	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Elevación del colesterol en sangre, elevación de los triglicéridos en sangre, aumento de las lipoproteínas de baja densidad, ganancia de peso	Poco frecuentes

Descripción de algunos acontecimientos adversos:

**Musculoesqueléticos:** Rara vez se han notificado elevaciones marcadas y persistentes de la creatina fosfocinasa (CK). En estudios clínicos, la incidencia de elevaciones importantes de la creatina fosfocinasa ( $CK \geq 3$  veces el LSN,  $\leq 5$  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,  $\leq 10$  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.

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas (Fenofibrato)</b>	<b>Reacciones Adversas (Pravastatina)</b>	<b>Frecuencia</b>
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		Poco frecuentes Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, reacciones de fotosensibilidad	Ictericia, necrosis hepática fulminante	Raras Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conjuntivo y de los huesos	Trastornos musculares (por ejemplo, miositis, debilidad muscular)	Eruzión cutánea, anomalías del cuero cabelludo/cabello (incluida la alopecia)	Poco frecuentes
Trastornos generales	Rabdomiólisis	Rabdomiólisis, que pueden acompañarse de insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, miopatía; miositis, polimiositis. Casos aislados de trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con rotura.	Muy raras No se conoce
Trastornos renales y urinarios		Micción anormal (como disuria, frecuencia, nicturia)	Poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción sexual	Disfunción sexual	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Elevación de la urea en sangre	Cansancio	Poco frecuentes 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  $\geq$  5,6mmol/l, IMC  $>$  30 kg/m<sup>2</sup>, 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, rabdomiolisis con o sin insuficiencia renal secundaria. La rabdomiolisis 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 rabdomiolisis (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/m<sup>2</sup>, hipertrigliceridemia e hipertensión) deberán ser monitorizados tanto clínica como bioquímicamente de acuerdo con las guías clínicas apropiadas.

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

La influencia de FIBROTINA LIDOSE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, si es necesario conducir vehículos o utilizar máquinas, hay que tener en cuenta que se pueden sufrir mareos y alteraciones visuales durante el tratamiento.

## Embarazo y Lactancia:

#### Embarazo:

##### Pravastatina sódica

La pravastatina está contraindicada durante el embarazo y debe administrarse a mujeres en edad fértil sólo cuando estas pacientes tengan escasas probabilidades de concebir y hayan sido informadas de los posibles riesgos. Se recomienda especial precaución en mujeres en edad fértil y siempre debe comprobarse que hayan entendido correctamente los posibles riesgos que conlleva el tratamiento con pravastatina durante el embarazo. Si una paciente tiene previsto quedar o se queda embarazada, debe informar al médico de inmediato y suspender el tratamiento con pravastatina debido al posible riesgo para el feto.

##### Fenofibrato

No hay datos sobre el uso del fenofibrato en pacientes embarazadas. Los estudios realizados en animales no han demostrado efectos teratógenos. Se ha demostrado toxicidad fetal con dosis que están dentro del intervalo de la toxicidad materna. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano.

**FIBROTINA LIDOSE:** No se dispone de datos sobre el uso combinado de pravastatina y fenofibrato en mujeres embarazadas. Esta combinación no se ha evaluado en estudios de toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante el embarazo FIBROTINA LIDOSE también lo está.

#### Lactancia:

##### Pravastatina sódica

Una pequeña cantidad de pravastatina se excreta en la leche materna humana; por consiguiente, la pravastatina está contraindicada durante la lactancia.

##### Fenofibrato

El fenofibrato se excreta en la leche de ratas hembra. No existen datos sobre la excreción del fenofibrato o de sus metabolitos en la leche materna humana.

**FIBROTINA LIDOSE:** No se han realizado estudios de FIBROTINA LIDOSE en animales lactantes. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante la lactancia, FIBROTINA LIDOSE también lo está.

**Fertilidad:** No se han observado efectos en la fertilidad del fenofibrato o de la pravastatina en estudios de toxicidad para la reproducción.

No se dispone de datos relativos a la fertilidad con el uso combinado de fenofibrato y pravastatina.

## Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones con FIBROTINA LIDOSE; sin embargo, el uso simultáneo de los principios activos en pacientes que estaban participando en estudios clínicos no ha producido interacciones inesperadas. A continuación se presenta la información disponible sobre los principios activos administrados en monoterapia (fenofibrato y pravastatina).

### Interacciones con Pravastatina:

- Colestiramina/colestipol: La administración concomitante redujo en aproximadamente el 40 % o el 50 % la biodisponibilidad de la pravastatina. No se produjo ninguna disminución clínicamente significativa de la biodisponibilidad ni del efecto terapéutico cuando la pravastatina se administró una hora antes o cuatro horas después que la colestiramina, o una hora antes que el colestipol.
- Ciclosporina: La administración concomitante de pravastatina y ciclosporina multiplica aproximadamente por cuatro la exposición sistémica a la pravastatina. En algunos pacientes, sin embargo, el aumento de dicha exposición puede ser mayor. Se recomienda la vigilancia clínica y bioquímica de los pacientes que reciban esa combinación.
- Productos metabolizados por el citocromo P450: La pravastatina no es metabolizada en un grado clínicamente significativo por el sistema del citocromo P450. Por ello se pueden añadir medicamentos que son metabolizados por el sistema del citocromo P450 o que lo inhiben a un régimen estable de pravastatina sin alterar significativamente la concentración plasmática de esta última, como ocurre con otras estatinas. La ausencia de una interacción farmacocinética significativa con pravastatina se ha demostrado específicamente para una serie de medicamentos, sobre todo los que son sustratos o inhibidores de la CYP3A4, como diltiazem, verapamilo, itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa o zumo de pomelo, y los inhibidores de la CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol). En uno de dos estudios sobre interacciones con pravastatina y eritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del área bajo la curva (AUC) (70 %) y de la Cmáx (121 %) en el grupo de pravastatina. En un estudio similar con claritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (110 %) y de la Cmáx (127 %). Aunque esos cambios fueron pequeños, se recomienda precaución cuando se administre pravastatina en combinación con eritromicina o claritromicina.
- Ácido fusídico: Una interacción medicamentosa entre la pravastatina y el ácido fusídico puede provocar un aumento del riesgo de rabdomiolisis. La administración conjunta de ácido fusídico y estatinas podría aumentar el riesgo de miopatías, inclusive la rabdomiolisis. 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 rabdomiolisis (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



## Bibliografia:

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

## Descripción:

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

## Composición:

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

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

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

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

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

## Presentaciones:

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

## Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

#### MECANISMO DE ACCIÓN:

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

#### PERFIL FARMACOCINETICO

##### Absorción:

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

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

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

##### Distribución:

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

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

##### Metabolismo:

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

##### Excreción:

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

## Indicaciones:

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

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

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

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

## Contraindicaciones:

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

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

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

## Reacciones Adversas:

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

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

## Precauciones y Advertencias:

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

Evaluar los antecedentes cardiacos de los pacientes antes de prescribir domperidona, particularmente si existen antecedentes de prolongación de intervalos de la conducción cardiaca, en especial QTc (intervalo QT corregido), trastornos electrolíticos significativos o enfermedades cardíacas subyacentes, como insuficiencia cardíaca 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 7 $\mu$ g 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.

# LATO

Antiglaucomatoso



## Bibliografia:

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

## Descripción:

Latof contiene latanoprost, un análogo de la Prostaglandina F2 alfa, indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto.

## Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:  
Latanoprost 0,005 g  
Excipientes c.s.p.

## Presentaciones:

Frasco gotario de 2,5 ml

## Propiedades Farmacológicas:

Latanoprost es un análogo de la Prostaglandina F2 alfa indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto. Es un agonista del receptor prostanoide de la Prostaglandina F2 alfa (PG F2 alfa), que se considera reductor de la presión intraocular al aumentar el drenaje del humor acuoso. Puede originar un cambio gradual del color del ojo incrementando la cantidad de pigmento pardo en el iris. Este efecto se produce por el aumento de la melanina en los melanocitos del estroma del iris y es más evidente en los ojos de color mixto.

PG F2 alfa y su éster simple (PG F2 alfa - isopropil éster), son capaces de inducir efectos hipotensores oculares después de una aplicación tópica y han sido evaluados en pacientes con hipertensión intraocular y glaucoma. Las prostaglandinas fenilsustituidas fueron desarrolladas como prodrogas con la finalidad de mejorar su tolerancia.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Latanoprost disminuye la presión intraocular debido, principalmente, a un aumento del flujo de salida de humor acuoso a nivel uveoescleral. Latanoprost no altera la producción del humor acuoso. Este mecanismo parece aplicarse a otros ésteres PG F2 alfa y es diferente al mecanismo de otros agentes antiglaucomatosos, lo que posibilita el uso efectivo de Latanoprost en algunas combinaciones.

Estudios realizados en pacientes tratados durante 6 meses una vez al día con Latanoprost experimentaron una reducción de la presión intraocular de 6 a 8 mmHg. Latanoprost una vez al día ha sido por lo menos tan efectivo

como timolol dos veces al día en reducir la presión intraocular. Se ha observado efectos aditivos sobre la presión intraocular con el uso combinado de timolol y Latanoprost en pacientes con glaucoma no controlado.

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción:

Latanoprost se absorbe a través de la córnea, donde el profármaco en forma de éster isopropílico se hidroliza a la forma de ácido, para llegar a ser biológicamente activo. Latanoprost es altamente lipofílico y se hidroliza a ácidos libres que difunden desde la córnea hacia el humor acuoso. Los estudios en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente dos horas después de la administración tópica, observándose una respuesta inicial para el tratamiento del glaucoma en 3 a 4 horas.

Se ha descrito una reducción significativa de la presión intraocular desde las 6 hasta las 24 horas después de la dosis inicial de Latanoprost solución oftálmica, en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma. La respuesta máxima se manifiesta entre las 8 y 12 horas.

Reducciones significativas en la presión intraocular se han observado 20 a 23 horas después de la administración una vez al día de Latanoprost solución oftálmica. La razón de la larga duración del efecto de Latanoprost no está clara, pero puede estar relacionada con su efecto sobre la salida del flujo uveoescleral. Se ha sugerido que la eficacia comparable de Latanoprost aplicado una vez al día versus dos veces al día, podría estar relacionada con el desarrollo de algún grado de tolerancia a nivel de receptor.

### Distribución:

El volumen de distribución en humanos es de  $0,16 \pm 0,02 \text{ L/Kg}$ . El ácido biológicamente activo de latanoprost puede ser medido en el humor acuoso durante las primeras 4 horas, y en el plasma sólo durante la primera hora después de la administración local.

Los ácidos libres de Latanoprost sirven como sustratos para los sistemas de transporte de prostaglandinas, lo que impide su acumulación en la retina o cerebro.

### Metabolismo:

Latanoprost es hidrolizado por las esterasas en la córnea al ácido biológicamente activo. El ácido activo de latanoprost alcanza la circulación sistémica y es principalmente metabolizado por el hígado hasta el 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor metabolitos a través de -oxidación de ácidos grasos.

### Excreción:

La eliminación del ácido de latanoprost a partir de plasma humano es rápida ( $t_{1/2} = 17 \text{ min}$ ) después de la administración tanto por vía intravenosa como por aplicación tópica. El clearance total es de aproximadamente  $7 \text{ mL/min/Kg}$ .

Después de la -oxidación hepática, los metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. Aproximadamente 88% y 98% de la dosis administrada se recupera en la orina tras la administración tópica y por vía intravenosa, respectivamente.

## Indicaciones:

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular en pacientes que presentan intolerancia a otros fármacos que disminuyen la presión intraocular.

## Posología y Administración:

Dosis : Según prescripción médica

Vía : Ocular

Forma farmacéutica : Solución Oftálmica

### Dosis usual en adultos:

Administrar 1 gota de solución oftálmica al día en cada ojo afectado, de preferencia durante las primeras horas de la noche.

En caso de usarse más de un medicamento oftálmico tópico, éstos deberán aplicarse con un lapso de por lo

menos 5 minutos entre ellos.

## Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a los derivados de las prostaglandinas. No administrar a pacientes con hipersensibilidad al cloruro de benzalconio o a cualquier otro ingrediente de la fórmula.

## Carcinogenesis:

Latanoprost no fue mutagénico en bacterias, en el linfoma de ratón o en ensayos de micronúcleos de ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas in vitro con linfocitos humanos.

Latanoprost no fue carcinogénico en ratones o ratas cuando se administró por sonda oral a dosis de hasta 170 mg/Kg/día (aproximadamente 2.800 veces la dosis recomendada máxima en humanos) durante un máximo de 20 - 24 meses.

No se ha encontrado ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios con animales, tras la administración de latanoprost.

## Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas oculares reportadas con una incidencia entre un 5 y un 15% fueron: visión borrosa, ardor, hiperemia conjuntival, sensación de cuerpo extraño, prurito, aumento de la pigmentación del iris y queratitis punctata.

Otros eventos adversos reportados con una incidencia entre el 1% y el 4% son: ojo seco, dolor ocular, lagrimeo excesivo, formación de costras palpebrales, malestar, dolor o edema palpebral, eritema, y fotofobia.

Las reacciones adversas, que se presentan en menos del 1% de los pacientes son: conjuntivitis y diplopía.

Reacciones adversas consideradas muy raras son: embolia arterial de la retina, desprendimiento de retina y hemorragia vítreo en retinopatía diabética.

A nivel sistémico, las reacciones adversas reportadas más comúnmente son: infección del tracto respiratorio superior/resfriado o gripe, (4%). Dolor en el pecho/angina de pecho/ dolor de espalda y reacción alérgica en la piel (1 a 2%).

También se ha reportado asma y exacerbación del asma, disnea, edema corneal y erosiones, queratitis por herpes, necrólisis epidérmica tóxica.

## Precauciones y Advertencias:

Se ha informado de casos en los que latanoprost solución oftálmica ha causado pigmentación de tejidos. Los cambios reportados con mayor frecuencia han sido el incremento en la pigmentación del iris, tejidos periorbitarios (párpados) y pestañas. Se espera que la pigmentación aumente en relación al tiempo de administración de latanoprost.

Después de la interrupción del tratamiento con latanoprost, la pigmentación del iris probablemente no revierta, en tanto la pigmentación del tejido periorbitario y los cambios en las pestañas suelen ser reversibles. Los pacientes que reciben tratamiento con latanoprost deben ser informados de la posibilidad del aumento de la pigmentación. Los efectos del aumento de la pigmentación más allá de 5 años no se conocen.

Latanoprost puede alterar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado aumentando la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas o pelos. Estos cambios son generalmente reversibles al suspender el

tratamiento.

Latanoprost se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de inflamación intraocular (iritis/uveitis) y no debe utilizarse en pacientes con inflamación intraocular activa. Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular quístico durante el tratamiento con latanoprost. Estos informes han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con desgarro en la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular. Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes que no tienen una cápsula posterior intacta o que poseen factores de riesgo de edema macular.

No hay experiencia en el uso delatanoprost en glaucoma inflamatorio, neovascular, de ángulo estrecho o congénito y la experiencia es limitada en el glaucoma de ángulo abierto con pseudofaquia y en el glaucoma pigmentario.

La combinación de dos o más prostaglandinas o análogos de prostaglandinas, incluido latanoprost, no es recomendable. Se ha visto que la administración de estos productos más de una vez al día podría disminuir la presión intraocular o causar una paradojal elevación de la PIO.

Administrar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, o con glaucoma neovascular.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso geriátrico: No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre las personas de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

Los lentes de contacto se deben retirar antes de la administración de latanoprost y pueden volver a colocarse 15 minutos después de la administración.

Los pacientes también deben ser advertidos de que si desarrollan una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, o bien van a someterse a una cirugía ocular, inmediatamente deben buscar el consejo de su médico sobre la continuidad del tratamiento.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos u otros) con dosis muy superiores a las máximas recomendadas en humanos; sin embargo no hay estudios controlados en mujeres. Por esa razón, latanoprost puede ser administrado en mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia: Se desconoce si este fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando latanoprost necesita ser administrado a una mujer que 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 recomienda este medicamento a otra persona

# MOXAVAL

Antibiótico



## Bibliografia:

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

## Descripción:

MOXAVAL contiene moxifloxacino, un antibacteriano fluoroquinolónico

## Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:  
Moxifloxacino (como clorhidrato) 400 mg  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Envases con 7 y 10 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Quinolonas antibacterianas, fluoroquinolona, código ATC: J01MA14

Mecanismo de acción:

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

La acción bactericida de moxifloxacino resulta de la inhibición de ambos tipos de topoisomerasas II (ADN girasa y topoisomerasa IV) necesarias para la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. Parece que la porción C8-metoxi contribuye a favorecer la actividad y a reducir la selección de mutantes resistentes de las bacterias Gram-positivas, en comparación con el grupo C8-H. La presencia masiva del sustituyente bicicloamina en la posición C7 impide el eflujo activo, asociado a los genes norA o pmrA observados en determinadas bacterias Gram-positivas.

Las investigaciones farmacodinámicas demostraron que moxifloxacino presenta una actividad bactericida dependiente de la concentración. Las concentraciones mínimas bactericidas (CMB) están en el rango de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI).

Efectos sobre la flora intestinal en humanos:

Según referencias bibliográficas, tras la administración oral de moxifloxacino a voluntarios, se observaron los siguientes cambios en la flora intestinal: se produjo una reducción de Escherichia coli, Bacillus spp., Enterococcus spp. y Klebsiella spp., al igual que de los anaerobios Bacteroides vulgatus, Bifidobacterium spp,

Eubacterium spp y Peptostreptococcus spp. Hubo un aumento de Bacteroides 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>	$\leq 0,25 \text{ mg/l}$ $\geq 25 \text{ mm}$	$> 0,25 \text{ mg/l}$ $< 25 \text{ mm}$
<i>Estafilococos coagulasa negativos</i>	$\leq 0,25 \text{ mg/l}$ $\geq 28 \text{ mm}$	$> 0,25 \text{ mg/l}$ $< 28 \text{ mm}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 22 \text{ mm}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$ $< 22 \text{ mm}$
<i>Streptococcus grupos A, B, C, G</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 19 \text{ mm}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$ $< 19 \text{ mm}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,125 \text{ mg/l} (1)$ $\geq 28 \text{ mm}$	$> 0,125 \text{ mg/l}$ $< 28 \text{ mm}$
<i>Moraxella catarralis</i>	$\leq 0,25 \text{ mg/l}$ $\geq 26 \text{ mm}$	$> 0,25 \text{ mg/l}$ $< 26 \text{ mm}$
<i>Enterobacteriales</i>	$\leq 0,25 \text{ mg/l}$ $\geq 22 \text{ mm}$	$> 0,25 \text{ mg/l}$ $< 22 \text{ mm}$
<i>Corynebacterium spp.</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 25 \text{ mm}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$ $< 25 \text{ mm}$
Puntos de corte no relacionados con la especie*	$\leq 0,25 \text{ mg/l}$	$> 0,25 \text{ mg/l}$

\*Los puntos de corte no relacionados con la especie se determinaron principalmente a partir de datos farmacocinéticos/farmacodinámicos y son independientes de las distribuciones de CMI de las especies en cuestión. Sólo se utilizan para especies sin punto de corte específico asignado y no se deben utilizar en especies para las que no se han determinado todavía criterios de interpretación.

#### Sensibilidad microbiológica:

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y en función del tiempo para determinadas especies, por lo que es deseable disponer de información local de las resistencias, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del fármaco sea dudosa, al menos en algunos tipos de infecciones se debe solicitar la opinión de un experto según sea necesario.

#### Especies frecuentemente sensibles

##### Microorganismos aerobios Gram positivos

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus*\* (sensible a meticilina)

*Streptococcus agalactiae* (grupo B)

## Organismos intrínsecamente resistentes (*S. constellatus* y *S. intermedius*)\*

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus pyogenes*\* (grupo A)

Streptococcus viridans group (S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophiles)

## Microorganismos aerobios Gram negativos

*Acinetobacter baumanii*

*Haemophilus influenzae*\*

*Haemophilus parainfluenzae* \*

*Legionella pneumophila*

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* \*

## Microorganismos anaerobios

*Fusobacterium* spp.

*Prevotella* spp.

## "Otros" microorganismos

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*\*

*Chlamydia trachomatis*\*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma genitalium*

*Mycoplasma hominis*

*Mycoplasma pneumoniae*\*

## **Especies en las que la resistencia adquirida puede construir un problema**

### Microorganismos aerobios Gram positivos

*Enterococcus faecalis*\*

*Enterococcus faecium*\*

*Staphylococcus aureus* (resistente a meticilina)+

### Microorganismos aerobios Gram negativos

*Enterobacter cloacae*\*

*Escherichia coli*\*

*Klebsiella pneumoniae*\*#

*Klebsiella oxytoca*

*Neisseria gonorrhoeae*\*+

*Proteus mirabilis*\*

### Microorganismos anaerobios

*Bacteroides fragilis*\*

*Peptostreptococcus* spp.\*

## **Organismos intrínsecamente resistentes**

### Microorganismos aerobios Gram negativos

*Pseudomonas aeruginosa*

\* La actividad ha sido satisfactoriamente demostrada en cepas sensibles en los ensayos clínicos en las indicaciones autorizadas.

# Las cepas productoras de ESBL son resistentes a fluoroquinolonas

+ Tasa de resistencia > 50 % en uno o más países

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad:

Tras su administración oral, moxifloxacino se absorbe rápida y casi completamente. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 91%.

La farmacocinética es lineal en el rango de 50-800 mg con dosis únicas y hasta 600 mg de una dosis al día durante 10 días. Tras una dosis oral de 400 mg, se alcanzan las concentraciones máximas de 3,1 mg/l a las 0,5-4 horas tras la administración. Las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas en estado estacionario (400 mg una vez al día) fueron de 3,2 y 0,6 mg/l, respectivamente. En estado estacionario, la exposición durante el intervalo de dosificación es aproximadamente un 30 % superior que tras la primera dosis.

Distribución:

Moxifloxacino se distribuye rápidamente a los espacios extravasculares; tras una dosis de 400 mg, se observa un AUC de 35 mg·h/l. El volumen de distribución en estado estacionario (V<sub>ss</sub>) es de aproximadamente 2 l/kg. Según

referencias bibliográficas, en experimentos in vitro y ex vivo, se observó una unión a proteínas de aproximadamente un 40-42 %, independiente de la concentración del fármaco. Moxifloxacino se une principalmente a la albúmina sérica.

Tras la administración oral de una dosis única de 400 mg de moxifloxacino, las concentraciones máximas (media geométrica) fueron las siguientes:

Tejido	Concentración	Relación tejido/plasma
Plasma	3,1 mg/l	-
Saliva	3,6 mg/l	0,75-(1,3)
Líquido vesicular	1,6(1) mg/l	1,7(1)
Mucosa bronquial	5,4 mg/kg	1,7-2,1
Macrófagos alveolares	56,7 mg/kg	18,6-70,0
Líquido de revestimiento epitelial	20,7 mg/l	5-7
Seno maxilar	7,5 mg/kg	2,0
Seno etmoides	8,2 mg/kg	2,1
Pólipos nasales	9,1 mg/kg	2,6
Líquido intersticial	1,0(2 )mg/l	0,8 - 1,4(2,3)
Tracto genital femenino*	10,2(4) mg/l	1,72(4)

\*administración intravenosa de una única dosis de 400 mg

(1) 10 h después de la administración

(2 ) concentración libre

(3) de 3 h hasta 36 h tras la dosis

(4) al final de la infusión

#### Biotransformación:

Moxifloxacino experimenta una biotransformación de Fase II y es excretado por vía renal y biliar/fecal como fármaco inalterado y en forma de sulfo-compuesto (M1) y glucurónido (M2). M1 y M2 son los únicos metabolitos relevantes en el hombre, y ambos son microbiológicamente inactivos.

Según referencias bibliográficas, en ensayos clínicos de Fase I y en estudios in vitro, no se observaron interacciones farmacocinéticas metabólicas con otros fármacos sometidos a biotransformación de Fase I, en las que participan enzimas del citocromo P450. No hay indicios de metabolismo oxidativo.

#### Eliminación:

Moxifloxacino se elimina del plasma con una semivida de eliminación media de aproximadamente 12 horas. El aclaramiento corporal total medio aparente tras una dosis de 400 mg oscila entre 179 y 246 ml/min. El aclaramiento renal fue de unos 24-53 ml/min, indicando una reabsorción tubular parcial del fármaco por los riñones.

Tras una dosis de 400 mg, la recuperación en la orina (aproximadamente 19 % de fármaco inalterado, 2,5 % de M1 y 14 % de M2) y en las heces (aproximadamente 25 % de fármaco inalterado, 36 % de M1 y sin reabsorción de M2) alcanzó aproximadamente un 96 %.

La administración concomitante de moxifloxacino con ranitidina o probenecid no alteró el aclaramiento renal del fármaco original.

#### Pacientes de edad avanzada y con bajo peso corporal:

Las concentraciones plasmáticas más altas se observaron en voluntarios sanos con bajo peso corporal (p. ej. mujeres) y en voluntarios de edad avanzada.

#### Insuficiencia renal:

Las propiedades farmacocinéticas de moxifloxacino no difieren de manera significativa en pacientes con insuficiencia renal (incluyendo un aclaramiento de creatinina >20 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). A medida que la función renal disminuye, las concentraciones del metabolito M2 (glucurónido) aumentan en un factor de 2,5 (con un aclaramiento de creatinina de Según referencias bibliográficas, los estudios farmacocinéticos en pacientes con daño hepático (Child Pugh A, B) no han permitido determinar si hay alguna diferencia en comparación con los voluntarios sanos. La alteración de la función hepática se asoció con una exposición superior a M1 en plasma,

mientras que la exposición al fármaco original fue comparable a la exposición en voluntarios sanos. La experiencia clínica del uso de moxifloxacino en pacientes con función hepática alterada es insuficiente.

#### Datos preclínicos sobre seguridad:

Se observaron efectos sobre el sistema hematopoyético en ratas y monos (ligera disminución de eritrocitos y plaquetas). Al igual que con otras quinolonas se observó hepatotoxicidad (elevación de las enzimas hepáticas y degeneración vacuolar) en ratas, monos y perros. En monos se produjo toxicidad del SNC (convulsiones). Estos efectos se observaron solamente tras el tratamiento con dosis altas de moxifloxacino o después de un tratamiento prolongado.

Al igual que otras quinolonas, moxifloxacino fue genotóxico en tests in vitro que utilizan células bacterianas o de mamíferos. Ya que estos efectos pueden ser explicados por una interacción con la girasa bacteriana y, a concentraciones mayores, por una interacción con la topoisomerasa II en las células de mamíferos, se presume que existe un umbral de concentración para la genotoxicidad. En los tests in vivo no se encontró ninguna evidencia de genotoxicidad, a pesar de emplear dosis muy altas de moxifloxacino. Así pues, puede aportarse un margen de seguridad suficiente para las dosis terapéuticas en humanos. Moxifloxacino resultó no cancerígeno en estudios de iniciación/provocación en ratas.

Muchas quinolonas son fotorreactivas y pueden inducir fototoxicidad, fotomutagenicidad y photocarcinogenicidad. Por el contrario, moxifloxacino demostró carecer de propiedades fototóxicas y fotogenotóxicas cuando se estudió en un amplio programa de estudios in vivo e in vitro. Bajo las mismas condiciones otras quinolonas sí indujeron efectos.

A altas concentraciones, moxifloxacino es un inhibidor del componente rápido del rectificador retardado de la corriente de potasio del corazón, y por ello puede causar prolongaciones del intervalo QT. Los estudios toxicológicos realizados en perros, empleando dosis orales de  $\geq 90$  mg/kg y alcanzando concentraciones plasmáticas de  $\geq 16$  mg/l causaron prolongaciones del QT, pero no arritmias. Solamente después de una administración intravenosa altamente acumulativa de más de 50 veces la dosis humana ( $> 300$  mg/kg), alcanzando niveles plasmáticos de  $\geq 200$  mg/l (más de 40 veces el nivel terapéutico) se observaron arritmias ventriculares sin desenlace mortal y reversibles.

Se sabe que las quinolonas producen lesiones en el cartílago de las articulaciones diartrodiales mayores en animales inmaduros. La dosis oral más baja de moxifloxacino que produjo toxicidad articular en perros jóvenes fue cuatro veces superior (expresada en mg/kg) a la dosis terapéutica máxima recomendada de 400 mg (suponiendo un peso corporal de 50 kg) con concentraciones plasmáticas de dos a tres veces superiores a las correspondientes a la dosis terapéutica máxima.

Las pruebas de toxicidad en ratas y monos (dosis repetidas hasta 6 meses) no revelaron indicios de riesgo oculotóxico. En perros, dosis orales altas ( $\geq 60$  mg/kg) que alcanzaron concentraciones plasmáticas  $\geq 20$  mg/l causaron cambios en el electrorretinograma y en casos aislados atrofia de la retina.

Según referencias bibliográficas, los estudios para la reproducción realizados en ratas, conejos y monos indican que moxifloxacino atraviesa la barrera placentaria. Los estudios en ratas (p.o., i.v.) y monos (p.o.) no mostraron indicios de teratogénesis ni alteraciones de la fertilidad tras la administración de moxifloxacino. En fetos de conejos se observó, solamente a una dosis (20 mg/kg i.v.) asociada a toxicidad materna grave, una ligera incidencia de malformaciones en vértebras y costillas. Hubo un aumento de la incidencia de abortos en monos y conejos a las concentraciones plasmáticas terapéuticas humanas. En ratas, se observó disminución de peso fetal, mayor pérdida prenatal, leve aumento de la duración de la gestación y aumento de la actividad espontánea de algunas crías macho y hembra a una dosis 63 veces superior a la dosis máxima recomendada (expresada en mg/kg) y con concentraciones plasmáticas dentro del rango de la dosis terapéutica humana.

## Indicaciones:

Moxaval® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas en pacientes con 18 años en adelante, causadas por microorganismos sensibles a moxifloxacino. Moxaval® debe utilizarse solamente cuando no hay opciones de tratamiento alternativo, cuando no se considera apropiado el uso de otros agentes antibacterianos que son habitualmente recomendados para el tratamiento inicial de estas infecciones o cuando estos han fracasado en la resolución de la infección:

- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada)
- Neumonía adquirida en la comunidad, excepto casos graves.
- Enfermedad inflamatoria pélvica de leve a moderada (p. ej. infecciones del tracto genital superior femenino, incluyendo salpingitis y endometritis), sin absceso tubo-ovárico o pélvico asociados.
- Infecciones cutáneas y de tejidos blandos.

Moxaval® no se recomienda para el uso en monoterapia en la enfermedad inflamatoria pélvica de leve a moderada, sino que debe administrarse en combinación con otro agente antibacteriano apropiado (p. ej. cefalosporina) debido al incremento de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a moxifloxacino, a no ser que pueda excluirse la presencia de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a moxifloxacino.

Moxaval® también se puede utilizar para completar el tratamiento en aquellos pacientes que han demostrado una mejoría durante el tratamiento inicial con moxifloxacino intravenoso para las siguientes indicaciones:

- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos

Moxaval® no debe ser utilizado para iniciar el tratamiento de ningún tipo de infección complicada de piel y tejidos blandos, así como tampoco en los casos graves de neumonía adquirida en la comunidad.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

## Posología y Administración:

Vía de administración: Oral

Dosis: según prescripción médica

Dosis usual en adultos:

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto con de 400 mg una vez al día.

Insuficiencia renal/hepática:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a severa, ni en pacientes sometidos a diálisis crónica, p. ej., hemodiálisis ni a diálisis peritoneal ambulatoria.

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son escasos.

Otras poblaciones especiales:

No se requiere ajuste de la dosis en personas de edad avanzada ni en pacientes con bajo peso corporal.

Población pediátrica

Moxaval® está contraindicado en niños y adolescentes (< 18 años). La eficacia y seguridad de moxifloxacino en niños y adolescentes no han sido establecidas.

Forma de administración:

Los comprimidos recubiertos con deben tragarse enteros con suficiente líquido y pueden tomarse independientemente de las comidas.

Duración de la administración:

Moxaval® comprimidos recubiertos 400 mg debe administrarse con las siguientes duraciones de tratamiento:

Exacerbación aguda de la bronquitis crónica 5-10 días

Neumonía adquirida en la comunidad 10 días

Sinusitis bacteriana aguda 7 días

Enfermedad inflamatoria pélvica leve a moderada 14 días

Moxifloxacino ha sido estudiado en ensayos clínicos durante tratamientos de hasta 14 días.

Tratamiento secuencial (administración intravenosa seguida de administración oral)

Según referencias bibliográficas, en estudios clínicos con tratamiento secuencial, la mayoría de los pacientes

cambiaron de administración intravenosa a oral en 4 días (neumonía adquirida en la comunidad) o en 6 días (infecciones complicadas de piel y tejidos blandos). La duración total recomendada del tratamiento intravenoso y oral es de 7-14 días para la neumonía adquirida en la comunidad y de 7-21 días para las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

No debe excederse la dosis (400 mg una vez al día) ni la duración del tratamiento recomendadas para cada indicación.

## Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, otras quinolonas o a alguno de los excipientes.

- Embarazo o lactancia.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con historia de trastornos en los tendones asociadas al tratamiento con quinolona.

Según referencias bibliográficas, en investigaciones preclínicas y en humanos se han observado cambios en la electrofisiología cardíaca en forma de prolongación del intervalo QT después del tratamiento con moxifloxacino. Por razones de seguridad medicamentosa, moxifloxacino está contraindicado en pacientes con:

- Prolongación del intervalo QT congénita o adquirida y documentada.
- Alteraciones electrolíticas, especialmente hipocalcemia no corregida.
- Bradicardia clínicamente relevante.
- Insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda.
- Historial previo de arritmias sintomáticas

Moxifloxacino no debe administrarse simultáneamente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Según referencias bibliográficas, debido a que los datos clínicos son limitados, moxifloxacino también está contraindicado en pacientes con alteración de la función hepática (Child Pugh C) y en pacientes con un aumento de transaminasas 5 veces por encima del límite superior de la normalidad.

## Reacciones Adversas:

A continuación, Según referencias bibliográficas, se detallan las reacciones adversas basadas en todos los ensayos clínicos y derivadas de informes post-comercialización con moxifloxacino 400 mg (oral y terapia secuencial) ordenadas por frecuencia:

A excepción de la diarrea y las náuseas, todas las demás reacciones adversas se observaron con una frecuencia inferior al 3 %.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

- frecuentes (>1/100 a < 1/10)
- poco frecuentes (>1/1000 a < 1/100)
- raras (>1/10000 a < 10000/1000)
- muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Sobreinfección es debidas a bacterias resistentes u hongos, como la candidiasis oral y vaginal				

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Eosinofilia Prolongación del tiempo de protrombina/aumento del INR		Aumento del valor de protrombina/disminución del INR Agrunalocitosis Pancitopenia	
Trastornos endocrinios				Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica	Anafilaxia, incluyendo de forma muy rara un shock que puede suponer un peligro para la vida, Edema alérgico/angioede-ma (incluyendo el edema laríngeo que puede poner en peligro la vida)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperlipidemia		Hiperglucemias Hiperuricemia	Hipoglucemias Coma hipoglucémico	
Trastornos psiquiátricos*		Reacciones de ansiedad Hiperactividad psicomotora/agitación	Labilidad emocional Depresión (en casos muy raros) puede conducir a comportamientos autolesivos, tales como ideas/pensamientos suicidas o intentos de suicidio. Alucinaciones Delirio	Despersonalización Reacciones psicóticas que pueden conducir a conductas autolesivas, tales como ideas/pensamientos suicidas o intentos de suicidio.	
Trastornos del sistema nervioso*	Cefalea Mareo	Parestesia y disestesia Alteraciones del gusto (incluyendo ageusia en casos muy raros) Confusión y desorientación Alteraciones del sueño	Hipoestesia Alteraciones del olfato (incluyendo anosmia) Trastorno del sueño Alteración de la coordinación (incluyendo alteraciones en la	Hiperestesia	

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		(predominantemente insomnio) Tremor Vertigo Somnolencia	forma de andar, especialmente debidas al mareo o vértigo) Convulsiones incluyendo gran mal Trastornos en la concentración Alteración del habla Amnesia Neuropatía periférica y polineuropatía		
Trastornos oculares*		Alteraciones visuales como diplopía y visión borrosa (especialmente en el curso de reacciones del SNC).	Fotofobia		Pérdida transitoria de la visión (especialmente en el curso de reacciones del SNC) Uveítis y transiluminación iridiana bilateral aguda.
Trastornos del oído y del laberinto*			Acúfenos Deficiencias auditivas, incluyendo la sordera (normalmente reversible)		
Trastornos cardíacos**	Prolongación del intervalo QT en pacientes con hipopotasemia	Prolongación del intervalo QT. Palpitaciones Taquicardia Fibrilación auricular Angina de pecho	Taquiarritmias ventriculares Síncope (es decir, pérdida de la conciencia aguda y de breve duración)	Arritmias inespecíficas Torsade de pointes Paro cardíaco	
Trastornos vasculares**		Vasodilatación	Hipertensión Hipotensión		Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea (incluyendo alteraciones asmáticas)			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales Diarrea	Anorexia Estreñimiento Dispepsia Flatulencia Gastritis Aumento de amilasa	Disfagia Estomatitis Colitis asociada a antibióticos (incluyendo colitis pseudomembranosa, en casos muy raros asociada con		

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
			complicaciones potencialmente mortales)		
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas	Alteración hepática (incluyendo aumento de LDH) Aumento de la bilirrubina Aumento de gammaglutamil-transferasa Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.	Ictericia Hepatitis (principalmente colestásica)	Hepatitis fulminante con 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 epidémica tóxica (con posible peligro para la vida)	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo *		Artralgia Mialgia	Tendinitis Calambres musculares Espasmos musculares Debilidad muscular	Rotura tendinosa Artritis Rigidez muscular Exacerbación de los síntomas de miastenia gravis	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios		Deshidratación	Insuficiencia renal (incluido el aumento del BUN y la creatinina) Insuficiencia Renal.		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración *		Malestar (principalmente astenia o fatiga) Dolores inespecíficos (incluido dolor de espalda, torácico, pélvico y de las extremidades) Sudoración	Edema		

\*Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves, incapacitantes, de duración prolongada (incluso meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a varios, en ocasiones múltiples sistemas orgánicos y sentidos (incluyendo reacciones tales como tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor en las extremidades, alteración de la marcha, neuropatías asociadas a parestesia, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y deterioro de la audición, la visión, el gusto y el olfato) en relación con el uso de

quinolonas y fluoroquinolonas, en algunos casos con independencia de factores de riesgo preexistentes.

\*\*Se han notificado casos de disección y aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas.

Después del tratamiento con otras fluoroquinolonas se han comunicado casos muy raros de los siguientes efectos adversos, que también podrían aparecer durante el tratamiento con moxifloxacino: aumento de la presión intracraneal (incluyendo pseudotumor cerebral), hipernatremia, hipercalcemia, anemia hemolítica, reacciones de fotosensibilidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

## Precauciones y Advertencias:

Se debe evitar el uso de moxifloxacino en pacientes que hayan experimentado con anterioridad reacciones adversas graves con el uso de medicamentos que contienen quinolonas o fluoroquinolonas.

El tratamiento de estos pacientes con moxifloxacino sólo se debe iniciar en ausencia de opciones terapéuticas alternativas y después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo.

El beneficio del tratamiento con moxifloxacino, especialmente en infecciones de poca gravedad, debe valorarse en el contexto de la información contenida en la sección de advertencias y precauciones especiales de empleo.

Prolongación del intervalo QTc y condiciones clínicas potencialmente relacionados con la prolongación del intervalo QTc:

Según el producto referente, se ha demostrado que moxifloxacino produce una prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG) de algunos pacientes. En el análisis de los ECG obtenidos en el programa de ensayos clínicos, la prolongación del intervalo QTc con moxifloxacino fue de  $6 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$ , 1,4 % comparado con el valor basal. Como las mujeres tienden a tener un intervalo QTc inicial más prolongado que los hombres, estas pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más sensibles a los efectos relacionados con el fármaco en el intervalo QT.

En pacientes en tratamiento con moxifloxacino se deben utilizar con precaución aquellos medicamentos con potencial para reducir los niveles de potasio.

Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con afecciones proarrítmicas en curso (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), como por ejemplo isquemia aguda de miocardio o prolongación del intervalo QT, ya que puede conllevar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes) y parada cardíaca. El valor de la prolongación del intervalo QT puede aumentar si se incrementan las concentraciones del fármaco. Por ello se recomienda no exceder la dosis recomendada. En caso de aparición de signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con moxifloxacino, el tratamiento debe interrumpirse y debe realizarse un ECG.

Hipersensibilidad/reacciones alérgicas:

Según referencias bibliográficas, se han descrito reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, tras la primera administración de fluoroquinolonas, moxifloxacino incluido. Las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un shock potencialmente mortal, incluso tras la primera administración. En casos de manifestaciones clínicas de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir la administración de moxifloxacino e iniciar un tratamiento adecuado (p. ej. tratamiento para el shock).

Trastornos hepáticos graves:

Según referencias bibliográficas, con moxifloxacino, se han notificado casos de hepatitis fulminante con posibilidad de conducir a una insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales). Se debe advertir a los pacientes que contacten con su médico antes de continuar con el tratamiento, si aparecen signos o síntomas de hepatitis fulminante, como una rápida aparición de astenia asociada con ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. En caso de aparición de indicios de alteración hepática, deben realizarse pruebas/investigaciones de la función hepática.

#### **Reacciones adversas cutáneas graves:**

Según referencias bibliográficas, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés) incluyendo la necrólisis epidérmica tóxica (NET: también conocida como síndrome de Lyell), síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con moxifloxacino, que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos o síntomas que sugieran la aparición de estas reacciones, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con moxifloxacino y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET o PEGA con el uso de moxifloxacino, no se debe reiniciar el tratamiento con moxifloxacino en este paciente en ningún momento.

#### **Pacientes con predisposición a las convulsiones:**

El tratamiento con quinolonas puede provocar convulsiones. Por ello, deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos del SNC que puedan tener una predisposición a padecer convulsiones o una reducción en el umbral de las mismas. En el caso de convulsiones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino e instaurar las medidas adecuadas.

#### **Reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles:**

Según referencias bibliográficas, se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada (persistentes durante meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a diferentes y, en ocasiones, múltiples sistemas corporales (musculoesquelético, nervioso, psiquiátrico y sensorial) en pacientes que recibieron quinolonas y fluoroquinolonas, con independencia de su edad y de los factores de riesgo preexistentes. Ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave se debe interrumpir de manera inmediata el tratamiento con moxifloxacino, y se indicará a los pacientes que contacten con su médico.

#### **Neuropatía periférica:**

En pacientes tratados con quinolonas y fluoroquinolonas se han notificado casos de polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora que dieron lugar a parestesias, hipoestesias, disestesias o debilidad en pacientes que recibían quinolonas y fluoroquinolonas. Se debe indicar a los pacientes bajo tratamiento con moxifloxacino de que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía tales como dolor, quemazón, hormigueo, entumecimiento o debilidad con el fin de prevenir el desarrollo de una afección potencialmente irreversible.

#### **Reacciones psiquiátricas:**

Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de quinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, las reacciones psicóticas y la depresión han evolucionado a pensamientos suicidas y conductas autolesivas como intentos de suicidio. En el caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino e instaurar las medidas adecuadas. Se recomienda precaución si moxifloxacino es utilizado en pacientes psicóticos o en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica.

#### **Diarrea asociada al uso de antibióticos, incluyendo colitis:**

Se han notificado casos de diarrea asociada a antibióticos (DAA) y colitis asociada a antibióticos (CAA), incluyendo colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a Clostridium difficile en asociación con el uso de antibióticos de amplio espectro, moxifloxacino incluido; pudiendo variar su gravedad desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea grave durante o después del uso de moxifloxacino. Si se sospecha o confirma DDA o CAA, debe suspenderse el tratamiento en curso con agentes antibacterianos, incluyendo moxifloxacino, y se deben iniciar inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Además, deben tomarse las medidas adecuadas de control de las infecciones a fin de reducir el riesgo de transmisión. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en pacientes que desarrollen diarrea grave.

#### **Pacientes con miastenia gravis:**

Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en los pacientes con miastenia gravis porque los síntomas pueden exacerbarse.

#### **Tendinitis y rotura de tendones:**

Se pueden producir tendinitis y rotura de tendones (especialmente, pero no únicamente limitada, al tendón de Aquiles), a veces bilateral, ya en las primeras 48 horas desde el inicio del tratamiento con quinolonas y

fluoroquinolonas, y se han notificado casos hasta varios meses después de interrumpir el mismo. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones se encuentra aumentado en los pacientes de edad avanzada, en los pacientes con insuficiencia renal, en pacientes que han recibido trasplantes de órganos sólidos y en los pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de corticosteroides.

Ante el primer signo de tendinitis (p. ej., 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 Cmáx de digoxina en aproximadamente un 30 %, sin afectar la AUC ni los niveles basales. No se requieren precauciones especiales para el uso con digoxina.

Glibenclamida:

En estudios con voluntarios diabéticos, la administración concomitante de moxifloxacino oral con glibenclamida produjo una disminución de aproximadamente un 21 % de las concentraciones plasmáticas máximas de glibenclamida. Teóricamente, la combinación de glibenclamida y moxifloxacino podría producir hiperglucemia leve y transitoria. No obstante, los cambios farmacocinéticos observados con glibenclamida no tuvieron efecto alguno en los parámetros farmacodinámicos (glucosa en sangre, insulina). Por consiguiente, no se observó ninguna interacción clínicamente relevante entre moxifloxacino y glibenclamida.

Cambios en el INR:

En pacientes tratados con agentes antibacterianos, especialmente fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclinas, cotrimoxazol, y algunas cefalosporinas, se han notificado numerosos casos que demuestran un aumento de la actividad anticoagulante oral. Entre los factores de riesgo se incluyen las condiciones infecciosas e inflamatorias, la edad y el estado general del paciente. En estas circunstancias resulta difícil determinar en qué medida la

alteración del INR (cociente internacional normalizado) está causada por la infección o por el tratamiento. Una medida de precaución podría ser una monitorización más frecuente del INR. Si es preciso, se ajustará la dosis del anticoagulante oral.

#### Citocromo P450:

Según referencias bibliográficas, estudios clínicos han demostrado que no se producen interacciones con la administración concomitante entre moxifloxacino y ranitidina, probenecid, anticonceptivos orales, suplementos de calcio, morfina administrada por vía parenteral, teofilina, ciclosporina o itraconazol.

Estudios in vitro con enzimas del citocromo P450 de humanos avalan estos hallazgos. Considerando estos resultados, la interacción metabólica vía enzimas P450 es poco probable.

#### Interacción con alimentos:

Moxifloxacino no presenta interacción clínicamente significativa con los alimentos, incluidos productos lácteos.

## Sobredosificación:

No se recomiendan medidas específicas tras una sobredosis accidental. En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento sintomático. Debido a la posibilidad de prolongación del intervalo QT, debe llevarse a cabo una monitorización del ECG. La administración simultánea de carbón activado con una dosis oral de 400 mg de moxifloxacino reduce la disponibilidad sistémica del fármaco en más del 80%. En caso de sobredosis oral, el uso de carbón activado en las fases iniciales de la absorción puede ser útil para prevenir una exposición sistémica excesiva a moxifloxacino.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

Mantener en su envase original, protegido de la luz y humedad.

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

El uso de este medicamento exige diagnóstico y supervisión médica.

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.

# MOXOF

## Antibiótico oftálmico



## Bibliografia:

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

## 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:**

*Propriionibacterium acnes*

### **Otros microorganismos:**

*Chlamydia trachomatis*

## ESPECIES EN LAS CUALES LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA

### **Microorganismos Gram positivos aerobios:**

*Staphylococcus aureus* (resistente a meticilina)  
*Staphylococcus especies coagulasa-negativa* (resistente a meticilina)

### **Microorganismos Gram negativos aerobios:**

*Neisseria gonorrhoeae*

### **Otros microorganismos:**

Ninguno

## ORGANISMOS INTRÍNSECAMENTE RESISTENTES

### **Microorganismos Gram negativos aerobios:**

*Pseudomonas aeruginosa*

### **Otros microorganismos:**

## ORGANISMOS INTRÍNSECAMENTE RESISTENTES

Ninguno

### Propiedades farmacocinéticas:

Tras la administración oftálmica de moxifloxacino solución oftálmica se absorbió moxifloxacino a la circulación sistémica. Las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino se determinaron en 21 sujetos, hombres y mujeres, que recibieron dosis oftálmica bilateral de este medicamento 3 veces al día durante 4 días. Las determinaciones promedio en estado estacionario de Cmax y AUC fueron 2,7 ng/ml y 41,9 ng·h/ml, respectivamente. Estos valores de exposición son aproximadamente 1.600 y 1.200 veces inferiores a las determinaciones medias Cmax y AUC notificadas después de dosis orales terapéuticas de 400 mg de moxifloxacino. Se estimó que la semivida plasmática de moxifloxacino es de 13 horas.

### Datos preclínicos sobre seguridad:

En estudios no clínicos sólo se observaron efectos a exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima humana después de la administración oftálmica, lo que supone poca importancia para su uso en clínica. Al igual que con otras quinolonas, moxifloxacino fue también genotóxica in vitro en células bacterianas y de mamíferos. Ya que estos efectos pueden ser debidos a la interacción con la girasa bacteriana y a concentraciones considerablemente más elevadas a la interacción con la topoisomerasa II en células de mamíferos, puede asumirse que existe un umbral de concentración para genotoxicidad. En los test in vivo, no se encontró evidencia de genotoxicidad, a pesar de emplear dosis altas de moxifloxacino. Por lo tanto, las dosis terapéuticas para humanos proporcionan un adecuado margen de seguridad. En un modelo de iniciación/provocación en ratas, no se observaron indicios de efecto carcinogénico. A diferencia de otras quinolonas, moxifloxacino no mostró propiedades fototóxicas ni fotogenotóxicas en exhaustivos estudios in vitro e in vivo.

## Indicaciones:

MOXOF solución oftálmica esta indica para el tratamiento de conjuntivitis bacteriana causada por cepas de microorganismos susceptibles.

## Posología y Administración:

### Posología:

La dosis es instilar 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 3 veces al día por 7 días. Si no se observa mejoría a los 5 días de iniciada la terapia, debe reconsiderarse el 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 gotero 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
	Poco Frecuentes	Cefalea
	Raras	Parestesia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida	Mareo
	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.
Trastornos oculares	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
	Poco frecuentes	Disgeusia
Trastornos gastrointestinales	Raras	Vómitos
	Frecuencia no conocida	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Raras	Alanina aminotransferasa elevada, gamma-glutamiltransferasa elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Eritema, erupción, prurito, urticaria

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema (inclusive edema de laringe, faringe o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y picor.

Se han recibido notificaciones referentes a pacientes tratados con fluoroquinolonas sistémicas que sufrieron roturas de tendones de hombro, mano, de Aquiles u otros, que requirieron reparación quirúrgica o causaron

incapacidad prolongada. Los estudios y la experiencia postcomercialización con quinolonas sistémicas indican que el riesgo de estas roturas puede aumentar en pacientes que reciben corticosteroides, especialmente pacientes geriátricos y en tendones que soportan mucha tensión, incluyendo el tendón de Aquiles.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

## Precauciones y Advertencias:

En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema (inclusive edema de laringe, faringe o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y picor.

Si se produce una reacción alérgica a MOXOF, debe interrumpirse su uso. Las reacciones de hipersensibilidad agudas graves a moxifloxacino u otro componente pueden requerir tratamiento de urgencia. Debe administrarse oxígeno y despejar las vías respiratorias cuando esté clínicamente indicado.

Como sucede con otros antiinfecciosos, el uso prolongado puede producir sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, inclusive hongos. Si se produce sobreinfección, debe interrumpirse el uso e instaurar tratamiento alternativo.

Durante el tratamiento sistémico con fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino, puede aparecer inflamación y rotura de tendones, especialmente en pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados concomitantemente con corticosteroides. Las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino tras administración oftálmica de MOXOF son mucho más bajas que tras dosis orales terapéuticas de moxifloxacino. Sin embargo, se debe tener precaución y se deberá suspender el tratamiento con MOXOF cuando aparezca el primer signo de inflamación de tendones.

MOXOF no debe utilizarse para la profilaxis o tratamiento empírico de conjuntivitis gonocócica, inclusive la oftalmia neonatal gonocócica, debido a la prevalencia de *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas. Los pacientes con infecciones oculares ocasionadas por *Neisseria gonorrhoeae* deben recibir tratamiento sistémico apropiado.

Debe advertirse a los pacientes que no usen lentes de contacto si presentan signos y síntomas de infección ocular bacteriana.

#### Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de MOXOF en niños menores de 1 año, por lo tanto, no está recomendado su uso en este grupo.

#### Población geriátrica:

No hay diferencias en la seguridad y eficacia de moxifloxacino oftálmico administrado en pacientes jóvenes y pacientes mayores.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar 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 triterpélicas (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 hederacosídos, presentes en el extracto, son débilmente absorbidos después de su administración oral. Los efectos mucolíticos se deben a un mecanismo de acción de tipo local, lo que explica su baja toxicidad. Se

eliminan a través de los esputos y las heces.

## DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

En los estudios de toxicidad aguda con el extracto de *Hedera helix*, llevados a cabo en varias especies animales, no mostraron síntomas tóxicos con dosis orales de hasta 3 g/kg de peso corporal o dosis subcutáneas de hasta 0,5 g/kg de peso corporal.

En estudios de toxicidad crónica realizados en ratas, durante un período de 3 meses, en donde se administró a los animales de ensayo extracto de *Hedera helix* junto con el alimento a una dosis promedio de 30-750 mg/kg. Se halló que se toleró bien, incluso a la dosis máxima utilizada y no se detectaron lesiones en los órganos u otras modificaciones patológicas en los animales. La única diferencia en comparación con el grupo control fue un incremento reversible del hematocrito y una disminución de la secreción de hormonas estimulantes de células intersticiales (ISCH), pero solo con la dosis más alta.

En consecuencia, todos los estudios de toxicidad llevaron a la conclusión de que el extracto de *Hedera helix* muestra muy buena tolerabilidad.

## Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas de enfermedades bronquiales inflamatorias, acompañadas de tos.

## Posología y Administración:

Vía de Administración: Oral

Dosis: Según prescripción médica.

Niños de 1 a 4 años: 2,5 mL de jarabe 3 veces al día.

Niños a partir de los 4 años: 5 mL de jarabe 3 veces al día.

Adultos: 5 mL de jarabe 3 a 5 veces al día.

Este medicamento se administra por vía oral. Agítese bien antes de usar. Las dosis deben medirse con la cuchara o la jeringa dosificadora adjunta, para administrar la dosis exacta.

La duración del tratamiento depende del tipo y de la severidad del cuadro clínico; de todos modos, el tratamiento debe durar como mínimo una semana aún en el caso de inflamaciones menores del tracto respiratorio. El tratamiento con MUXELIX JARABE debe mantenerse durante 2 – 3 días una vez que los síntomas han disminuido, con el fin de asegurar el éxito duradero del tratamiento. No debe administrarse por más de 15 días consecutivos, a menos que el médico así lo indique.

## Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia o hipersensibilidad a algunos de los componentes de esta formulación.

## Reacciones Adversas:

Aunque los efectos secundarios de este medicamento no son comunes, en individuos sensibles a alguno de sus componentes, podrían llegar a presentarse malestares gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) o reacciones alérgicas (urticaria, erupción cutánea, disnea).

En casos raros puede tener un efecto laxante, debido al contenido de sorbitol presente en este producto.

## Precauciones y Advertencias:

Este medicamento no debe ser usado por más de 15 días. Si los síntomas no ceden, el paciente debe consultar al médico.

El uso de este medicamento en niños de 1 a 4 años de edad, debe hacerse bajo supervisión médica.

El uso de medicamentos que contengan extracto de hedera helix, en niños menores de un año de edad puede causar vómitos y diarrea.

El uso concomitante con antitusígenos como la codeína no se recomienda.

Se recomienda administrar con precaución a pacientes con gastritis o úlcera gástrica.

Los pacientes deben ser instruidos para buscar consejo médico si llegan a presentar disnea, fiebre o esputo purulento mientras se encuentran en tratamiento con hedera helix.

## Embarazo y Lactancia:

No se ha establecido la seguridad de administrar hedera helix durante el embarazo y/o lactancia, en consecuencia, no se recomienda su utilización en estas circunstancias.

No existen datos clínicos sobre la excreción de los componentes del extracto en la leche materna. Considerando que los jarabes de hedera helix son de acción local, de escasa absorción y baja toxicidad, se deja a criterio médico su recomendación durante la lactancia.

## Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas producto de la administración de hedera helix.

## Sobredosificación:

La sobredosis de hedera helix podría provocar náuseas, vómitos, diarrea y agitación. Un niño de 4 años de edad desarrolló agresividad y diarrea después de la ingesta accidental de un extracto de hiedra correspondiente a 1,8 g de hedera helix.

En caso de ocurrir una sobredosificación se deberán implementar las medidas de soporte necesarias para revertir los síntomas.

## Almacenaje:

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

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

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

# NEURUM COMPRIMIDOS

Antiepiléptico



## Bibliografia:

Ficha técnica Pregabalina cápsulas duras publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [En línea] Fecha de revisión 25 de agosto 2022.

## Descripción:

NEURUM contiene preabalina, un anlagésico neuroléptico, antiepiléptico

## Composición:

Cada comprimido ranurado contiene:

Pregabalina 75 ó 150 mg

Excipientes c.s.p.

## Presentaciones:

Neurum 75 mg: Envase con 30 comprimidos ranurados

Neurum 150 mg: Envase con 30 comprimidos ranurados

## Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, otros antiepilépticos; código ATC: N03AX16

El principio activo, pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico [ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico].

Mecanismo de acción:

La pregabalina se une a una subunidad auxiliar de los canales de calcio dependientes del voltaje en el Sistema Nervioso Central.

Eficacia clínica y seguridad:

Dolor neuropático:

Se ha demostrado la eficacia en ensayos clínicos en neuropatía diabética, neuralgia postherpética y lesión de la médula espinal. No se ha estudiado la eficacia en otros modelos de dolor neuropático.

La pregabalina se ha estudiado en 10 ensayos clínicos controlados con una duración de hasta 13 semanas y dos administraciones al día (DVD) y con una duración de hasta 8 semanas y tres administraciones al día (TVD). En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

En ensayos clínicos de hasta 12 semanas de duración para dolor neuropático periférico y central, se observó una reducción del dolor a la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo del periodo de tratamiento.

En ensayos clínicos controlados para dolor neuropático periférico, el 35% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los pacientes con placebo experimentaron una mejoría de un 50% en la escala de dolor. En el caso de los pacientes que no experimentaron somnolencia, dicha mejoría se observó en un 33% de los pacientes tratados con pregabalina y en un 18% de los pacientes con placebo. En el caso de los pacientes que experimentaron somnolencia, los porcentajes de respondedores fueron del 48% para pregabalina y 16% para placebo.

En el ensayo clínico controlado para dolor neuropático central, el 22% de los pacientes tratados con pregabalina y el 7% de los pacientes con placebo experimentaron una mejoría del 50% en la escala de dolor.

#### Epilepsia:

##### Tratamiento complementario:

La pregabalina se ha estudiado en 3 ensayos clínicos controlados con una duración de hasta 12 semanas tanto con la administración DVD como con TVD. En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

Se observó una reducción en la frecuencia de las crisis a la primera semana de tratamiento.

#### Población pediátrica:

No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de pregabalina como tratamiento complementario para la epilepsia en pacientes pediátricos de menos de 12 años y adolescentes. Los acontecimientos adversos observados en un estudio de farmacocinética y tolerabilidad en el que participaron pacientes de entre 3 meses y 16 años de edad ( $n = 65$ ) con crisis de inicio parcial fueron similares a los observados en los adultos. Los resultados de un estudio de 12 semanas, controlado con placebo, de 295 pacientes pediátricos de 4 a 16 años de edad y otro estudio de 14 días, controlado con placebo, de 175 pacientes pediátricos de 1 mes hasta 4 años de edad, realizados para evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina como tratamiento complementario para el tratamiento de crisis de inicio parcial, y dos estudios de seguridad, sin enmascaramiento, de 1 año de duración en 54 y 431 pacientes pediátricos, respectivamente, de entre 3 meses y 16 años de edad con epilepsia indican que los acontecimientos adversos de pirexia e infecciones respiratorias altas se observaron con mayor frecuencia que en los estudios en adultos de pacientes con epilepsia.

En el estudio controlado con placebo de 12 semanas, los pacientes pediátricos (de 4 a 16 años de edad) recibieron pregabalina 2,5 mg/kg/día (máximo, 150 mg/día), pregabalina 10 mg/kg/día (máximo, 600 mg/día) o placebo. El porcentaje de sujetos con al menos un 50% de reducción en las crisis de inicio parcial desde la visita basal fue del 40,6% de los pacientes tratados con pregabalina 10 mg/kg/día ( $p=0,0068$  en comparación con placebo), el 29,1% de los pacientes tratados con pregabalina 2,5 mg/kg/día ( $p=0,2600$  en comparación con placebo) y el 22,6% de aquellos que recibieron placebo.

En el estudio de 14 días controlado con placebo, los pacientes pediátricos (de 1 mes hasta menos de 4 años de edad) recibieron 7 mg/kg/día de pregabalina, 14 mg/kg/día de pregabalina o placebo. La mediana de la frecuencia de las crisis en 24 horas al inicio y en la visita final fue de 4,7 y de 3,8 para 7 mg/kg/día de pregabalina, 5,4 y 1,4 para 14 mg/kg/día de pregabalina y 2,9 y 2,3 para placebo.

Pregabalina 14 mg/kg/día redujo significativamente la frecuencia de inicio de las crisis parciales transformadas logarítmicamente en comparación con placebo ( $p = 0,0223$ ); pregabalina 7 mg/kg/día no mostró mejoría en comparación con placebo.

En un estudio controlado con placebo de 12 semanas en sujetos con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias (PGTC), 219 sujetos (de 5 a 65 años de edad, de los cuales 66 tenían entre 5 y 16 años de edad) recibieron pregabalina 5 mg/kg/día (máximo 300 mg/día), pregabalina 10 mg/kg/día (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 Cmax y AUC de pregabalina aumentaron de forma lineal con el aumento de la dosis en cada grupo de edad. El AUC fue un 30% menor en los pacientes pediátricos con un peso inferior a 30 kg debido a un mayor aclaramiento ajustado al peso corporal del 43% en estos pacientes en comparación con los pacientes con un peso  $\geq$ 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  $\geq$  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:

$$\begin{aligned} \text{Acr} \\ (\text{ml/min}) = \\ [1,23 \times \\ [140 - \\ \text{edad} \\ (\text{años})] \times \\ \text{peso(kg)}] \\ (x 0,85 \text{ si} \\ \text{se trata de} \\ \text{una mujer}) \end{aligned}$$

## 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 depregabalina*		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
≥60	150	600	DVD o TVD
≥30 - < 60	75	300	DVD o TVD
≥15 - < 30	25-50	150	UVD o DVD
< 15	25	75	UVD
Dosis complementaria tras la hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única+

TVD = Tres veces al día

DVD = Dos veces al día

UVD = Una vez al día

\* La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en las tomas indicadas en la posología para obtener los mg/dosis adecuados

+ La dosis complementaria es una única dosis adicional.

### Insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada.

### Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Neurum en niños menores de 12 años ni en adolescentes (de 12 a 17 años de edad). Los datos actualmente disponibles están descritos, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

### Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal.

### Forma de administración:

Neurum se puede tomar con o sin alimentos.

Neurum se administra únicamente por vía oral.

## Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el inicio de este folleto.

## Reacciones Adversas:

El programa clínico de pregabalina incluyó a más de 8.900 pacientes expuestos a pregabalina, de los que más de 5.600 participaron en ensayos doble ciego controlados con placebo. Las reacciones adversas comunicadas

con más frecuencia fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad de leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 12% para pacientes que estaban recibiendo pregabalina y del 5% para pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas que con más frecuencia dieron lugar a una interrupción del tratamiento en los grupos tratados con pregabalina fueron mareos y somnolencia.

A continuación se relacionan todas las reacciones adversas, que tuvieron lugar con una incidencia superior a la detectada con placebo y en más de un paciente, ordenadas por sistema y frecuencia [muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); 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, hipoglucemias.

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, desartria, amnesia, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo.

Poco frecuentes: Síncope, estupor, mioclonia, *pérdida de conciencia*, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, *deterioro mental*, trastorno del habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación de ardor, ageusia, *malestar general*.

Raras: *Convulsiones*, parosmia, hipocinesia, disgrafía, parkinsonismo.

Trastornos oculares:

Frecuentes: Visión borrosa, diplopía

Poco frecuentes: Pérdida de la visión periférica, alteración de la visión, hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopía, fotopsia, ojo seco, aumento del lagrimeo, irritación ocular.

Raras: *Perdida de la visión, queratitis, oscilopsia*, alteración visual de la percepción de profundidad, midriasis,

estrabismo, brillo visual.

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: Vértigo

Poco frecuentes: Hiperacusia

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal, *insuficiencia cardiaca congestiva*.

Raras: *Prolongación del intervalo QT*, taquicardia sinusal, arritmia sinusal.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: Hipotensión, hipertensión, sofocos, rubefacción, frialdad periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos, sequedad nasal.

Raras: *Edema pulmonar*, sensación de opresión en la garganta.

Frecuencia no conocida: Depresión respiratoria

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Vómitos, *náuseas*, estreñimiento, *diarrea*, flatulencia, distensión abdominal, boca seca

Poco frecuentes: Enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral.

Raras: Ascitis, pancreatitis, *lengua hinchada*, disfagia.

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes: Enzimas hepáticas elevadas (Alanina aminotransferasa elevada (ALT) y aspartato aminotransferasa elevada (AST)).

Raras: Ictericia.

Muy raras: Insuficiencia hepática, hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: Erupción papular, urticaria, hiperhidrosis, *prurito*.

Raras: *Necrólisis epidérmica tóxica*, *síndrome de Stevens- Johnson*, sudor frío.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical.

Poco frecuentes: Hinchazón articular, mialgia, sacudidas musculares, dolor de cuello, rigidez muscular.

Raras: Rabdomiolisis.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: Incontinencia urinaria, disuria.

Raras: Insuficiencia renal, oliguria, *retención urinaria*.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuentes: Disfunción erétil.

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 cardiaca congestiva en algunos pacientes en tratamiento con pregabalina. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida y tratados con pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

#### Tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal:

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia. Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a los medicamentos concomitantes (p.ej., agentes antiespasmódicos) necesarios para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

#### Depresión respiratoria:

Se han notificado casos de depresión respiratoria grave en relación con el uso de pregabalina. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y los pacientes de edad avanzada pueden tener un mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa grave. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis.

#### Pensamientos y comportamientos suicidas:

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo. Durante el periodo poscomercialización se han observado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con pregabalina. Un estudio epidemiológico que utilizó un diseño de estudio autocontrolado (que comparó períodos de tratamiento con períodos 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 ( $\leq$  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 esta disminuido en condiciones de xeroftalmia.

### MECANISMO DE ACCIÓN

NICOTEARS facilita la humectación y lubricación de la conjuntiva y de la córnea por medio de la estabilización y el engrosamiento de la película lagrimal.

### FARMACOCINÉTICA

Pese a que no se ha estudiado la farmacocinética de hipromelosa ni de dextran 70 en este producto, cabe suponer que la penetración en córnea y conjuntiva de estos dos polímeros es baja, debido a sus elevados pesos moleculares.

## Indicaciones:

NICOTEARS está indicado como lubricante y humectante del ojo en el tratamiento sintomático del síndrome de ojo seco.

También está indicado en la irritación producida por lentes de contacto; en Keratitis por exposición a agente irritantes; en sensibilidad corneal disminuida; quemaduras; fotofobia; hiperemia conjuntival y en general en erosiones e irritaciones corneales y/o conjuntivales recurrentes.

## Posología y Administración:

Vía de Administración: Oftálmica

Dosis: Según prescripción médica.

Dosis usual solución oftálmica: 1 a 2 gotas en el ojo afectado cada 6 u 8 horas.

## Contraindicaciones:

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

## Reacciones Adversas:

En general las reacciones adversas son leves y pasajeras.

Los eventos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento son visión borrosa, molestias (ardor y/o escozor), hiperemia o prurito ocular y sensación de cuerpo extraño.

## Precauciones y Advertencias:

Los pacientes deben ser instruidos de buscar consejo médico y suspender el tratamiento si experimentan dolor ocular, cambios en la visión, enrojecimiento persistente o irritación en los ojos, o si sus molestias empeoran o persisten más de 3 días.

No aplicar con lentes de contacto de uso permanente.

### OTRAS RECOMENDACIONES

Tapar inmediatamente el colirio después de su uso. Evitar el contacto directo de la punta del gotario con las estructuras del ojo. Se ha notificado la existencia de casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de múltiples productos oftálmicos, en que los gotarios de esos productos habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Mantenga este producto alejado del alcance de los niños.

Si el paciente desarrolla una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, debe acudir al médico para evaluar la continuidad del tratamiento. Si va a someterse a una cirugía ocular, el paciente debe informar al oftalmólogo sobre el uso de este colirio antes de la intervención.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren por lo menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

## Embarazo y Lactancia:

No se dispone de experiencia respecto de la seguridad de este producto durante el embarazo y la lactancia; se debe tomar en consideración que hipromelosa y dextran 70 poseen una absorción baja en cornea y conjuntiva.

## **Interacciones:**

No se han notificado interacciones medicamentosas tras la administración conjunta de NICOTEARs con otros medicamentos.

## **Sobredosificación:**

No se ha descrito cuadros de sobredosificación con este preparado ni por aplicación oftálmica excesiva ni por ingesta accidental del preparado.

En caso de ocurrir una sobredosificación, por precaución, los pacientes deben ser instruidos para que concurren a un centro asistencial portando el envase de este medicamento, para implementar los cuidados generales necesarios.

## **Almacenaje:**

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

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE PRODUCTO A OTRA PERSONA.

# NICOTEARS GEL

Sustituto de las lágrimas



## Bibliografia:

1. Ficha técnica producto español para Carbomer. Abril 2003.
2. Folleto información al profesional producto Carbomer. UK. Diciembre 2008.

## Descripción:

NICOTEARS gel alivia la irritación y resecamiento de los ojos.

## Composición:

Cada 1 gramo de gel oftálmico contiene:

Carbomero 940 1,5 mg

Manitol 46 mg

Excipientes c.s.

Cada 100 gramos de gel oftálmico contienen:

Carbomero 940 0,150 g

Manitol 4,600 g

Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Pomo de 5 gr

## Propiedades Farmacológicas:

CLASIFICACION TERAPEUTICA: SUSTITUTO DE LAS LÁGRIMAS.

FORMA FARMACEUTICA: GEL OFTÁLMICO

DESCRIPCIÓN:

NICOTEARS gel es una solución estéril, isotónica sin principios activos que en su formulación contiene Carbómero 940, un polímero hidrofílico de elevado peso molecular cuyo pH y osmolalidad son similares a los de la película lagrimal normal. Debido a sus propiedades físicas, el gel ocular se une al agua y forma una película humectante y lubricante translúcida en la superficie del ojo. La estructura del gel se rompe por las sales contenidas en el flujo lagrimal y se produce la humectación.

NICOTEARS gel alivia la irritación y resecamiento de los ojos. Estabiliza y adelgaza la lágrima precorneal y prolonga el tiempo de rompimiento del film de lágrimas, el cual generalmente es acelerado en pacientes con sequedad en los ojos.

NICOTEARS gel previene el daño en la córnea en pacientes con Keratoconjuntivitis o durante procedimientos de gonioscopía. También se usa para humectar lentes de contacto duros.

NICOTEARS gel reduce los signos y síntomas resultantes de síndromes del ojo moderado a severos tales como

hiperemia conjuntival, exudación, quemaduras y sensación de cuerpo extraño.

#### MODO DE ACCIÓN

NICOTEARS gel no contiene principios activos que en su formulación contiene un polímero hidrofílico de elevado peso molecular cuyo pH y osmolalidad son similares a los de la película lagrimal normal.

Después de la instilación local se extiende rápidamente en la conjuntiva y la córnea formando una película lubricante de prolongado tiempo de contacto.

#### FARMACOCINÉTICA

No se dispone de estudios farmacocinéticos controlados en humanos ni en animales. Sin embargo, la absorción o acumulación en los tejidos oculares pueden presumiblemente excluirse debido al elevado peso molecular del carbómero. Los estudios clínicos realizados con un producto esencialmente similar han demostrado que el tiempo de permanencia ocular puede estimarse en unos 90 minutos aproximadamente.

### Indicaciones:

Alivio del resecamiento de los ojos, debido a agentes ambientales como el viento, humo de cigarrillo, polución y radiación solar, o también por condiciones fisiológicas que se manifiestan en forma de un déficit de producción de lágrimas. También está indicado en la irritación producida por lentes de contacto duros; Keratitis por exposición, quemaduras, fotofobia, hiperemia conjuntival y en general en irritaciones corneales superiores.

### Posología y Administración:

Vía de Administración : Oftálmica

Dosis : Según prescripción médica

Dosis Usual solución oftálmica:

1 a 2 gotas en cada ojo 3 a 4 veces al día en general es suficiente para aliviar los síntomas asociados con un síndrome severo o moderado de ojo seco.

En algunos pacientes se puede requerir doblar la dosis para obtener resultados óptimos.

Generalmente, se debería consultar a un oftalmólogo cuando se está tratando una queratoconjuntivitis seca, ya que normalmente se convierte en una terapia a largo plazo o permanente.

### Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a carbómero (ácido poliacrílico) o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

### Reacciones Adversas:

En raros casos puede producirse irritación ocular debido al conservante. En casos aislados pueden observarse reacciones de intolerancia a alguno de los componentes de la especialidad. Se han observado reacciones adversas como quemazón, enrojecimiento de los ojos, párpados pegajosos, conjuntivitis palpebral papilar gigante, punteado corneal, episcleritis, visión borrosa, picazón, molestias.

### Precauciones y Advertencias:

Deben quitarse las lentes de contacto antes de la administración y pueden colocarse nuevamente 30 minutos después de la instilación de NICOTEARS. Cualquier medicamento ocular concomitante debe administrarse 15 minutos antes de la instilación de NICOTEARS.

No se han efectuado estudios específicos con NICOTEARS en niños. Si los síntomas de ojo seco persisten o empeoran, debe interrumpirse el tratamiento y consultar a un oftalmólogo.

No se debe tocar la punta del gotario con la superficie del ojo, ya que se puede contaminar el gel. No usar con lentes de contacto suaves. Manténgase fuera del alcance de los niños.

## **Embarazo y Lactancia:**

No hay experiencia sobre la seguridad de NICOTEARS durante el embarazo o la lactancia. Aunque los datos preclínicos indiquen que el riesgo que conlleva el uso en humanos de NICOTEARS durante el embarazo o la lactancia es muy bajo, la administración durante el embarazo y la lactancia no se recomienda, salvo por razones imperiosas.

## **Interacciones:**

No se conocen. NICOTEARS puede prolongar el tiempo de contacto de los productos oftalmológicos aplicados por vía tópica. Cualquier medicación oftalmológica concomitante debe administrarse 15 minutos antes de la instilación de NICOTEARS.

## **Sobredosificación:**

Cualquier sobredosificación ocular o ingesta oral que pudiera producirse carece de relevancia clínica. Sin embargo, debe tenerse cuidado en administrar pequeñas gotas a fin de evitar que se peguen los párpados.

## **Almacenaje:**

Mantener lejos del alcance de los niños. Mantener en su envase original.  
Almacenar a la temperatura indicada en el envase, protegido de la luz.  
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.  
No utilizar el contenido más allá de un mes después de la apertura del frasco.

# NOVOTEARS

Descongestionante oftálmico



## Bibliografia:

1. DRUGDEX evaluations, Micromedex. Dextran. Mayo 2009.
2. DRUGDEX evaluations, Micromedex. Hipromelosa. Febrero 2009.
3. DRUGDEX evaluations, Micromedex. Nafazolina. Enero 2008.
4. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2009, Selected Revisions January 2009. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814.
5. Ficha Técnica Nafazolina 0,25 mg/ml colirio en solución, AEMPS

## Descripción:

NOVOTEARS posee nafazolina, un efectivo descongestionante oftálmico

## Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica estéril contiene:

Nafazolina clorhidrato: 0,012 g

Excipientes c.s.

Cada 1 ml de solución oftálmica estéril contiene:

Nafazolina clorhidrato: 0,12 mg

Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Frasco de 10 mL

## Propiedades Farmacológicas:

NOVOTEARS posee nafazolina, un efectivo descongestionante oftálmico, usado ampliamente para aliviar el enrojecimiento e irritación alérgica del ojo, además de aliviar las condiciones inflamatorias oculares provocadas por el polvo, humo, brillo del sol, lentes de contacto, resfriados, alergias, natación, lectura u otros trabajos.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Simpaticomiméticos usados como descongestivos. Nafazolina, Código ATC: S01GA01

Nafazolina es un simpaticomimético, una imidazolina descongestiva que produce estimulación directa de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos del sistema nervioso simpático, produciendo vasoconstricción. Actúa como descongestivo oftálmico. Produce acción vasoconstrictora conjuntival y así reduce el enrojecimiento de los ojos y la congestión vascular.

Nafazolina no activa los receptores de histamina 1 o 2 ni los  $\alpha$ -adrenérgicos.

#### Propiedades farmacocinéticas

Este preparado actúa a nivel local. La acción vasoconstrictora, descongestión ocular se inicia a los 5 minutos aproximadamente de su aplicación oftálmica, perdurando la misma durante 6-8 horas.

Es probable que pueda haber una absorción de una pequeña parte del principio activo, pero se desconocen el grado de la misma y su posterior distribución y eliminación. Si se usa localmente de acuerdo con las instrucciones de uso, el porcentaje de absorción de los ingredientes activos es escaso.

#### MECANISMO DE ACCIÓN

Nafazolina actúa como descongestionante, estimulando directamente los receptores alfa-adrenérgicos, ejerciendo un mínimo a ningún efecto sobre los receptores beta-adrenérgicos. Tras la aplicación tópica de nafazolina en la conjuntiva, se produce la vasoconstricción de las pequeñas arteriolas y la congestión conjuntival es aliviada.

#### FARMACOCINÉTICA

Tras la aplicación tópica de nafazolina en la conjuntiva, la vasoconstricción local se produce dentro de los 10 primeros minutos después de la administración y el efecto puede persistir por 2 a 6 horas. En raras ocasiones, nafazolina puede absorberse después de la administración oftálmica y producir efectos sistémicos.

Por otra parte no se ha estudiado la farmacocinética de hipromelosa ni de dextran 70 en este producto. Cabe suponer que la penetración en córnea y conjuntiva de estos dos polímeros es baja, debido a sus elevados pesos moleculares.

#### Indicaciones:

Alivio temporal del enrojecimiento del ojo debido a irritaciones oculares menores tales como ardor, prurito y/o congestión ocular por polvo, humo, smog, exposición solar, lentes de contacto, alergias o natación, vientos.

#### Posología y Administración:

Vía de Administración : Oftálmica

Dosis : Según prescripción médica.

Dosis Usual solución oftálmica : 1 a 2 gotas en el ojo afectado cada 6 u 8 horas. El tratamiento no debe superar los 4 días, salvo prescripción médica.

#### Contraindicaciones:

- Contraindicado en casos de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula o a los agentes adrenérgicos.
- No administrar a pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.
- Su uso está contraindicado en menores de 2 años de edad.

#### Reacciones Adversas:

La incidencia de efectos adversos graves es baja. La sobredosificación, el uso prolongado y/o una administración demasiado frecuente podrían irritar la conjuntiva y, sobre todo en niños, causar efectos adversos sistémicos.

El uso de nafazolina puede causar visión borrosa, picazón transitoria, irritación, midriasis y aumentar o disminuir la presión intraocular. Cuando se utiliza en altas concentraciones, sobre todo en pacientes geriátricos, puede liberar los gránulos de pigmento, presumiblemente desde el iris. El uso prolongado de soluciones oftálmicas de nafazolina pueden causar congestión de rebote, que se caracteriza por hiperemia reactiva.

Si nafazolina se llega a absorber sistémicamente, después de la aplicación de la solución oftálmica, ocasionalmente podrían producirse efectos simpaticomiméticos a nivel sistémico como dolor de cabeza, hipertensión, arritmias, hiperglucemia, nerviosismo, náuseas, mareos, debilidad, depresión del SNC, hipotermia y sudoración.

También se ha informado de la aparición de:

Trastornos oculares:

Con poca frecuencia: enrojecimiento continuo e irritación.

Con frecuencia no conocida: conjuntivitis, dolor en los ojos.

En muy raras ocasiones: opacidades en la córnea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

En pacientes predisuestos en general y en uso con mayor cantidad o frecuencia de la recomendada, podrían producirse: palpitaciones, temblor, debilidad y sudoración.

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacción alérgica a alguno de los componentes.

Se han notificado, de forma muy rara, casos de calcificación corneal asociados al uso de colirios que contienen fosfatos en algunos pacientes con las córneas dañadas de forma significativa.

#### NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

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

## Precauciones y Advertencias:

Debe administrarse con precaución a pacientes que padecan asma bronquial, enfermedad cardiovascular, arterosclerosis cerebral, diabetes, hipertensión, enfermedad tiroidea, anestesia con agentes que sensibilizan el miocardio a los simpaticomiméticos (ej. halotano), diabetes mellitus (podría empeorarse una hiperglucemia si se produce absorción sistémica de nafazolina), pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o durante las dos semanas después de cesar dicho tratamiento o alguna infección.

Los pacientes que utilizan soluciones oftálmicas que contiene nafazolina deben ser advertidos de suspender el tratamiento y consultar a un médico si:

- Presentan dolor ocular o cambios visuales después de la administración del colirio
- Si el enrojecimiento o irritación ocular no desaparecen
- Si la condición empeora o persiste durante más de 48 horas
- si se producen manifestaciones sistémicas de nafazolina, producto de la absorción desde la aplicación tópica (Por ejemplo, dolor de cabeza, náuseas, disminución de la temperatura corporal).

Los pacientes deben ser informados de que la sobre-exposición a vasoconstrictores oftálmicos puede producir aumento del enrojecimiento del ojo (hiperemia de rebote).

La sobredosis de nafazolina en niños pequeños puede producir marcada sedación, depresión del sistema nervioso central, hipotermia y coma.

No está indicado para el tratamiento de las infecciones oculares ni de otras afecciones como cuerpos extraños o procesos purulentos.

Pacientes de edad avanzada:

Se recomienda precaución en mayores de 65 años, en particular los que padecan enfermedades cardiovasculares graves, como arritmias e hipertensión, ya que la absorción del principio activo puede exacerbar estas condiciones.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene 0,1 mg de cloruro de benzalconio en cada ml.

El cloruro de benzalconio se puede absorber por las lentes de contacto blandas y puede alterar el color de las lentes de contacto. Se deben retirar las lentes de contacto antes de usar este medicamento y esperar 15 minutos

antes de volver a colocarlas.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, síntomas de ojo seco y puede afectar a la película lacrimal y a la superficie de la córnea. Debe utilizarse con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la córnea pueda estar afectada.

Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

#### OTRAS RECOMENDACIONES

Las lentes de contacto deben retirarse antes de la administración de este medicamento y pueden volver a colocarse 15 minutos después.

Tapar inmediatamente el colirio después de su uso y evitar el contacto directo de la punta del gotario con las estructuras del ojo. Se ha notificado la existencia de casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de múltiples productos oftálmicos. Los gotarios de estos productos habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Manténgase alejado del alcance de los niños:

Los pacientes también deben ser advertidos de que si desarrollan una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, o bien van a someterse a una cirugía ocular, inmediatamente deben buscar el consejo de su médico sobre la continuidad del tratamiento.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

#### EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

Este medicamento podría provocar momentáneamente molestias en la visión. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas durante unos minutos, hasta que desaparezca la visión borrosa transitoria.

### Embarazo y Lactancia:

**Embarazo:** Los estudios en animales a los cuales se les ha administrado nafazolina, han demostrado que la droga puede causar daño fetal, sin embargo no existen estudios controlados en mujeres embarazadas. El uso materno de los productos tópicos generalmente conlleva menos riesgos para el feto que los agentes administrados por vía sistémica. Nafazolina se puede absorber, pero no se sabe si atraviesa la placenta. Hasta que se disponga de nuevos datos, nafazolina se puede utilizar con precaución en mujeres embarazadas.

**Lactancia:** Nafazolina podría absorberse después de su administración tópica, pero no se sabe si nafazolina se distribuye en la leche materna. Se debe tener precaución cuando este medicamento se administra a mujeres en período de lactancia.

### Interacciones:

El uso concomitante de antidepresivos tricíclicos con nafazolina podría potenciar los efectos depresores de nafazolina a nivel del SNC, cuando este se absorbe.

Pacientes tratados con inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO), pueden experimentar una severa hipertensión si se administra con fármacos simpaticomiméticos. Aunque esta reacción no ha sido reportada tras el uso concomitante con nafazolina, la posibilidad de tal interacción debe ser considerada.

### Sobredosificación:

No se han descrito cuadros de sobredosificación con este preparado. Si por error se ingiriera pueden presentarse manifestaciones como cefaleas, depresión nerviosa y somnolencia.

Con excesivas dosis de nafazolina pueden producirse también efectos adversos cardiovasculares.

En los casos informados de ingestión accidental de descongestivos del grupo imidazolina, los pacientes que presentaron síntomas tuvieron un inicio de los mismos desde casi inmediatamente o 30 minutos hasta 4 horas.

Casi todos los casos los síntomas se resolvieron dentro de 24 horas.

Tras la ingestión, especialmente por niños, pueden presentarse síntomas como náuseas, vómitos, letargo, taquicardia, dificultad respiratoria, bradicardia, hipotensión, hipertensión, sedación, somnolencia, midriasis, estupor, hipotermia, babeo y coma.

El tratamiento en caso de sobredosificación es sintomático.

Consiste en proporcionar soporte respiratorio y de la función cardiovascular, y monitorización, que pueden requerirse hasta 24 horas.

Los fluidos y electrolitos deben monitorizarse cuidadosamente.

Tras la sospecha de ingestión los pacientes deben ser observados un mínimo de 6 horas y si están asintomáticos tras este tiempo pueden ser dados de alta.

Los pacientes deberán ser instruidos de que en caso de ocurrir una sobredosificación, estos deberán concurrir al centro asistencial más cercano, portando el envase de este medicamento, para poder implementar los cuidados generales necesarios para revertir los síntomas.

## **Almacenaje:**

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

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA**

**NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA**

# OBEXOL

## Anorexígeno



## Bibliografia:

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. Taquifiliaxia y la tolerancia se ha demostrado con todos los fármacos de esta clase en la que estos fenómenos han sido observados.

No se ha establecido que la acción principal de este tipo de medicamentos en el tratamiento de la obesidad sea la supresión del apetito, ya que otras acciones del sistema nervioso central, o los efectos metabólicos, también pueden estar implicados.

### PERFIL FARMACOCINÉTICO

La absorción de Fentermina es casi completa, alcanzando concentraciones máximas (Cmáx) después de 3,0 a 4,4 horas. Aproximadamente 70-80% de la dosis oral es excretada inalterada en la orina, el resto es metabolizado en el hígado. La vida media que se conoce es alrededor de 20 horas.

## Indicaciones:

OBEXOL está indicado para el tratamiento a corto plazo de la obesidad exógena en conjunto con un régimen dietético para reducir el peso corporal, basado en ejercicio, modificación de los hábitos alimenticios y la restricción calórica. El tratamiento es adecuado en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup> o mayor o igual a 27 kg/m<sup>2</sup> en presencia de factores de riesgo como hipertensión, diabetes e hiperlipidemias.

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: La dosis debe ser individualizada para obtener una adecuada respuesta con la menor dosis efectiva.

La dosis habitual para adultos es de una cápsula según lo prescrito por el médico, administrada por la mañana, con o sin comida. En casos que el médico así lo considere puede administrarse hasta 37,5 mg al día distribuidos en una o dos dosis.

Se debe evitar la administración de OBEXOL en la tarde o noche, debido a la posibilidad de causar insomnio.

OBEXOL no está recomendado para uso en pacientes pediátricos menores o iguales a 16 años de edad.

## Contraindicaciones:

OBEXOL está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a Fentermina o alguno de los componentes incluidos en la fórmula
- Antecedentes de enfermedades cardiovasculares tales como; enfermedades coronarias, arritmias, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca, 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 siquiatrivos 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, descontinuación en caso de Tolerancia.

Se debe descontinuar el uso de OBEXOL, en los casos en que se desarrolle tolerancia a los efectos anorexígenos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

OBEXOL puede perjudicar la capacidad de los pacientes para participar en actividades potencialmente peligrosas, tales como operar maquinaria o conducir un vehículo. Los pacientes deben ser advertidos antes de utilizar este medicamento.

Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida. Debido a que la obesidad pediátrica es una condición que requiere un largo periodo de tratamiento. El uso de este producto está aprobado solo para un periodo corto de tratamiento, por lo tanto no está recomendado en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:

En general, la selección de dosis para un paciente adulto mayor debería ser con precaución. Usualmente se parte con el rango de dosis más bajo posible, evaluando con frecuencia la disminución de la función hepática, renal o cardiaca, u otras enfermedades o medicamentos concomitantes.

OBEXOL es sustancialmente excretada por el riñón, y el riesgo de una reacción toxicológica puede verse aumentada en pacientes con problemas en la función renal. Como los pacientes geriátricos tienen una mayor probabilidad de presentar una disminución en su función renal, se debe seleccionar de manera cuidadosa la dosis a utilizar y debe ser monitoreada la función renal.

Problemas renales:

Fentermina no ha sido estudiada en pacientes con problemas renales. En base a que la excreción de OBEXOL es por medio de la orina, en pacientes con daño renal se puede ver incrementada sus concentraciones.

Abuso:

OBEXOL está relacionado química y farmacológicamente a las anfetaminas. Las anfetaminas y otras drogas estimulantes han sido ampliamente abusadas y la posibilidad de abuso en uso de Fentermina debe ser tomado en consideración cuando se evalúa la conveniencia de incluirla dentro del programa de reducción de peso.

Dependencia:

El abuso de anfetamina y drogas relacionadas puede ser asociado con una intensa dependencia psicológica y

severa disfunción social. Hay reportes en pacientes que han aumentado la dosis de este tipo de drogas muchas veces en relación a lo recomendado. Una interrupción abrupta en un tratamiento prolongado a dosis alta trae como resultado una extrema fatiga y depresión mental; que pueden verse reflejados en el electroencefalograma. Las manifestaciones de intoxicación crónica con drogas anorexígenos incluyen dermatosis severa, insomnio, irritabilidad, hiperactividad y cambios de personalidad. Una manifestación grave en intoxicación crónica es la psicosis, que a menudo no se distingue clínicamente con la esquizofrenia.

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría X. OBEXOL está contraindicado durante el embarazo, debido a que la pérdida de peso no entrega beneficios potenciales a una mujer embarazada y puede resultar en un daño al feto.

Lactancia: Se desconoce si Fentermina es excretada en la leche humana. Sin embargo, otras anfetaminas se encuentran presentes en la leche humana. Por lo tanto, se debe tomar la decisión de suspender el tratamiento o la lactancia.

## Interacciones:

Inhibidores de la monoaminoxidasa: el uso de OBEXOL está contraindicado durante o dentro de los 14 días siguientes a la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa, debido al riesgo de crisis hipertensiva.

Alcohol: su uso concomitante puede dar lugar a alguna de las reacción adversa identificadas con el uso de OBEXOL.

Insulina e hipoglucemiantes orales: puede ser necesaria una reducción de la insulina o medicamentos hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus.

Bloqueadores neuronales adrenérgicos: OBEXOL puede disminuir el efecto hipotensor de los medicamentos bloqueadores neuronales adrenérgicos.

## Sobredosificación:

La menor cantidad posible debería ser prescrita o dispensada de una vez con el fin de disminuir la posibilidad de sobredosis.

Sobredosis aguda:

Manifestaciones de sobredosis aguda incluyendo inquietud, temblor, hiperreflexia, respiración acelerada, confusión, agresividad, alucinaciones y crisis de pánico. Fatiga y depresión usualmente siguen una estimulación central. Los efectos cardiovasculares incluyen taquicardia, arritmia, hipertensión o hipotensión, y colapso circulatorio. Síntomas gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolores abdominales. Las sobredosis con compuestos farmacológicamente similares han resultado en intoxicaciones fatales que suelen terminar en convulsiones y coma.

El manejo de intoxicaciones agudas con Fentermina clorhidrato es en gran parte sintomática e incluye lavado gástrico y sedación con barbitúricos. Las experiencias con hemodiálisis o diálisis peritoneal son insuficientes para permitir recomendaciones en este sentido.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

No recomienda 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 – ACCIÓN 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. Esto 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



## Bibliografia:

1. JAP Gomes, R. Amankwah, A Powell-Richards and HS DUA, Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro, Br. J. Ophthalmol. 204; 88; 821-825.
2. Snibson GR, Greaves JL, Soper NDW, Tiffany CG, Wilson and Bron AJ, Tiempo de permanencia de las lágrimas artificiales en la superficie ocular. Córnea, 1992, 11/4: 288-293.
3. Hamano T, Horimoto K, Lee M, Komemushi S, La solución oftálmica de hialuronato de sodio aumenta la estabilidad del film lagrimal, Jpn. J. Ophthalmol. 1996, 40/1: 62-65
4. Cornea 1992; 11(4):288-293

## Descripción:

OFTAFILM SP contiene hialuronato, un lubricante ocular.

## Composición:

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril de OFTAFLIM SP contiene:  
Hialuronato de Sodio 0,400 g  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Envase de 10 mL

## Propiedades Farmacológicas:

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano que forma parte de la mayoría de las matrices de los tejidos conectivos en los animales vertebrados. El ácido hialurónico es un polisacárido lineal que interactúa con otros proteoglicanos que proveen de estabilidad y elasticidad a las matrices extracelulares de los tejidos. Esta red de macromoléculas regula la hidratación del tejido y el movimiento de sustancias en el interior de los compartimientos intersticiales.

El ácido hialurónico es el principal componente del líquido sinovial contribuyendo a la nutrición y lubricación de la superficie del cartílago articular por sus propiedades viscoelásticas y como lubricante.

Hialuronato de Sodio es un producto destinado a lubricar y humectar el ojo en caso de insuficiencia de secreción lagrimal o daño corneal.

Se utiliza como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad debidos a queratoconjuntivitis seca, queratitis por exposición, queratitis neuroparalítica, irritaciones oculares leves por rayos solares, polvo, aire, aguas cloradas, agentes químicos débiles y exposición a la luz intensa.

## MECANISMO DE ACCIÓN

La estructura del ácido hialurónico se puede comparar con una esponja constituida por cadenas de polisacáridos con abundante agua atrapada entre sus moléculas, con propiedades humectantes, lubricantes, adherentes y viscoelásticas. La pseudoplásticidad (extensión y cobertura) y la permanencia en el sitio de acción constituyen importantes características que influyen en su efecto terapéutico. Las moléculas de ácido hialurónico sometidas a altas velocidades de desplazamiento, como sería el caso del parpadeo, se alinean en la dirección del parpadeo, ofreciendo menor resistencia y haciéndose menos viscosas. Posteriormente, la elasticidad de las moléculas les permite recuperar su disposición molecular original, lo que facilita la adhesión del ácido hialurónico a la superficie de las células aliviando la irritación ocular.

El ácido hialurónico se adhiere al epitelio de la córnea, incrementando el tiempo de ruptura de la película lagrimal lo que produce un rápido alivio de los síntomas de ojo seco.

## Indicaciones:

Está indicado como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad debido a queratoconjuntivitis seca.

Uso Pediátrico: No usar, no se ha establecido la seguridad y eficacia de este producto en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico: No se han observado diferencias significativas en la seguridad y eficacia clínica en poblaciones de pacientes de edad avanzada, comparado con personas más jóvenes.

## Posología y Administración:

Vía de Administración : Tópica Oftálmica

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada es instilar 1 a 2 gotas en cada ojo 3 veces al día.

## Contraindicaciones:

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

## Reacciones Adversas:

En algunos pacientes se puede producir ardor y/o irritación sin consecuencias, que no requiere suspender el producto.

Puede producir malestar en el momento de la instilación, el que desaparece rápidamente.

En raros casos se ha observado una visión borrosa o disminución fugaz de la visión durante la instilación, efecto que se debe a la densidad de la solución y que desaparece rápidamente.

## Precauciones y Advertencias:

Si la afección se agrava o persiste por más de 72 horas, aparece dolor o alteración de la visión y/o la irritación ocular se acentúa, se debe suspender el tratamiento. En estos casos, su oftalmólogo lo debe evaluar y buscar

otras alternativas en el arsenal terapéutico.

No se recomienda utilizar este producto junto con soluciones detergentes o antisépticas.

Para no contaminar la solución evite el contacto directo del gotario con las estructuras del párpado o del globo ocular, los dedos, o con cualquier otra superficie. Ello puede ser causa frecuente de infecciones.

Si se requiere aplicar además otros fármacos de uso tópico oftálmico, su administración debe ser espaciada del uso de este producto, al menos con un intervalo de 5 minutos entre uno y otro.

## **Embarazo y Lactancia:**

Siempre que el médico tratante lo indique, se debe administrar con precaución durante el embarazo y período de lactancia. Este producto debe usarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial esperado es mayor que el posible riesgo para el feto.

No se ha establecido si el hialuronato de sodio se distribuye y excreta a través de la leche materna, por lo que debe usarse con precaución cuando este producto se administra a este grupo de pacientes.

## **Interacciones:**

No se recomienda utilizar el producto junto con otros productos oftálmicos tales como lubricantes y humectantes o junto con otras soluciones detergentes o antisépticas.

Si más de un fármaco se debe administrar por vía oftálmica, se recomienda que se administren con al menos cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

## **Sobredosificación:**

No se han descrito casos de sobredosis o ingesta accidental de OFTAFILM SP solución oftálmica; además la posibilidad de que la sobredosis o la ingesta accidental causen efectos adversos es muy baja.

En caso de sobredosis deberá acudir al centro de urgencias médicas más cercano.

## **Almacenaje:**

No dejar al alcance de los niños

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

No recomiende este producto a otra persona

# OFTAGEN

Antibiótico oftálmico



## Bibliografia:

Folleto del producto colircusí gentamicina 3mg/ml colirio en solución publicado por Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: julio 2018

Folleto del producto oftalmolosa cusí gentamicina 3mg/g pomada oftálmica por Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: julio 2018

## Descripción:

OFTAGEN es un antibiótico aminoglicósido bactericida de amplio espectro

## Composición:

Oftagen® solución oftálmica:

Cada 1mL (29 gotas) de solución oftálmica contiene:

Gentamicina (como sulfato) 3 mg

Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica contienen:

Gentamicina (como sulfato) 300 mg (0,3%)

Excipientes

Oftagen® ungüento oftálmico

Cada 1 gramo de ungüento contiene:

Gentamicina (como sulfato) 3 mg

Excipientes c.s.

Cada 100 gramos de ungüento contienen:

Gentamicina (como sulfato) 0,3 g (0,3%)

Excipientes

## Presentaciones:

Oftagen solución: Frasco de 5 mL

Oftagen ungüento: Envase de 3,5 gr

## Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; Antiinfecciosos; Antibióticos; Gentamicina

Código ATC: S01AA11

## Mecanismo de acción:

La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido activo frente a microorganismos patógenos Gram negativos y Gram positivos. Ejerce su efecto principal sobre células bacterianas por inhibición de la síntesis proteica uniéndose de forma irreversible a la subunidad del ribosoma 30S bloqueando la incorporación de nuevos aminoácidos, o provocando la lectura errónea del código genético.

## Mecanismo de resistencia

La resistencia a gentamicina puede producirse por distintos mecanismos: (1) alteraciones de la subunidad ribosomal en el interior de la célula bacteriana, (2) interferencia con el transporte de gentamicina hacia el interior de la célula, (3) inactivación de gentamicina por una serie de enzimas capaces de fosforilar, adenilar y acetilar. La resistencia a los aminoglucósidos debida a enzimas modificadoras puede ser mediada por plásmidos o ser cromosómica. Estas enzimas pueden actuar sobre uno o varios aminoglucósidos dando lugar a una resistencia cruzada.

La resistencia cruzada entre aminoglucósidos, tales como gentamicina y tobramicina, se debe a la sensibilidad hacia la misma clase de enzimas modificadoras, la adeniltransferasa (ANT) y la acetiltransferasa (ACC). Los aminoglucósidos también pueden ser sensibles a otra clase de enzimas modificadoras.

La resistencia a los beta-lactámicos no está relacionada con la resistencia a los aminoglucósidos. Sin embargo, se ha detectado que muchos estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a algunos antibióticos aminoglucósidos.

## Puntos de corte:

Los puntos de corte (mg/l) de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST MIC breakpoints) son los siguientes:

- Enterobacteriaceae S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l
- *Pseudomonas* spp. S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Acinetobacter* spp. S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Staphylococcus* spp. S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
- Especies no relacionadas S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l

Según los productos referentes, los puntos de corte in vitro han sido útiles en la predicción de eficacia clínica de gentamicina cuando se administra sistémicamente. Estos puntos de corte podrían no ser aplicables a la administración oftálmica, puesto que se obtienen concentraciones superiores en los ojos y que las características físicoquímicas locales pueden influir en la actividad del medicamento en el lugar de administración.

## Sensibilidad:

En determinadas especies, la prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por lo que es importante disponer de información local de las resistencias, en especial en el caso de tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que se cuestione la utilidad del antimicrobiano en algunos tipos de infecciones debe buscarse asesoramiento de expertos.

La siguiente información sólo constituye una guía aproximada de las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles a gentamicina en infecciones oculares. A continuación, se presentan especies bacterianas que se han obtenido de infecciones oculares externas.

## Especies Frecuentemente Sensibles

### Microorganismos Gram positivos aerobios:

*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.

### **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**

#### **Microorganismos 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 estreptomicina vía intramuscular e intraperitoneal administrados a animales preñados han mostrado ototoxicidad fetal. Sin embargo, no se dispone de estudios bien controlados con gentamicina en mujeres embarazadas. Tampoco hay estudios preclínicos de fertilidad con gentamicina.

## Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron prurito en el ojo, molestia e hiperemia ocular.

Tabla resumen de reacciones adversas:

Según referencias bibliográficas, las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), 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 transparente 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.

# OFTAGEN COMUESTO

Antibiótico oftálmico / Corticoide



## Descripción:

OFTAGEN Compuesto es una combinación esteroide-antibiótico de uso oftálmico

## Composición:

Cada mL de solución oftálmica estéril contiene:

Gentamicina (como sulfato)	3 mg
Betametasona fosfato disódico	1 mg
Excipientes c.s.	

Cada gramo de ungüento oftálmico contiene:

Gentamicina (como sulfato)	3 mg
Betametasona fosfato disódico	1 mg
Excipientes c.s.	

## Presentaciones:

Solución oftálmica: Frasco gotario con 5 ml

Ungüento oftálmico: Pomo con 3,5 g

## Propiedades Farmacológicas:

Es una combinación esteroide-antibiótico indicada en el tratamiento en aquellas afecciones oculares que se caracterizan por la presencia de un componente infeccioso junto a una respuesta inflamatoria. La Betametasona suprime la respuesta inflamatoria de los tejidos, disminuyendo la intensidad de la vasodilatación, hiperemia, exudación, infiltración leucocitaria. También tiene la propiedad de inhibir la respuesta alérgica de los tejidos, principalmente en las dermatitis oculares (eczema alérgico). Por otra parte, esta acción se refuerza por la presencia de Gentamicina sulfato, activa contra un gran número de bacterias Gram positivas y Gram negativas. Es sensible especialmente frente a *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis* y *Proteus* indol positivo. Las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* también son sensibles.

### MECANISMO DE ACCIÓN

La gentamicina es bactericida, ya que actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas uniéndose con la subunidad ribosomal 30S de la bacteria.

Mientras que betametasona logra la disminución de la inflamación gracias a diversos mecanismos, betametasona es capaz de inducir la síntesis de la proteína anti-inflamatoria, lipocortin. Esta proteína inhibe la enzima fosfolipasa A2, deteniendo la síntesis de prostaglandinas y lipoxigenasas. Betametasona se une a los receptores de glucocorticoides (GR) que se encuentran en el citoplasma. La activación de estos receptores produce un aumento en la expresión de genes anti-inflamatorios (por ejemplo, lipocortin, endopeptidasas, los inhibidores del activador del plasminógeno). Betametasona también disminuye la estabilidad de algunas moléculas de ARN mensajero alterando la transcripción de algunos genes, genes que son los que participan en la síntesis de la colagenasa, elastasa, activador del plasminógeno, óxido nítrico sintetasa, ciclooxygenasa tipo II, citoquinas y

quimioquinas.

## FARMACOCINÉTICA

La absorción de gentamicina luego de la administración local en el ojo es pobre, estudios en conejos sugieren que la gentamicina se absorbe en el humor acuoso después de la aplicación tópica del ungüento o solución oftálmica, sin embargo no se detectan antibióticos en el humor vítreo. Puede llegar a existir una pequeña absorción del fármaco cuando la córnea se encuentra erosionada.

Tras la administración tópica de corticoides en el saco conjuntival, estos son absorbidos en el humor acuoso, y se produce absorción sistémica. Sin embargo, debido a que la dosis de corticosteroides tópicos oftálmicos es menor que cuando los medicamentos se administran de forma sistémica, por lo general no existe evidencia clínica de la absorción sistémica.

## Indicaciones:

OFTAGEN está indicado para el tratamiento de las infecciones bacterianas de las estructuras superficiales del ojo producidas por microorganismos sensibles a gentamicina; asociadas a cuadros inflamatorios y alérgicos, como son conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis.

Indicado como profilaxis de las infecciones post operatorias del ojo.

## Posología y Administración:

Vía de Administración: Oftálmica

Dosis: Según prescripción médica.

Dosis Usual solución oftálmica estéril: la dosis usual recomendada es de 1 a 2 gotas en el (los) ojo(s) afectado(s) cada 4 horas

Dosis Usual ungüento oftálmico estéril: aplicar una pequeña cantidad (un centímetro de ungüento) en el ojo afectado 2 veces en el día.

Cuando el preparado oftálmico se aplica en el ojo por más de 2 semanas es aconsejable practicar exámenes médicos de control.

## Contraindicaciones:

OFTAGEN esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula y en aquellos pacientes que anteriormente hayan presentado hipersensibilidad a cualquier antibiótico aminoglucósido, o hipersensibilidad a algún glucocorticiode.

Esta contraindicado en caso de infecciones oculares fúngicas o víricas. Esta combinación está contraindicada después de la eliminación de un cuerpo corneal extraño, en cataratas, glaucoma y sospecha de herpes ocular.

## Reacciones Adversas:

Los efectos adversos comunicados más comúnmente tras la administración de gentamicina oftálmica son la sensación de ardor y la irritación ocular después de la administración de la gota. Otros efectos adversos comunes asociados al tratamiento con gentamicina por vía oftálmica son defectos epiteliales conjuntivos e hiperemia conjuntival. Rara vez se ha reportado la aparición de conjuntivitis pseudomembranosa como reacción adversa.

Se han descrito como reacciones adversas tras la administración corticosteroides, el aumento de la presión intraocular (tratamientos prolongados, 1 a 6 semanas), glaucoma, retraso en la cicatrización de heridas, y la formación de cataratas. En raras ocasiones, tras la administración de corticosteroides, se ha reportado ardor transitorio, irritación local, visión borrosa, fotofobia, molestias oculares o dolor, sensación de cuerpo extraño, hiperemia, prurito, costras en el margen palpebral, sensación pegajosa, sequedad ocular, edema, queratitis, lagrimeo. Midriasis y ptosis también se han producido.

## Precauciones y Advertencias:

El uso de gentamicina puede dar lugar al crecimiento de organismos no susceptibles a gentamicina, incluidos hongos. Si se produce superinfección durante la terapia con gentamicina, debe interrumpirse la administración de este medicamento y debe iniciarse el tratamiento de la infección según prescripción médica.

Se han reportado pacientes con queratitis producto del uso de contenedores multidosis de medicamentos oftálmicos tópicos. Estos contenedores habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o alteración de la superficie epitelial ocular. Los pacientes deben ser informados de que con el fin de evitar contaminar el colirio o ungüento de OFTAGEN compuesto, se debe evitar que la punta del gotero o pomo entre en contacto con la superficie del ojo. Daños graves en el ojo y la subsiguiente pérdida de visión puede resultar del uso de soluciones oftálmicas contaminadas.

Los corticosteroides tópicos, cuando se utilizan en combinación con gentamicina, pueden enmascarar los signos clínicos de infecciones bacterianas, fúngicas o víricas, o pueden suprimir las reacciones de hipersensibilidad a los antibióticos u otros ingredientes de la fórmula. La posibilidad de que los corticoides induzcan efectos adversos oculares, incluyendo aumento de la presión intraocular, glaucoma, retraso en la cicatrización de heridas y formación de cataratas, también debe ser considerada, al momento de prescribir este medicamento.

Se debe sospechar de infección fúngica en pacientes con ulceración corneal persistente que han sido o están recibiendo estos medicamentos, si se produce la infección por hongos el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse. Si la infección bacteriana no responde al tratamiento, el medicamento debe suspenderse, para posteriormente instaurar el tratamiento apropiado. Los pacientes deben ser advertidos de buscar consejo médico si se presenta alguna enfermedad ocular intercurrente (por ejemplo, trauma, cirugía ocular o infección).

La administración de corticosteroides tópicos puede disminuir de la resistencia a la infección, independiente del organismo que la cause. No utilizar este medicamento más allá de un mes después de la apertura del frasco o pomo.

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Algunos corticosteroides han demostrado ser teratogénicos cuando se administran en altas dosis por vía oftálmica en animales preñados. La seguridad del uso de corticosteroides oftálmicos durante el embarazo no ha sido establecida. Los corticosteroides por vía oftálmica deben utilizarse en mujeres embarazadas, sólo cuando los beneficios superan los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia: No se sabe si los corticosteroides administrados por vía tópica se distribuyen en la leche o si pueden suprimir el crecimiento o causar algún otro efecto adverso en los lactantes. Se deben considerar el riesgo para el bebé en relación con la toxicidad inherente de la droga.

## Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas con el uso oftálmico de OFTAGEN compuesto.

## **Sobredosificación:**

No existe información acerca de la sobredosificación por gentamicina o gentamicina asociado a betametasona por vía oftálmica. En caso de ocurrir se recomienda implementar los cuidados generales para revertir los síntomas.

## **Almacenaje:**

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

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA**

**NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA**

# OFTIC

## Analgésico Antiinflamatorio oftálmico no esteroidal



## Bibliografia:

Folleto del producto Diclofenaco 1mg/ml colirio en solución publicado por Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: Mayo 2021.

## Descripción:

OFTIC solución oftálmica contiene Diclofenaco sódico, un antiinflamatorio no esteroidal

## Composición:

Cada 1 ml (25 gotas) de solución oftálmica contienen:  
Diclofenaco sódico 1 mg  
Excipientes c.s.

Cada 100 ml de solución oftálmica contienen:  
Diclofenaco sódico 0,1 g  
Excipientes: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario

## Presentaciones:

Envase sellado con 10 ml de solución oftálmica estéril

## Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas  
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiinflamatorios no esteroideos, código ATC: S01BC03

El diclofenaco es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con unas características de polaridad que le confieren una buena difusión en los tejidos y una elevada actividad antiinflamatoria en el lugar de la aplicación. Se considera que los efectos farmacológicos del diclofenaco son mediados por la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas. Su actividad antiinflamatoria tópica caracteriza al diclofenaco sódico como un antiinflamatorio de elevada potencia, comparable a la evidenciada después de la aplicación ocular con corticosteroides.

Tras paracentesis, Diclofenaco ha demostrado reducir notablemente la concentración de proteínas en el humor acuoso y la acumulación de leucocitos en la cámara anterior. Además, previene el incremento de la presión intraocular y la liberación de proteínas inducidas por la acción del ácido araquidónico, al igual que reduce los síntomas inflamatorios y el incremento de la presión ocular provocada por quemaduras con álcalis.

### Propiedades farmacocinéticas:

Según referencias bibliográficas, los estudios de farmacocinética en conejo demuestran que el fármaco penetra rápidamente en la córnea y alcanza las diferentes regiones oculares. Después de 20 minutos ya se observan

concentraciones humorales de diclofenaco. La concentración máxima en el humor acuoso se alcanza entre 60 y 120 minutos, hallándose concentraciones superiores a 0,1 µg/ml a las 4 horas de la instilación.

Según referencias bibliográficas, los ensayos llevados a cabo en el hombre indican que el fármaco alcanza la concentración máxima en el plasma a los 20 minutos, presentando una vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) similar a la obtenida después de su administración oral. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas son aproximadamente 1.000 veces inferiores a las obtenidas tras la administración de 50 mg por vía oral.

Su perfil farmacocinético justifica el rápido, potente y duradero efecto antiinflamatorio puesto en evidencia durante los ensayos clínicos.

## Indicaciones:

Oftic® se utiliza para el tratamiento de la inflamación producida en pacientes sometidos a cirugía de catarata.

## Posología y Administración:

### Posología

Vía de administración: oftálmica

Dosis según prescripción médica.

Dosis usual: 1 gota de diclofenaco sódico oftálmico debe aplicarse en el ojo afectado cuatro veces al día, empezando 24 horas después de la cirugía de cataratas y continuando a través de las primeras 2 semanas del periodo postoperatorio.

### Pacientes de edad avanzada:

No hay ninguna indicación por la que la dosis deba modificarse en pacientes de edad avanzada.

### Población pediátrica:

El uso de Oftic® no está indicado en niños. La experiencia en niños se limita a algunos estudios clínicos publicados en cirugía del estrabismo.

### Forma de administración:

Debe informarse a los pacientes lo siguiente:

- Lavarse las manos cuidadosamente antes de abrir el envase
- Evitar el contacto entre la punta del gotero y el ojo, o las estructuras de alrededor ya que podría contaminarse la solución.
- Con la cabeza inclinada hacia atrás, separar hacia abajo el párpado inferior e instilar la gota en el saco conjuntival mientras se dirige la mirada hacia arriba.

La absorción sistémica puede reducirse mediante oclusión nasolagrimal o cerrando los ojos durante 5 minutos, tras la instilación del colirio. Esto comportará una disminución de los efectos adversos sistémicos y un aumento de la actividad local.

Antes de usar otros medicamentos oftálmicos esperar como mínimo 5 minutos.

## Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición del medicamento.
- Como otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, el diclofenaco también está contraindicado en pacientes en los que los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda se desencadenan con ácido acetilsalicílico o con otros fármacos con actividad inhibidora de la prostaglandina sintetasa. Existe la posibilidad de aparición de sensibilidad cruzada con el ácido acetilsalicílico, los derivados del ácido fenilacético y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos.

## Reacciones Adversas:

A continuación, se presentan las reacciones adversas con el término preferente de MedDRA, clasificadas por órgano/sistema y frecuencia (las frecuencias se definen como: muy frecuentes  $\geq 1/10$ , 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):

MedDRA Órgano-sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones					Rinitis
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad	
Trastornos oculares	Dolor ocular	Irritación ocular	Prurito en el ojo, hiperhemia ocular, visión borrosa, alteración corneal	Queratitis punteada, queratitis ulcerosa, adalgazamiento de la córnea, defecto corneal, edema corneal	Hiperhemia de la conjuntiva, conjuntivitis alérgica, eritema del párpado, alergia ocular, edema palpebral, prurito en el párpado
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea, exacerbación del asma	Tos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Eritema, prurito	Urticaria, rash, eczema

### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

## Precauciones y Advertencias:

La actividad antiinflamatoria de los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) oftálmicos incluyendo el diclofenaco, puede enmascarar el inicio y/o progresión de infecciones oculares. En presencia de una infección, o en caso de que haya riesgo de una infección, debe administrarse juntamente con Oftic® una terapia antibiótica adecuada.

Aunque no se ha notificado ningún efecto adverso, existe una posibilidad teórica de que los pacientes que estén recibiendo medicamentos que puedan prolongar el tiempo de hemorragia, o que presenten alteraciones hemostáticas conocidas, puedan experimentar una exacerbación con Oftic®.

Se deberá tener precaución con el uso concomitante de AINEs como el diclofenaco por vía tópica y de corticosteroides por vía tópica.

Se han observado casos de queratitis punctata o alteraciones corneales, normalmente tras una aplicación frecuente.

Raramente, diclofenaco se ha asociado a queratitis ulcerativa, adlgazamiento corneal, queratitis punctata, defecto del epitelio corneal y edema corneal, que podría significar un riesgo para la visión. La mayoría de estos pacientes fueron tratados durante períodos de tiempo prolongados y estaban recibiendo corticosteroides.

Las soluciones oftálmicas no son preparaciones para inyección. Éstos nunca deberán ser inyectados por vía subconjuntival ni ser introducidos directamente en la cámara anterior del ojo.

### Advertencias sobre excipientes:

Oftic® Contiene Tiomersal, puede provocar reacciones alérgicas.

Oftic® Contiene Tiomersal, en contacto tópico puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de

contacto) y coloración.

Oftic® contiene Aceite de Castor Hidrogenado, en contacto tópico puede causar reacciones en la piel.

Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

No administrar a niños de 12 años de edad, ya que este medicamento contiene boro y puede afectar a la fertilidad a futuro.

Tras la instilación de Oftic®, puede producirse visión borrosa transitoria, que podría afectar a la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción con Oftic®

Según referencias bibliográficas, los estudios en animales, tras exposición sistémica a diclofenaco, han mostrado toxicidad en la reproducción. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto y/o el desarrollo postnatal por lo que no se recomienda el uso de Oftic®, durante el embarazo, a menos que los beneficios esperados superen los posibles riesgos.

Lactancia:

A pesar de no haberse descrito ningún efecto adverso, no se aconseja el uso de Oftic® durante la lactancia, a menos que los beneficios esperados superen los posibles riesgos.

## Interacciones:

Se deberá tener precaución con el uso concomitante de AINEs como el diclofenaco por vía tópica y de corticosteroides por vía tópica en pacientes con inflamación corneal significativa preexistente, ya que el riesgo de desarrollar complicaciones corneales puede verse incrementado en estos casos. No se han notificado hasta la fecha interacciones con otros fármacos incluyendo antibióticos y agentes betabloqueantes de uso oftálmico, a excepción de los corticosteroides.

## Sobredosificación:

Dada la forma farmacéutica y su vía de administración, es difícil la aparición de sobredosis. La ingestión oral accidental de este medicamento presenta un riesgo mínimo de efectos secundarios.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.

Mantener en su envase original.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

Proteger de la luz.

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

No repita el tratamiento sin antes consultar con su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.

# PERTIUM

## Antihipertensivo



## Descripción:

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 inotropo negativo del D-Nebivolol, lo que resultaría en una resistencia vascular periférica disminuida con un gasto cardíaco.

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 cardiógenico, 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 cardiógenico, insuficiencia cardiaca no controlada, enfermedad sinusal incluyendo bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular, 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 hipoglucemia como la taquicardia. Los beta-bloqueadores no selectivos pueden potenciar una hipoglucemia inducida por insulina y retardar la recuperación de los niveles séricos de glucosa. Se desconoce si Nebivolol tiene estos efectos. Pacientes que sufren de hipoglucemias espontáneas o pacientes diabéticos tratados con insulina o hipoglucemiantes 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 han visto que interactúan al administrarse concomitantemente:

- Fluoxetina: incrementa niveles plasmáticos de Nebivolol.
- Antagonistas H-2 de histamina (ranitidina, cimetidina) incrementan niveles plasmáticos de nebivolol.
- Sildenafil: disminuye niveles plasmáticos de Sildenafil, y aumenta riesgo de hipotensión.

Las siguientes drogas han demostrado no interactuar con Nebivolol cuando se administran concomitantemente.

- Digoxina
- Warfarina
- Diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida)
- Ramipril
- Losartan
- Carbón activado
- Acetaminofeno
- Aspirina
- Atorvastatina

- Esomeprazol
- Ibuprofeno
- Levotiroxina
- Metformina
- Simvastatin
- Tocoferol

## Sobredosificación:

Los signos y síntomas más comunes asociados con sobredosis de Nebivolol son bradicardia e hipotensión. Otros eventos adversos reportados con sobredosis de Nebivolol incluyen falla cardíaca, mareos, hipoglicemia, fatiga y vómitos. Así como broncoespasmo y bloqueo cardíaco. Debido a la extensa unión a proteínas que presenta Nebivolol, la diálisis no mejora la depuración de Nebivolol. Cuando se presenta sobredosis con este fármaco, se deben tomar las medidas de soporte generales, así como las específicas enfocadas a revertir los síntomas presentes.

## Almacenaje:

Almacenar a no más de 30 °C  
Mantener lejos del alcance de los niños.  
Mantener en su envase original.  
No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

# PILOCARPINA

Antiglaucomatoso / Miótico



## Descripción:

PILOCARPINA contiene pilocarpina, pertenece a la clase terapéutica Antiglaucomatoso - Miótico

## Composición:

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril contiene:

Pilocarpina Clorhidrato 2g (2%)

Excipientes c.s.

Pilocarpina Clorhidrato 4g (4%)

Excipientes c.s.

## Presentaciones:

PILOCARPINA solución oftálmica 2%: Frasco gotario con 10 ml

PILOCARPINA solución oftálmica 4%: Frasco gotario con 10 ml

## Indicaciones:

Glaucoma de ángulo abierto. Glaucoma de ángulo. Cerrado. Agente miótico usado para contrarrestar los efectos de los agentes midriáticos y ciclopélicos después de ciertos exámenes y procedimientos quirúrgicos.

## Posología y Administración:

Uso: oftálmico

Dosis : según prescripción médica

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

1 a 2 gotas cada 4, 6 a 12 horas. Tratamiento de glaucoma agudo de ángulo cerrado la dosis usual es 1 gota de Pilocarpina 2% en el ojo afectado cada 5 a 10 minutos por 3 a 6 dosis, seguido de 1 gota cada 1 a 3 horas, hasta control de la presión.

## Contraindicaciones:

En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la droga.

Glaucoma asociado a proceso inflamatorio, especialmente donde hay riesgo de sinequia (adherencia del iris a la córnea) posterior. La terapia miótica se debe discontinuar temporalmente si se produce iritis (inflamación de los tejidos que sostienen el iris), sinequia u opacidad del lente.

## **Reacciones Adversas:**

Puede causar sensación de cuerpo extraño, enrojecimiento o aumento de la secreción mucosa en las primeras semanas de terapia. Ocasionalmente se puede producir modificación del campo visual, vasodilatación conjuntival y espasmo del músculo ciliar.

La absorción sistémica puede dar lugar a las siguientes reacciones adversas: aumento de la sudoración, temblor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, dificultad para respirar o respiración con ruido y aumento de la salivación. Si se producen, consulte inmediatamente a su médico.

## **Precauciones y Advertencias:**

Pilocarpina debe ser usado con precaución en pacientes con abrasión de la córnea. La aplicación repetida y prolongada de la solución oftálmica puede producir efectos sistémicos. No usar en miopías si no se ha verificado el estado de la retina, para evitar desprendimiento de ésta.

Se debe tener precaución con el uso de pilocarpina oftálmica en presencia de algunas enfermedades como asma bronquial, queratitis o conjuntivitis. En estos casos consulte a su médico la conveniencia de usar este producto.

Debido a que puede absorberse en forma sistémica, su uso durante el embarazo y el periodo de lactancia deberá realizarse con precaución, bajo estricto control médico y sólo si es estrictamente necesario.

No se ha establecido la seguridad de uso en pacientes pediátricos.

La miosis causa dificultad en la adaptación a la oscuridad. Se debe advertir a los pacientes que tengan cuidado al conducir de noche y de realizar actividades riesgosas en lugares poco iluminados

Evitar que la punta del gotero entre en contacto con la superficie del ojo.

## **Interacciones:**

No se han descrito.

## **Almacenaje:**

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

Mantener lejos del alcance de los niños.

Mantener en su envase original.

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

# REALTA

Antidepresivo



## Bibliografia:

Ficha técnica del producto duloxetina cápsulas duras gastrorresistentes publicada en la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Revisión: 15/05/23

## 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 Cmax a las 6 horas de la administración de la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de duloxetina va de 32% a 80% (media de 50%). Los alimentos retrasan el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima, de 6 a 10 horas y disminuyen ligeramente el grado de absorción (aproximadamente un 11%). Estos cambios no tienen ninguna significancia clínica.

**Distribución:** La duloxetina se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas. Duloxetina se une tanto a la albúmina como a la alfa-1 glicoproteína ácida. La unión a proteínas no se ve afectada por la insuficiencia hepática o renal.

**Biotransformación:** La duloxetina se metaboliza de forma extensiva y los metabolitos se excretan principalmente en la orina. Tanto el citocromo P450-2D6 como el 1A2 catalizan la formación de los dos principales metabolitos, el conjugado 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 ( $\geq$  65 años de edad) (el AUC es aproximadamente un 25% mayor y la vida media es aproximadamente un 25% más prolongada en los pacientes de edad avanzada), aunque la magnitud de estos cambios no es suficiente para justificar ajustes en la dosis. Como recomendación general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada.

**Insuficiencia renal:** Los pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ERFT) sometidos a diálisis tuvieron valores de Cmax y AUC de duloxetina dos veces más altos que los presentados por los sanos. Los datos farmacocinéticos de duloxetina son escasos en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

**Insuficiencia hepática:** La insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B) afectó a la farmacocinética de duloxetina. En comparación con sujetos sanos, el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina fue un 79% más bajo, la vida media terminal aparente fue 2,3 veces mayor y el AUC fue 3,7 veces más alta en pacientes con insuficiencia hepática moderada. La farmacocinética de duloxetina y sus metabolitos no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática leve o grave.

**Mujeres en periodo de lactancia:** Se estudió la disposición de duloxetina en 6 madres en periodo de lactancia que se encontraban como mínimo a 12 semanas post partum. Se detectó duloxetina en la leche materna y las concentraciones en el estado de equilibrio en leche materna fueron aproximadamente un cuarto de las plasmáticas. La cantidad de duloxetina en leche materna es de aproximadamente 7 µg/día para dosis de 40 mg dos veces al día. La lactancia no afecta a la farmacocinética de duloxetina.

**Población pediátrica:** La farmacocinética de duloxetina en pacientes pediátricos de 7 a 17 años con trastorno depresivo mayor manteniendo una pauta posológica de administración oral de 20 a 120 mg una vez al día, fue caracterizada utilizando un análisis de modelos de población basados en datos de 3 estudios. El modelo predictivo de las concentraciones plasmáticas de duloxetina en estado estacionario en pacientes pediátricos estaban mayoritariamente en el rango de concentraciones observado en pacientes adultos.

## Indicaciones:

Tratamiento del desorden depresivo mayor.

Trastorno de ansiedad generalizada.

Manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica de origen diabético. Para el tratamiento de la fibromialgia.

Para el tratamiento de dolor crónico del músculo esquelético.

## Posología y Administración:

**Posología**

**Trastorno depresivo mayor:**

La dosis inicial recomendada es de una dosis total 60 mg/día administrado una vez al día. Para algunos pacientes, puede ser aconsejable comenzar con 30 mg una vez al día durante 1 semana para que los pacientes se adapten al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. No se ha demostrado beneficios adicionales con dosis mayores a 60 mg/día, aunque dosis de 120 mg/día ha demostrado ser efectiva, la seguridad no se ha evaluado adecuadamente.

**Trastorno de ansiedad generalizada:**

Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial recomendada es de 60 mg administrados una vez al día. Para algunos pacientes, puede ser deseable iniciar con 30 mg una vez al día durante una semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar a 60 mg una vez al día. Mientras que una dosis diaria de 120 mg una vez ha demostrado ser eficaz, no hay evidencia de que las dosis superiores a 60 mg/día brinden un beneficio adicional. Sin embargo, si se toma la decisión de aumentar la dosis por encima de 60 mg una vez al día, el incremento de la dosis debe ser de 30 mg una vez al día. La seguridad de dosis superiores a 120 mg una vez al día, no se ha evaluado adecuadamente.

**Dolor neuropático periférico diabético:**

La dosis inicial recomendada es de 60 mg administrados una vez al día. No hay evidencia de que dosis superiores a 60 mg aportan un beneficio significativo adicional y la dosis más alta es claramente menos tolerada.

Para pacientes en los que la tolerancia es una preocupación, una dosis inicial más baja puede ser considerada.

Dado que la diabetes frecuentemente se complica con la enfermedad renal, una dosis inicial más baja inicial y un aumento gradual de la dosis deben ser consideradas en pacientes con insuficiencia renal.

**Fibromialgia:**

La dosis recomendada es de 60 mg administrados una vez al día. El tratamiento debe comenzar con 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar a 60 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden responder a la dosis inicial. No hay evidencia de que dosis superiores a 60 mg/día otorguen un beneficio adicional, incluso en pacientes que responden a una dosis de 60 mg, y dosis más alta se asocian con una mayor tasa de reacciones adversas.

**Dolor crónico musculoesquelético:**

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. La dosis se puede iniciar con 30 mg durante una semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar a 60 mg una vez al día. No hay evidencia de que dosis más elevada otorgue un beneficio adicional, incluso en pacientes que no responden a una dosis de 60 mg, y dosis más altas se asocian con una mayor tasa de reacciones adversas.

**Tratamiento de Mantención:**

**Trastorno depresivo mayor:** En general se acepta los episodios agudos de depresión mayor requieren varios meses o más de terapia farmacológica sostenida. El mantenimiento de la eficacia en el trastorno depresivo

mayor se ha demostrado con duloxetina como monoterapia. Realta debe administrarse a una dosis total de 60 mg una vez al día. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados a fin de determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento.

**Trastorno de ansiedad generalizada:** En general se acepta que los episodios de trastorno de ansiedad generalizada requieren varios meses o más de terapia farmacológica sostenida. El mantenimiento de la eficacia en este trastorno se ha demostrado con duloxetina como monoterapia. Realta debe administrarse en un intervalo de dosis de 60-120 mg una vez al día. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de seguir un tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento.

**Dolor neuropático periférico diabético:** A medida que la progresión de la neuropatía periférica diabética es altamente variable y el manejo del dolor es empírico, la eficacia de duloxetina debe ser evaluada individualmente. La eficacia más allá de 12 semanas no se ha estudiado sistemáticamente en ensayos controlados con placebo.

**Fibromialgia:** La fibromialgia es reconocida como una enfermedad crónica. La eficacia de duloxetina en el tratamiento de la fibromialgia se ha demostrado en estudios controlados con placebo de hasta 3 meses. La eficacia de duloxetina no se demostró en estudios más largos, sin embargo, la continuación del tratamiento debe basarse en la respuesta individual del paciente.

**Dolor musculoesquelético crónico:** La eficacia de duloxetina no ha sido establecida en estudios controlados con placebo más allá de 13 semanas.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada:

No se recomienda realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada únicamente por la edad. Sin embargo, al igual que con cualquier otro medicamento, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada, especialmente con duloxetina 120 mg al día para trastornos depresivos mayor o trastorno de ansiedad generalizada, donde existen datos limitados

##### Insuficiencia hepática:

Realta no se debe utilizar en pacientes con enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática.

##### Insuficiencia renal:

No es necesario un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatina de 30 a 80 mL/min) Realta no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatina <30 mL/min).

##### Población pediátrica:

Duloxetina no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años para el tratamiento del trastorno depresivo mayor por motivos de seguridad y eficacia.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de duloxetina en niños de 7-17 años para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de duloxetina para el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético. No hay datos disponibles.

##### Interrupción del tratamiento:

Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con Realta la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período como mínimo de una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de síntomas de retirada. Si tras reducir la dosis o la interrupción del tratamiento aparecieran síntomas intolerables, deberá considerarse el reanudar la dosis prescrita anteriormente. Posteriormente el médico podrá continuar disminuyendo la dosis, pero más gradualmente.

##### Forma de administración:

Administración por vía oral

## Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes de la composición.
- El uso de Realta en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAOs) está contraindicado.
- Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática.
- Realta no debe utilizarse en combinación con fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino (inhibidores potentes del CYP1A2) dado que la combinación da lugar a concentraciones plasmáticas de duloxetina elevadas.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatina <30 mL/min).
- El inicio del tratamiento con Realta está 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 microsómicas 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 espontáneas 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
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Laringitis		
				Reacción anafiláctica; Trastorno de hipersensibilidad
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				Hipotiroidismo
<b>Trastornos endocrinos</b>				
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
	Disminución del apetito	Hiperglucemia (notificada especialmente en pacientes diabéticos)	Deshidratación; Hiponatremia SIADH(6)	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
	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)	
<b>Trastorno del sistema nervioso</b>				
Cefalea Somnolencia	Mareos; Letargo; Tremores; Parestesia	Mioclonía; Acatisia (7); Nerviosismo; Alteraciones de la atención; Disgeusia; Discinesia; Síndrome de piernas inquietas Sueño de baja calidad.	Síndrome serotoninérgico (6); Convulsiones (1); Inquietud psicomotora (6); Síntomas extrapiramidales (6)	
<b>Trastornos oculares</b>				
	Visión borrosa	Midriasis; Trastornos visuales	Glaucoma	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>				
	Acúfenos (1)	Vértigo; Dolor de oído		
<b>Trastornos cardíacos</b>				
	Palpitaciones	Taquicardia; Arritmia supraventricular, principalmente fibrilación auricular		
<b>Trastornos vasculares</b>				
	Aumento de la tensión arterial (3); Rubor	Síncope (2); Hipertensión (3,7) Hipotensión ortostática (2); Sensación de frío periférico	Crisis hipertensiva (3,6)	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
	Bostezos	Espasmos laríngeos; Epitaxis	Enfermedad pulmonar intersticial (10); Neumonía eosinofílica (6)	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
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.

### 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

Fallo hepático (6);  
Ictericia (6)

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  
Hipertotassemia

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 ( $\geq 65$  años).
- (9) Frecuencia estimada en base a todos los datos de los ensayos clínicos.
- (10) Frecuencia estimada basada en ensayos clínicos controlados con placebo.

c. Descripción de determinadas reacciones adversas:

La interrupción del tratamiento con duloxetina (particularmente cuando se lleva a cabo de forma brusca) con frecuencia conduce a la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia o sensación de descarga eléctrica, especialmente en la cabeza), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), fatiga, somnolencia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, mialgia, irritabilidad, diarrea, hiperhidrosis y vértigo.

Generalmente, para los ISRS e IRSN estos acontecimientos son de leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Se recomienda por lo tanto que cuando ya no sea necesario continuar el tratamiento con duloxetina, se realice una reducción gradual de la dosis.

En la fase aguda (12 semanas) de tres ensayos clínicos con duloxetina en pacientes con dolor neuropático diabético, se observaron pequeños incrementos, pero estadísticamente significativos, de los niveles de glucemia en ayunas en los pacientes tratados con duloxetina. Los valores de HbA1c permanecieron estables tanto en el grupo tratado con duloxetina como en el grupo tratado con placebo.

En la fase de extensión de estos ensayos, de una duración de 52 semanas, se observó un aumento de HbA1c tanto en el grupo tratado con duloxetina como en el de terapia habitual, pero el incremento medio fue de un 0,3% mayor en el grupo tratado con duloxetina. Se observó también un pequeño incremento de la glucemia en ayunas y del colesterol total en el grupo de pacientes tratados con duloxetina mientras que estos parámetros analíticos mostraron una ligera disminución en el grupo de terapia habitual.

El intervalo QT corregido en función de la frecuencia cardiaca que presentaron los pacientes tratados con duloxetina no difirió del observado en los pacientes tratados con placebo. No se observaron diferencias clínicamente significativas para los intervalos QT, PR, QRS, o QTcB entre los pacientes tratados con duloxetina y los pacientes tratados con placebo.

d. Población pediátrica:

Un total de 509 pacientes pediátricos de 7 a 17 años con trastorno depresivo mayor y 241 pacientes pediátricos de 7 a 17 años con trastorno de ansiedad generalizada fueron tratados con duloxetina en ensayos clínicos. En general, el perfil de reacciones adversas de duloxetina en niños y adolescentes fue similar al observado en adultos.

Un total de 467 pacientes pediátricos inicialmente aleatorizados a duloxetina en ensayos clínicos experimentaron una disminución media en el peso de 0,1 kg a las 10 semanas en comparación con un aumento medio de 0,9 kg en 353 pacientes tratados con placebo. Posteriormente, durante el periodo de extensión de cuatro a seis meses, el promedio de estos pacientes presentó una tendencia a recuperar su percentil de peso basal esperado, basado en los datos de población emparejados por edad y género.

En estudios de hasta 9 meses se observó una disminución global media de 1% en el percentil de altura (disminución de 2% en niños (7-11 años) y aumento de 0,3% en adolescentes (12-17 años)) en pacientes pediátricos tratados con duloxetina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

notificar las sospechas de reacciones adversas.

## Precauciones y Advertencias:

### Manía y convulsiones:

Realta debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía o 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 dopamínérgicos 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 lúbil, 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 dopamínérgico, 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 opositores 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 anomalías 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 antiidiurética (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 contiene 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<sub>0-t</sub>. 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, morfínomiméticos, 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.

# RUX

## Hipolipemiantre



## Bibliografia:

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

## Descripcion:

RUX contiene rosuvastatina, un inhibidor selectivo de la HMG-CoA reductasa.

## Composición:

Cada comprimido recubierto 5 mg contiene:  
Rosuvastatina (como sal cálcica) 5 mg  
Excipientes c.s.

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

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

## Presentaciones:

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

## Propiedades Farmacológicas:

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

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

### PERFIL FARMACOCINÉTICO

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

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

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

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

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

#### Poblaciones especiales:

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

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

Raza: estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la Cmáx en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásicos. Los pacientes indo-asiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el AUC medio y la Cmáx. Análisis farmacocinético de la población no mostró ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética entre pacientes de raza blanca y de raza negra.

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

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

## Indicaciones:

### Adultos:

RUX está indicado, como adyuvante de la dieta y el ejercicio en pacientes con:

- Hiperlipidemia primaria y dislipidemia mixta para reducir los niveles totales de colesterol, LDL-C, Apo B, Colesterol no HDL y triglicéridos y para aumentar el HDL-C.

- Hipertrigliceridemia.
- Hipercolesterolemia familiar homocigota, para reducir los niveles de LDL-C, Colesterol total y Apo B.
- Aterosclerosis, deteniendo la progresión al reducir los niveles de C total y LDL-C.
- Disbetaipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia Fredrickson Tipo III).
- Enfermedad cardiovascular primaria, para reducir el riesgo de accidente cerebro vascular, reducir el riesgo de infarto al miocardio, reducir el riesgo de procedimientos de revascularización en personas sin enfermedad coronaria evidente pero con un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular en base a la edad ( $\geq$  50 años de edad en hombres y  $\geq$  60 años de edad en las mujeres), hsPCR  $\geq$  2 mg / L, y la presencia de al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular como hipertensión, HDL-C bajo, fumar, o historia familiar de enfermedad coronaria prematura.

Niños y adolescentes:

RUX está indicado, como adyuvante de la dieta y el ejercicio en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con:

- Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH), para reducir el Colesterol total, LDL-C y los niveles de ApoB, si luego de un adecuado tratamiento con dieta se obtienen los siguientes hallazgos: LDL-C  $>$  190 mg / dl o  $>$  160 mg / dl más antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (ECV) o dos o más factores de riesgo de ECV.

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente se debe someter a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol, que se debe mantener durante el tratamiento. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. La mayoría de los pacientes son controlados con la dosis inicial. Sin embargo, en caso necesario, se puede realizar un ajuste de la dosis en intervalos de 2 a 4 semanas.

RUX se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Dosis usual adultos:

- Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota), dislipidemia mixta, disbetaipoproteinemia, hipertrigliceridemia, disminución de progresión de la ateroesclerosis: La dosis usual de inicio es 10 mg al día.
- Tratamiento hipercolesterolemia severa (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota): se puede considerar una dosis inicial de 20 mg al día.
- Tratamiento hipercolesterolemia familiar homocigota: se recomienda dosis inicial de 20 mg una vez al día.
- Prevención de eventos cardiovasculares: la dosis usual es de 20 mg al día.

Dosis usual niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad:

- Hipercolesterolemia familiar heterocigota: dosis habitual es de 5 a 20 mg por vía oral una vez al día. La seguridad y eficacia en dosis superiores a 20 mg no se ha estudiado en esta población. Los ajustes de dosis deben realizarse en intervalos de 4 semanas o más.

Uso en pacientes geriátricos:

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina  $<60$  mL/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de RUX está contraindicado a cualquier dosis.

Raza:

Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático. La dosis de inicio recomendada en estos pacientes es de 5 mg, y la dosis de 40 mg está contraindicada.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía:

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes.

## Contraindicaciones:

RUX está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a rosuvastatina o a cualquier componente de la fórmula
- Enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN)
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min)
- En pacientes con miopatía
- En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina
- Durante el embarazo, la lactancia o en mujeres de edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos apropiados

Dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiolisis.

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 hepatobiliares: Raras: aumento de las transaminasas hepáticas. Muy raras: ictericia, hepatitis
  - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: prurito, exantema, urticaria. Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens- Johnson
  - Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: mialgia. Raras: miopatía (incluida miositis), rabdomiólisis. Muy raras: artralgia. Frecuencia no conocida: alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura, miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario
  - Trastornos renales y urinarios: Muy raras: hematuria
  - Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Muy raras: ginecomastia
  - Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Astenia. Frecuencia no conocida: edema

## Precauciones y Advertencias:

### Efectos musculoesqueléticos:

En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej., mialgia, miopatía y raramente rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica y se debe tener cuidado con el uso concomitante.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis asociada a rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

No deben medirse los niveles de creatina kinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ( $>5 \times \text{LSN}$ ) 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 inmunomedida (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina kinasa sérica.

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

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos.

El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de RUX y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato.

No se recomienda la combinación de rosuvastatina y ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis 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 rabdomiolisis (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/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínica y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

#### Población pediátrica:

El estudio del crecimiento lineal (altura), peso, IMC y las características secundarias de la madurez sexual, según los estadios de Tanner en población pediátrica de 10 a 17 años de edad tratados con rosuvastatina está limitado a un periodo de dos años.

En un estudio de 2 años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual. En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK >10x LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos.

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

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de rosuvastatina sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, de acuerdo a sus propiedades farmacodinámicas, no es probable que RUX afecte esta capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, se debe tener en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

## Embarazo y Lactancia:

RUX está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

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

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

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

## Interacciones:

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina:

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

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

**Inhibidores de la proteasa:** aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina. Por ejemplo,

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

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la Cmax y el AUC de la rosuvastatina. De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos. Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

Ezetimiba: el uso concomitante de rosuvastatina 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolemicos. Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre rosuvastatina y ezetimiba.

Antiácidos: la administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

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

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

Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente:

Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos INR. La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

Otros medicamentos:

Digoxina: De acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

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

## **Sobredosificación:**

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis.

Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

## **Almacenaje:**

No dejar al alcance de los niños

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

No recomiende este medicamento a otra persona

# SOMNO

Hipnótico no benzodiazepínico



## Bibliografia:

Folleto producto Zolpidem 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Revisión: noviembre 2022

## Descripción:

SOMNO (zolpidem) contiene zolpidem, un sedante hipnótico indicado en el tratamiento del insomnio de corta duración.

## Composición:

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 10 mg: Estuche con 30 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipnóticos y Sedantes, Compuestos similares a las benzodiazepinas., código ATC: N05CF02

Zolpidem, una imidazopiridina, es un hipnótico similar a las benzodiazepinas. Según producto referente, se ha demostrado en estudios experimentales que posee efectos sedantes a dosis más bajas que las requeridas para ejercer efecto anticonvulsivante, miorrelajante o ansiolítico. Estos efectos están relacionados con una acción agonista específica en los receptores centrales pertenecientes al complejo del "receptor macromolecular GABA-omega (BZ1 y BZ2)" que modula la apertura del canal del ión cloruro. Zolpidem actúa principalmente sobre los subtipos de receptor omega (BZ1). Se desconoce la importancia clínica de este hecho.

Durante los ensayos aleatorizados sólo se observaron pruebas convincentes de la eficacia con la dosis de 10 mg de zolpidem.

En un estudio aleatorizado doble ciego en el que participaron 462 voluntarios sanos de edad no avanzada con insomnio transitorio, la dosis de 10 mg de zolpidem redujo el periodo medio de tiempo hasta el sueño en 10 minutos frente al placebo, mientras que con la dosis de 5 mg de zolpidem la reducción fue de 3 minutos.

En un estudio aleatorizado doble ciego en el que participaron 114 pacientes de edad no avanzada con insomnio crónico, la dosis de 10 mg de zolpidem redujo el periodo medio de tiempo hasta el sueño en 30 minutos frente al placebo, mientras que con la dosis de 5 mg de zolpidem esta reducción fue de 15 minutos.

En algunos pacientes podría ser eficaz una dosis más baja como 5 mg.

## Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de zolpidem en pacientes pediátricos menores de 18 años. Según referencias bibliográficas, un estudio de 8 semanas aleatorizado controlado con placebo en 201 niños con edades entre 6-17 años con insomnio asociado con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) no logró demostrar la eficacia de 0,25 mg/kg/día de zolpidem (con un máximo de 10 mg/día) comparado con placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento con zolpidem frente a placebo fueron los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso e incluían mareo (23,5% vs 1,5%), dolor de cabeza (12,5% vs 9,2%) y alucinaciones (7,4% vs 0%).

## Propiedades farmacocinéticas

### Absorción:

Zolpidem se absorbe rápidamente después de una administración oral, alcanza los niveles plasmáticos máximos a las 1,6 horas después de la administración oral. Zolpidem presenta una biodisponibilidad del 70%.

### Distribución:

Zolpidem se distribuye rápidamente en el organismo desde el compartimento central. Zolpidem se une fuertemente a las proteínas plasmáticas 92,5 % la que se reduce significativamente en presencia de insuficiencia hepática o renal. El volumen de distribución es de 0,54 l/kg. Los niveles plasmáticos terapéuticos están entre 80 y 200 ng/ml.

### Metabolismo:

Zolpidem se metaboliza a través de varias enzimas hepáticas del citocromo P450, siendo la enzima principal la CYP3A4 con la contribución de la CYP1A2. Los metabolitos son farmacológicamente inactivos.

### Excreción:

La semivida de eliminación es corta, con una media de 2,4 horas y una duración de acción de hasta 6 horas.

Todos los metabolitos son farmacológicamente inactivos y se eliminan en la orina (56 %) y en las heces (37 %).

Durante los ensayos, zolpidem no ha mostrado ser dializable.

El aclaramiento es de aproximadamente 300 ml/min.

### Linealidad/no linealidad

La farmacocinética es lineal a dosis terapéuticas.

## Poblaciones especiales:

### Pacientes geriátricos:

En pacientes de edad avanzada la biodisponibilidad de zolpidem está aumentada.

En pacientes de edad avanzada se ha observado un aclaramiento reducido, aproximadamente 100 ml/min. La concentración plasmática máxima se encuentra aumentada en aproximadamente un 80 % sin un aumento significativo de la semivida de eliminación (alrededor de 3 horas) en un grupo de pacientes de edades 81-95 años.

### Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática la biodisponibilidad de zolpidem se encuentra aumentada en un 80 % y la semivida de eliminación está aumentada desde 2,4 horas en individuos sanos a 9,9 horas en pacientes con insuficiencia hepática.

Se ha observado que el AUC en pacientes con cirrosis hepática es 5 veces superior y la vida media es 3 veces superior.

### Deterioro renal:

En pacientes con insuficiencia renal, se observa una moderada disminución del aclaramiento (independientemente de que sean dializados). Los otros parámetros farmacocinéticos permanecen inalterados.

## Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad:

### Carcinogénesis:

Según referencias bibliográficas, Zolpidem fue administrado a ratones y ratas durante 2 años en dosis de 4, 18 y 80 mg base/kg. En ratones, estas dosis son aproximadamente de 2,5; 10 y 50 veces la dosis máxima recomendada en humanos. En ratas, estas dosis fueron aproximadamente de 5, 20 y 100 veces la dosis máxima recomendada en humanos. No hubo evidencia de potencial carcinogénico en ratones. En ratas, se observaron tumores renales (lipoma, liposarcoma) a altas dosis.

#### Mutagénesis:

Según referencias bibliográficas, Zolpidem fue negativo en los ensayos in vitro de mutación inversa en bacterias, de linfoma de ratón y de aberraciones cromosómicas, de la misma forma dio negativo en las pruebas in vivo de micronúcleos de ratón y en los ensayos genéticos de toxicología.

#### Deterioro de la fertilidad:

Según referencias bibliográficas, la administración oral de zolpidem a ratas (en dosis de 4, 20 y 100 mg/kg, aproximadamente 5, 24 y 120 veces la dosis máxima recomendada en humanos) antes y durante el apareamiento, y en hembras la administración continuó hasta el día 25 después del parto, dando lugar a irregularidades del ciclo estral y prolongados intervalos precoitales. La dosis sin efecto para estos hallazgos es aproximadamente 24 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos. No hubo alteración de la fertilidad en cualquiera de las dosis ensayadas.

#### DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD:

Según referencias bibliográficas, los efectos preclínicos únicamente se observaron con dosis muy por encima de los niveles de exposición en humanos siendo por tanto de escasa significación para su empleo clínico.

## Indicaciones:

Zolpidem es un sedante hipnótico indicado en el tratamiento del insomnio de corta duración, ya sea de conciliación, despertar precoz o por aumento del número de despertares nocturnos, para terapia de 2-3 semanas.

## Posología y Administración:

#### Posología:

Se debe usar la menor dosis efectiva para cada paciente.

Somno® sólo debe tomarse inmediatamente antes de irse a la cama. El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada para adultos es de 10 mg.

La dosis inicial recomendada para zolpidem de liberación inmediata o convencional en mujeres es de 5 mg y en hombres es de 5 ó 10 mg tomado solo una vez por noche, inmediatamente antes de acostarse a dormir, con al menos 7-8 horas de sueño antes de despertarse; si la dosis de 5 mg no resulta efectiva puede incrementarse a 10 mg. La dosis inicial recomendada en mujeres es menor a la de los hombres, debido a que en mujeres la tasa de eliminación del medicamento por el organismo puede ser menor. La dosis total de Zolpidem de liberación inmediata o convencional no debe exceder los 10 mg por día. Debido a que los pacientes ancianos o debilitados, o aquellos con insuficiencia hepática, pueden ser especialmente sensibles al efecto de Zolpidem, la dosis recomendada para ellos es de 5 mg una vez al día antes de acostarse.

No tome este medicamento junto con los alimentos. No administre a niños. En pacientes ancianos la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día antes de acostarse.

#### Poblaciones especiales:

##### Pacientes ancianos o debilitados:

Pueden ser especialmente sensibles a los efectos de Somno®, y pacientes con insuficiencia hepática. La dosis recomendada de Somno® en ambas poblaciones de pacientes es de 5 mg una vez al día inmediatamente antes de acostarse.

#### Niños:

En ausencia de información, zolpidem no debe ser indicado en población pediátrica menor de 18 años de edad.

#### Pacientes con insuficiencia hepática:

Debido a que el clearance y el metabolismo de Somno® están disminuidos en la insuficiencia hepática, en estos pacientes se debe comenzar con una dosis de 5 mg con especial precaución en los pacientes ancianos. En adultos (menores de 65 años) la dosis puede aumentarse a 10 mg solo cuando la respuesta clínica sea

inadecuada y la droga sea bien tolerada.

#### Uso con depresores del SNC:

Puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando Somno® se combina con otros fármacos depresores del sistema nervioso central debido a los efectos aditivos potenciales.

No administrar Somno® junto a alimentos ya que estos retardan la absorción e inicio de acción de Somno®.

Al igual que con todos los hipnóticos, no se recomienda el uso prolongado de Somno® y un periodo de tratamiento no debería exceder las tres semanas.

En ciertos casos la extensión más allá del máximo período de tratamiento puede ser necesaria; si ello sucede, se debe reevaluar la condición del paciente.

#### Forma de administración

Vía oral.

El comprimido recubierto se debe tomar junto con un poco de líquido (agua).

## Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia respiratoria aguda y/o grave
- Síndrome de apnea del sueño.
- Contraindicado en menores de 18 años.
- Miastenia gravis.
- Contraindicado en el embarazo y lactancia.
- Personas que han experimentado comportamientos complejos del sueño previamente conocidos después de tomar zolpidem.

## Reacciones Adversas:

La somnolencia diurna, las emociones adormecidas, el estado de alerta reducido, la confusión, la fatiga, el dolor de cabeza, los mareos, la debilidad muscular, la ataxia y la visión doble son reacciones adversas que ocurren principalmente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen nuevamente con el uso repetido. Según referencias bibliográficas, se han notificado otras reacciones adversas, como síntomas gastrointestinales, cambios en la libido y reacciones cutáneas.

Hay indicios de que la aparición de reacciones adversas que se han relacionado con el uso de zolpidem depende de la dosis; esto se aplica particularmente a algunas reacciones adversas experimentadas en relación con el sistema nervioso central.

Las frecuencias de las reacciones adversas se indican siguiendo la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

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 hepatobiliares:  
Poco frecuentes: enzimas hepáticas elevadas.  
Raras: daño hepatocelular, colestásico o formas mixtas.

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo:  
Poco frecuentes: erupción cutánea, prurito, hiperhidrosis  
Raras: urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:  
Frecuentes: dolor de espalda  
Poco frecuentes: artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de cuello y debilidad muscular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:  
Frecuentes: fatiga.  
Raras: alteración de la marcha  
Frecuencia no conocida: tolerancia al medicamento, caídas (predominantemente en pacientes ancianos y cuando el zolpidem tartrato no se tomó según la recomendación de la prescripción).

(1) Amnesia: La amnesia anterógrada puede ocurrir con dosis terapéuticas, cuyo riesgo aumenta con dosis más altas. La amnesia puede estar asociada con un comportamiento inapropiado.

(2) Depresión: La depresión preexistente puede desenmascararse con el uso de benzodiacepinas o sustancias similares a las benzodiacepinas.

(3) Reacciones psiquiátricas y "paradójicas": Cuando se utilizan las benzodiacepinas o sustancias similares a las benzodiacepinas, pueden producirse reacciones como inquietud, agitación, irritabilidad, agresión, delirio, ira, pesadilla, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros trastornos del comportamiento. En raras ocasiones, estas reacciones pueden ser bastante graves. La probabilidad de estas reacciones es mayor en niños y ancianos.

(4) Dependencia: El uso (incluso en dosis terapéuticas) puede provocar dependencia física: suspender el tratamiento puede provocar síntomas de abstinencia o "rebote". La dependencia psicológica también es posible. Se ha reportado abuso en drogadictos que son adictos a varias drogas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

## Precauciones y Advertencias:

General:

Se debe identificar las causas del insomnio siempre que sea posible y tratar los factores subyacentes antes de prescribir un hipnótico. Si después del tratamiento durante 7-14 días el insomnio no remite, esto puede indicar la presencia de un desorden primario físico o psiquiátrico, y se debería derivar el paciente a un especialista.

A continuación se presenta la información general acerca de los efectos observados tras la administración de benzodiazepinas u otros hipnóticos, que el médico prescriptor debe tener en cuenta.

Tolerancia:

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia a los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas de corta acción y compuestos similares.

Dependencia:

El uso de zolpidem puede conducir al desarrollo de abuso y/o dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. El riesgo de abuso y dependencia también es mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o abuso de alcohol, sustancias o drogas. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente cuando reciban benzodiazepinas o compuestos similares.

Si se desarrolla dependencia física, la interrupción repentina del tratamiento estará acompañada de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en dolores de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad.

En casos graves pueden presentarse los siguientes síntomas: alteración de la percepción de la realidad, despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al sonido y al contacto físico, alucinaciones, delirio o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote:

Después de la finalización del tratamiento, pueden aparecer síntomas de abstinencia temporales (fenómenos de rebote), por lo que los síntomas que llevaron al tratamiento con zolpidem pueden reaparecer de forma intensificada. Esto puede ir acompañado de cambios de humor, ansiedad e inquietud.

Es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.

Existen indicios de que, en el caso de las benzodiazepinas y compuestos similares, con corta duración de acción, los fenómenos de retirada pueden manifestarse dentro del intervalo de dosificación, especialmente cuando la dosis es alta.

Dado que es más probable que se desarrolle el riesgo de síntomas de abstinencia/fenómenos de rebote después de una interrupción abrupta del tratamiento, se recomienda terminar el tratamiento reduciendo gradualmente la dosis.

Sonambulismo y comportamientos asociados:

Según referencia bibliográfica, se han notificado comportamientos de sueño complejos, incluido el sonambulismo y otros comportamientos asociados, como "conducir dormido", preparar y comer alimentos, hacer llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales, con amnesia para estos acontecimientos, en pacientes que habían

tomado Zolpidem y no estaban completamente despiertos. Estos eventos pueden ocurrir después del primer uso o en usos posteriores de Zolpidem. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con zolpidem parece aumentar el riesgo de tales comportamientos, al igual que el uso de zolpidem en dosis que exceden la dosis máxima recomendada. El tratamiento debe interrumpirse inmediatamente si el paciente desarrolla un comportamiento de sueño inusual, debido al riesgo para el paciente y para los demás.

#### Efecto depresor y desajuste psicomotor por efecto residual del día siguiente:

Zolpidem, al igual que otros medicamentos hipnóticos, tiene efecto depresor del sistema nervioso central (SNC). La administración conjunta de este medicamento con otros depresores del SNC (ej. Benzodiazepinas, opioides, antidepresivos tricíclicos, alcohol) aumenta el riesgo de depresión del SNC. Se deberá ajustar la dosis si el paciente recibe otros depresores del SNC en forma concomitante por el efecto potencialmente aditivo. No se recomienda administrar Zolpidem con otros hipnóticos/sedantes para dormir o en medio de la noche.

El efecto del fármaco puede ser lento si se ingiere con las comidas o inmediatamente después de comer.

Zolpidem, al igual que otros medicamentos para tratar el insomnio, puede reducir la capacidad de esta alerta a la mañana siguiente de su uso, afectando las habilidades para realizar funciones en las que se debe estar muy alerta, como el conducir un vehículo, operar máquinas y otras actividades que requieren atención. Se ha comprobado que las mujeres son especialmente susceptibles, ya que su organismo elimina el zolpidem de forma más lenta que los hombres.

#### Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible, pero no debe exceder 4 semanas incluyendo el periodo de retirada gradual de la medicación. Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente.

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada.

#### Amnesia:

Los hipnóticos/sedantes como el zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada (faltas de memoria durante un cierto período de tiempo), especialmente durante las primeras horas después de la administración. Para reducir el riesgo, los pacientes deben asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 8 horas.

#### Reacciones psiquiátricas y "paradójicas":

En el uso de benzodiazepinas y compuestos similares pueden producirse reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, sonambulismo, comportamiento inadecuado, aumento del insomnio, delirio y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se debe suspender el tratamiento. Estas reacciones son más probables en pacientes de edad avanzada.

#### Riesgo de la administración concomitante con opioides:

El uso concomitante de zolpidem y opioides puede dar lugar a sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como zolpidem con opioides debe reservarse para los pacientes en los que las opciones alternativas de tratamiento no son posibles. Si se decide prescribir concomitantemente zolpidem con opioides, se debe utilizar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y su entorno (cuando aplique) para que conozcan estos síntomas.

#### Lesiones graves:

El uso de zolpidem puede causar caídas que pueden provocar lesiones graves. Posiblemente la caída se deba a reacciones adversas del zolpidem como ataxia, debilidad muscular, mareos, somnolencia y fatiga. El riesgo de caídas es mayor en pacientes de edad avanzada y si se utiliza una dosis superior a la recomendada.

#### Pacientes con síndrome de QT largo:

Según referencias bibliográficas, un estudio electrofisiológico cardiaco in vitro mostró que bajo condiciones experimentales utilizando concentraciones muy altas y células madre pluripotentes, zolpidem puede reducir las corrientes de potasio relacionadas con hERG. Se desconoce la consecuencia potencial en pacientes con el síndrome QT largo congénito. Como precaución, se debe considerar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con zolpidem en los pacientes con síndrome QT largo congénito conocido.

Grupos especiales de pacientes:

Pacientes de edad avanzada o debilitados:

Deben recibir una dosis más baja: véase dosis recomendada.

Debido a la acción miorrelajante hay un riesgo de caídas, y por lo tanto daño sobre todo en pacientes de edad avanzada al levantarse por la noche

Insuficiencia renal:

Aunque no sea necesario un ajuste de la dosis, deben ser tratados con precaución.

Insuficiencia respiratoria crónica:

Se debe observar cierta precaución cuando se prescriba zolpidem ya que se ha observado que las benzodiazepinas dificultan la función respiratoria. Se debe tener en consideración que la ansiedad o la agitación están descritos como signos de una insuficiencia respiratoria descompensada.

Enfermedades psicóticas:

Las benzodiazepinas y compuestos similares no están recomendados para el tratamiento de base.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática, se deben respetar las recomendaciones de dosis.

zolpidem está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave debido al riesgo de encefalopatía.

Depresión y suicidio:

Según referencias bibliográficas, algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento de la incidencia de las ideas suicidas, intentos de suicidio y suicidio en pacientes con o sin depresión, y tratados con benzodiazepinas y otros hipnóticos, incluyendo Zolpidem. No obstante, no se ha establecido una relación causal.

Según referencias bibliográficas, el uso concomitante de ISRS no demostró ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente relevante. Al igual que con otros medicamentos hipnóticos/sedantes, zolpidem se debe administrar con precaución en pacientes que presenten síntomas de depresión. Las tendencias suicidas pueden estar presentes. Dada la posibilidad de sobredosis intencionada por parte de estos pacientes, se les debe proporcionar la mínima cantidad posible del medicamento.

La depresión preexistente se puede desenmascarar durante el uso de hipnóticos/sedantes como zolpidem. Dado que el insomnio puede ser un síntoma de depresión, se debe volver a evaluar al paciente si el insomnio persiste.

Al igual que con otros hipnóticos/sedantes, zolpidem no se debe utilizar sin el tratamiento adecuado para la depresión existente o la ansiedad acompañada de depresión (podría provocar el suicidio en este tipo de pacientes).

Antecedentes de abuso de alcohol o drogas:

Las benzodiazepinas y compuestos similares deben utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. Éstos pacientes deben estar bajo estrecha vigilancia cuando reciban zolpidem ya que tienen riesgo de habituación y dependencia psicológica.

Somno ® contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Somno ® contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Somno ® comprimidos recubiertos 5 mg contiene colorante FD&C amarillo #5. Puede provocar reacciones de tipo alérgico.

Somno ® comprimidos recubiertos 10 mg contiene colorantes FD&C amarillo #5 y FD&C amarillo #6. Pueden provocar reacciones de tipo alérgico.

#### EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

Zolpidem tiene una gran influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Se debe advertir a los conductores de vehículos y operarios de maquinaria que, tal y como sucede con otros hipnóticos, puede existir un riesgo de aletargamiento, prolongación del tiempo de reacción, mareo, somnolencia, visión borrosa/doble, disminución de la capacidad de alerta y alteración de la capacidad para conducir a la

mañana siguiente del tratamiento. Con el fin de reducir este riesgo, se recomienda un periodo de reposo de al menos 8 horas entre la administración de zolpidem y la conducción, el uso de maquinaria o cualquier trabajo que se realice en altura.

Según referencias bibliográficas, se han observado casos de alteración de la capacidad para conducir y comportamientos como «conducción en estado somnoliento» en pacientes tratados en monoterapia con dosis terapéuticas de Zolpidem.

Además, la combinación de zolpidem con alcohol u otros depresores del SNC aumenta el riesgo de que se manifiesten estos efectos. Se debe advertir a los pacientes de que no deben beber alcohol ni otras sustancias psicoactivas bajo ninguna circunstancia mientras estén en tratamiento con zolpidem.

## Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil:

Si el producto se prescribe a una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento, se le recomendará que a la hora de planificar un embarazo o de detectar que está embarazada, contacte con su médico para proceder a la retirada del tratamiento.

Embarazo:

No hay datos o estos son limitados sobre el uso de zolpidem en mujeres embarazadas.

Zolpidem atraviesa la placenta.

Según producto referente, los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas obtenidos de estudios cohortes (más de 1000 desenlaces del embarazo) para benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas no han demostrado evidencia de la aparición de malformaciones después de la exposición a benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, algunos estudios caso-control, notificaron un aumento de la incidencia de labio leporino y de paladar hendido con el uso de benzodiazepinas durante el embarazo.

Se han descrito casos de movimiento fetal reducido y variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal después de la administración de benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas durante el segundo y/o tercer trimestre del embarazo. A administración de zolpidem durante la última fase del embarazo o durante el parto, se ha asociado con efectos en el neonato, como hipotermia, hipotonía, dificultades en la alimentación ("síndrome hipotónico del recién nacido"), y depresión respiratoria debidos a la acción farmacológica del medicamento. Se han notificado casos graves de depresión respiratoria neonatal.

Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas o compuestos similares de forma crónica durante el último periodo del embarazo pueden desarrollar síntomas de retirada en el periodo postnatal como consecuencia de una dependencia física. Se recomienda una monitorización adecuada del recién nacido en el periodo 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, antiepilepticos, 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 las enzimas hepáticas (en particular el CYP3A), pueden aumentar las concentraciones plasmáticas y potenciar la actividad de zolpidem. Sin embargo, cuando zolpidem se administra con itraconazol (inhibidor del CYP3A), los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos no son significativamente diferentes. Se desconoce la relevancia clínica de estos efectos.

Según referencias bibliográficas, la administración concomitante de zolpidem y ketoconazol, que es un potente inhibidor de la CYP3A4, prolonga la vida media de zolpidem. La exposición total de zolpidem aumentó en un 83 % y el aclaramiento oral aparente disminuyó. No es necesario realizar un ajuste de dosis de rutina, pero el paciente debe estar informado sobre el aumento potencial en el efecto sedante cuando se utilizan de forma concomitante ketoconazol y zolpidem. Se puede considerar una reducción de la dosis de zolpidem cuando se introduce un tratamiento con ketoconazol.

La administración concomitante de ciprofloxacino puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zolpidem, por lo que no se recomienda su uso combinado.

#### Otros medicamentos:

Cuando se administró zolpidem con warfarina, haloperidol, clorpromazina, digoxina o ranitidina, no se observaron interacciones farmacocinéticas significativas.

## Sobredosificación:

#### Signos y síntomas:

Las intoxicaciones con hipnóticos/sedantes se suelen caracterizar, dependiendo de la dosis ingerida, por diferentes etapas de depresión central, asociadas con somnolencia, letargo y confusión mental hasta la inconsciencia, depresión circulatoria y respiratoria central y coma. Otros síntomas pueden ser visión borrosa, trastornos del habla, distonía, ataxia y debilidad muscular, así como "reacciones paradójicas" (inquietud, alucinaciones).

En casos de sobredosis con Zolpidem solo o con otros agentes depresores del SNC (incluido el alcohol), el deterioro de la conciencia ha variado desde somnolencia hasta coma leve, y se han notificado síntomas graves, incluso desenlaces mortales.

#### Tratamiento:

Deben emplearse medidas sintomáticas y de soporte generales. Cuando proceda debe realizarse un lavado gástrico inmediato. Si fuera necesario deberían administrarse fluidos intravenosos. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción. Debe considerarse la monitorización de las funciones respiratoria y cardiovascular. Debe evitarse el empleo de sedantes, incluso si se produce excitación.

Cuando se observen síntomas graves puede considerarse la utilización de flumazenilo.

La administración de flumazenilo puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). En el tratamiento de la sobredosis de cualquier medicamento, se debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente

haya ingerido múltiples productos.

La hemodiálisis y la diuresis inducida no son medidas eficaces debido al elevado volumen de distribución y de unión a proteínas plasmáticas de zolpidem. Los estudios de hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal que han recibido dosis terapéuticas han demostrado que zolpidem no es dializable.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otras personas.

# SOMNO XR

Hipnótico no benzodiazepínico



## Bibliografia:

Folleto Producto Zolpidem CR, publicado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Revisión febrero 2022.

## Descripción:

SOMNO XR contiene zolpidem, un hipnótico no benzodiazepínico.

## Composición:

Cada comprimido recubierto bicapa de liberación:

Zolpidem Tartrato 12,5 mg

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

## Presentaciones:

Estuche con 30 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:

Zolpidem interactúa con el complejo de receptor GABA-BZ y comparte algunas de las propiedades farmacológicas de las benzodiazepinas. En contraste con las benzodiazepinas, que no se unen selectivamente y activan todos los subtipos del receptor de BZ, Zolpidem in vitro se une al receptor BZ, preferentemente con una relación de alta afinidad de las subunidades α1/α5. Esta unión selectiva de Zolpidem al receptor BZ, no es absoluta, pero puede explicar la ausencia relativa de los efectos miorrelajantes y anticonvulsivantes en estudios con animales, así como la preservación del sueño profundo (fases 3 y 4) en estudios en humanos de Zolpidem Tartrato a dosis hipnóticas.

Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: N05CF02

Zolpidem se une a los receptores GABA A con mayor afinidad por la subunidad 1 en relación con los receptores que contienen las subunidades 2 y 3. Zolpidem no tiene una afinidad de unión apreciable por la subunidad 5 que contiene los receptores GABA A. Este perfil de unión puede explicar la ausencia relativa de efectos miorrelajantes en estudios con animales. Zolpidem no tiene afinidad de unión apreciable por dopaminérgico D2, serotoninérgico 5HT2, receptores adrenérgicos, histaminérgicos o muscarínicos.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Zolpidem Tartrato de liberación prolongada exhibe características de absorción bifásica, que resulta en una rápida absorción inicial desde el tracto gastrointestinal similar al Zolpidem Tartrato de liberación inmediata, por

tanto, proporciona concentraciones plasmáticas extendidas tras tres horas después de la administración.

#### Distribución:

Se encontró que la unión a proteínas totales era del  $92,5 \pm 0,1\%$  y se mantuvo constante, independientemente de la concentración entre 40 y 790 ng/mL.

#### Metabolismo:

Zolpidem se convierte en metabolitos inactivos que se eliminan principalmente por excreción renal.

#### Excreción:

Cuando Zolpidem Tartrato de liberación prolongada se administró en una dosis única de 12,5 mg a varones adultos sanos, la vida media de eliminación de Zolpidem fue de 2,8 horas (rango: 1,62 a 4,05 h). Un estudio del efecto de los alimentos comparó la farmacocinética de Zolpidem Tartrato de liberación prolongada 12,5 mg cuando se administra en ayunas o dentro de 30 minutos a individuos sanos después de una comida. Los resultados demostraron que, con los alimentos, la media de AUC y Cmáx se redujo en 23% y 30%, respectivamente, mientras que el Tmáx medio se incrementó de 2 horas a 4 horas. La vida media no se modificó. Estos resultados sugieren que, para conciliar el sueño más rápido, SOMNO® XR no debe ser administrado con o inmediatamente después de una comida.

#### Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

##### Pacientes geriátricos:

La dosis de SOMNO® XR en pacientes ancianos es de 6,25 mg para minimizar los efectos adversos relacionados con el rendimiento cognitivo y/o dificultad motora y sensibilidad inusual al uso de sedantes/hipnóticos drogas.

##### Insuficiencia hepática:

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con daño hepático con Zolpidem de liberación prolongada. La administración de dosis de Zolpidem de liberación inmediata a pacientes con insuficiencia hepática crónica originó concentraciones plasmáticas y áreas bajo la curva dos y cinco veces, respectivamente, lo observado en pacientes sanos. El tiempo de vida media en estos pacientes también se vio incrementado. En consecuencia, la dosis debiera ser modificada en los pacientes con insuficiencia hepática.

##### Deterioro renal:

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con deterioro renal con Zolpidem de liberación prolongada. La farmacocinética de Zolpidem en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal ( $\text{ClCr} = 6,5 \pm 1,5 \text{ ml/min}$ ) sometidos a hemodiálisis tres veces por semana, no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la Cmáx, Tmáx, tiempo de vida media y área bajo la curva. Zolpidem no es hemodializable. No se observó acumulación del medicamento. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal alterada. Sin embargo, como precaución general, estos pacientes deben ser estrechamente monitorizados.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad.

## Indicaciones:

SOMNO® XR está indicado para el tratamiento del insomnio caracterizado por dificultad para conciliar el sueño y/o el mantenimiento del sueño (medido como despertares luego de conciliado el sueño), para una terapia de 2 a 3 semanas.

## Posología y Administración:

Dosis: según prescripción médica.

#### Posología:

La dosis de SOMNO® XR debe ser individualizada. Se debe usar la menor dosis efectiva para cada paciente. La dosis inicial recomendada para Zolpidem de liberación prolongada, tanto en hombres como mujeres, es de 6,25 mg tomado sólo una vez por noche, inmediatamente antes de acostarse a dormir, con al menos 7-8 horas de sueño antes de despertarse. La dosis total de Zolpidem liberación prolongada no debe exceder 12,5 mg, una

vez al día antes de dormir. SOMNO® XR comprimidos de liberación prolongada deben tragarse enteros y no se deben dividir, aplastar o masticar. El efecto de SOMNO® XR puede ser retrasado o disminuido por la ingestión con o inmediatamente después de una comida.

#### Poblaciones especiales:

Debido a que los pacientes ancianos o debilitados o aquellos con insuficiencia hepática, pueden ser especialmente sensibles al efecto de Zolpidem, en ellos debe preferirse el uso de la formulación inmediata o convencional.

Niños: En ausencia de información, zolpidem no debe ser indicado en población pediátrica menor de 18 años de edad.

Uso con depresores del SNC: puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando SOMNO® XR, se combina con otros fármacos depresores del sistema nervioso central debido a los efectos aditivos potenciales.

Se debe aconsejar a los pacientes no tomar SOMNO® XR cuando se bebe alcohol.

Al igual que con todos los hipnóticos, no se recomienda el uso prolongado de zolpidem de liberación prolongada y un periodo de tratamiento no debería exceder las tres (3) semanas. Si la extensión de este periodo fuese necesaria, se debe reevaluar la condición del paciente.

#### Forma de administración

Vía oral.

El comprimido recubierto se debe tomar junto con un poco de líquido (agua).

## Contraindicaciones:

- SOMNO® XR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Zolpidem Tartrato o a cualquiera de los componentes inactivos en la formulación.
- Se han observado reacciones de anafilaxias y angioedema.

## Carcinogenesis:

#### Carcinogénesis:

Zolpidem fue administrado a ratones y ratas durante 2 años en dosis de 4, 18 y 80 mg base/kg. En ratones, estas dosis son aproximadamente de 2, 9 y 40 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 12,5 mg/día (10 mg de zolpidem base) basado en mg/m<sup>2</sup>. En ratas, estas dosis fueron aproximadamente de 4, 18 y 80 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a mg/m<sup>2</sup>. No hubo evidencia de potencial carcinogénico en ratones. En ratas, se observaron tumores renales (lipoma, liposarcoma) a medianas y altas dosis.

#### Mutagénesis:

Zolpidem fue negativo en los ensayos in vitro de mutación inversa en bacterias, de linfoma de ratón y de aberraciones cromosómicas, de la misma forma dio negativo en las pruebas in vivo de micronúcleos de ratón y en los ensayos genéticos de toxicología.

#### Deterioro de la fertilidad:

La administración oral de zolpidem a ratas (en dosis de 4, 20 y 100 mg/kg, aproximadamente 4, 20 y 100 veces la dosis máxima recomendada en humanos) antes y durante el apareamiento, y en hembras la administración continuó hasta el día 25 después del parto, dando lugar a irregularidades del ciclo estral y prolongados intervalos precoitales. La dosis sin efecto para estos hallazgos es aproximadamente 20 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos. No hubo alteración de la fertilidad en cualquiera de las dosis ensayadas.

## Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan con mayor detalle en la sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

- Efectos depresores del SNC y deterioro al día siguiente.
- Reacciones anafilácticas y anafilactoides graves.
- Pensamientos anormales y cambios en el comportamiento.
- Efectos de abstinencia.

Relación de dosis para reacciones adversas:

Según referencia bibliográfica, existe evidencia de ensayos de comparación de dosis que sugiere una relación de dosis para muchas de las reacciones adversas asociadas con el uso de zolpidem, particularmente para ciertos eventos adversos del SNC y gastrointestinales.

Los eventos adversos se clasifican además dentro de categorías de sistemas corporales y se enumeran en orden decreciente de frecuencia usando las siguientes definiciones: los eventos adversos frecuentes se definen como aquellos que ocurren en más de 1/100 sujetos; Los eventos adversos poco frecuentes son los que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; Los eventos raros son aquellos que ocurren en menos de 1/1,000 pacientes.

Sistema nervioso autónomo: Frecuente: boca seca. Infrecuentes: aumento de la sudoración, palidez, hipotensión postural, sícope. Raros: acomodación anormal, saliva alterada, enrojecimiento, glaucoma, hipotensión, impotencia, aumento de saliva, tenesmo.

Cuerpo en su conjunto: Frecuentes: astenia. Infrecuentes: dolor torácico, edema, caídas, fiebre, malestar general, traumatismos. Raros: reacción alérgica, agravamiento de la alergia, shock anafiláctico, edema facial, sofocos, aumento de la VSG, dolor, piernas inquietas, escalofríos, aumento de la tolerancia, disminución de peso.

Sistema cardiovascular: Infrecuentes: trastorno cerebrovascular, hipertensión, taquicardia. Raros: angina de pecho, arritmia, arteritis, insuficiencia circulatoria, extrasístoles, hipertensión agravada, infarto de miocardio, flebitis, embolia pulmonar, edema pulmonar, venas varicosas, taquicardia ventricular.

Sistema nervioso central y periférico: Frecuentes: ataxia, confusión, somnolencia, sensación de estar drogado, euforia, insomnio, letargo, aturdimiento, vértigo. Infrecuentes: agitación, disminución de la cognición, indiferencia, dificultad para concentrarse, disartria, habilidad emocional, alucinaciones, hipoestesia, ilusión, calambres en las piernas, migraña, nerviosismo, parestesia, sueño (después de la dosificación diurna), trastorno del habla, estupor, temblor. Raros: marcha anormal, pensamiento anormal, reacción agresiva, apatía, aumento del apetito, disminución de la libido, delirio, demencia, despersonalización, disfasia, sensación de extrañeza, hipocinesia, hipotonía, histeria, sensación de embriaguez, reacción maníaca, neuralgia, neuritis, neuropatía, neurosis, ataques de pánico, paresia, trastorno de personalidad, sonambulismo, intentos de suicidio, tetania, bostezos.

Sistema gastrointestinal: Frecuentes: diarrea, dispepsia, hipo. Infrecuentes: anorexia, estreñimiento, disfagia, flatulencia, gastroenteritis. Raros: enteritis, eructos, esofagoespasmo, gastritis, hemorroides, obstrucción intestinal, hemorragia rectal, caries dentales.

Sistema hematológico y linfático: Raros: anemia, hiperhemoglobinemía, leucopenia, linfadenopatía, anemia macrocítica, púrpura, trombosis.

Sistema inmunológico: Infrecuento: infección. Raros: absceso herpes simplex herpes zoster, otitis externa, otitis media.

Hígado y sistema biliar: Infrecuentes: función hepática anormal, aumento de SGPT. Extraño: bilirrubinemia, aumento de SGOT.

Metabólicas y nutricionales: Infrecuentes: hiperglucemia, sed. Raros: gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento del BUN, edema periorbitario.

Sistema musculoesquelético: Infrecuentes: artritis. Raros: artrosis, debilidad muscular, ciática, tendinitis.

Sistema reproductivo: Infrecuentes: trastorno menstrual, vaginitis. Raros: fibroadenosis mamaria, neoplasia mamaria, dolor mamario.

Sistema respiratorio: Frecuentes: sinusitis. Infrecuentes: bronquitis, tos, disnea. Extraño: broncoespasmo, depresión respiratoria, epistaxis, hipoxia, laringitis, neumonía.

Piel y apéndices: Infrecuentes: prurito. Raros: acné, erupción ampollosa, dermatitis, furunculosis, inflamación en el lugar de la inyección, reacción de fotosensibilidad, urticaria.

Sentidos especiales: Frecuentes: diplopía, visión anormal. Infrecuentes: irritación ocular, dolor ocular, escleritis, alteración del gusto, tinnitus. Raros: conjuntivitis, ulceración corneal, lagrimeo anormal, parosmia, fotopsia.

Sistema urogenital: Frecuentes: infección del tracto urinario. Infrecuentes: cistitis, incontinencia urinaria. Raros: insuficiencia renal aguda, disuria, micción frecuente, nicturia, poliuria, pielonefritis, dolor renal, retención urinaria.

## Precauciones y Advertencias:

Se debe identificar las causas del insomnio siempre que sea posible y tratar los factores subyacentes antes de prescribir un hipnótico. Si después del tratamiento durante 7-14 días el insomnio no remite, esto puede indicar la presencia de un desorden primario físico o psiquiátrico, y se debería derivar el paciente a un especialista.

### Comportamientos complejos del sueño:

Comportamientos de sueño complejos, que incluyen caminar dormido, conducir dormido y participar en otras actividades mientras no está completamente despierto, pueden ocurrir después del primer uso de SOMNO® XR o de cualquier otro posterior. Los pacientes pueden lesionarse gravemente o lesionar a otros durante conductas de sueño complejas. Tales lesiones pueden resultar en un desenlace fatal. También se han informado otros comportamientos complejos del sueño (p. ej., preparar y comer alimentos, hacer llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales). Los pacientes generalmente no recuerdan estos eventos.

### Efectos depresores del SNC y deterioro al día siguiente:

Zolpidem, al igual que otros medicamentos hipnóticos, tiene efecto depresor del sistema nervioso central (SNC). La administración conjunta de este medicamento con otros depresores del SNC (ej benzodiazepinas, opioides, antidepresivos tricíclicos, alcohol) aumenta el riesgo de depresión del SNC. Se deberá ajustar la dosis si el paciente recibe otros depresores del SNC en forma concomitante por el efecto potencialmente aditivo. No se recomienda administrar zolpidem con otros hipnótico/sedantes para dormir o en medio de la noche.

El efecto del fármaco puede ser lento si se ingiere con las comidas o inmediatamente después de comer.

Zolpidem, al igual que otros medicamentos para tratar el insomnio, puede reducir la capacidad de estar alerta a la mañana siguiente de su uso, afectando las habilidades para realizar funciones en las que se debe estar muy alerta, como el conducir un vehículo, operar maquinarias y otras actividades que requieren atención. Se ha comprobado que las mujeres son especialmente susceptibles, ya que su organismo elimina el zolpidem de forma más lenta que los hombres.

El riesgo de deterioro psicomotor al día siguiente aumenta si se toma SOMNO® XR con menos de una noche completa de sueño restante (7 a 8 horas); si se toma una dosis superior a la recomendada; si se coadministra con otros depresores del SNC o alcohol; o coadministrado con otros medicamentos que aumentan los niveles sanguíneos de zolpidem. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni realicen otras actividades que requieran un estado de alerta mental completo si se toma SOMNO® XR en estas circunstancias.

Se debe advertir a los conductores de vehículos y operadores de máquinas que, al igual que con otros hipnóticos, puede haber un posible riesgo de reacciones adversas que incluyen somnolencia, tiempo de reacción prolongado, mareos, somnolencia, visión borrosa/doble, estado de alerta reducido y dificultad para conducir la mañana después de la terapia. Para minimizar este riesgo se recomienda una noche completa de sueño (7-8 horas).

Debido a que SOMNO® XR puede causar somnolencia y disminución del nivel de conciencia, los pacientes, en particular los ancianos, tienen un mayor riesgo de caídas.

### Necesidad de evaluar diagnósticos comórbidos:

Debido a que los trastornos del sueño pueden ser la manifestación inicial de un trastorno físico y/o psiquiátrico, el tratamiento sintomático del insomnio debe iniciarse solo después de una evaluación cuidadosa del paciente. La

falta de remisión del insomnio después de 7 a 10 días de tratamiento puede indicar la presencia de una enfermedad psiquiátrica y/o médica primaria que debe evaluarse. El empeoramiento del insomnio o la aparición de nuevas anomalías del pensamiento o del comportamiento pueden ser consecuencia de un trastorno psiquiátrico o físico no reconocido. Dichos hallazgos han surgido durante el curso del tratamiento con fármacos sedantes/hipnóticos, incluido el zolpidem.

#### Reacciones anafilácticas y anafilactoides graves:

Según referencia bibliográfica, se han notificado casos de angioedema que afectan a la lengua, la glotis o la laringe en pacientes después de tomar la primera dosis o dosis posteriores de sedantes-hipnóticos, incluido zolpidem. Algunos pacientes han presentado síntomas adicionales como disnea, cierre de la garganta o náuseas y vómitos que sugieren anafilaxia. Algunos pacientes han requerido tratamiento médico en el servicio de urgencias. Si el angioedema afecta a la garganta, la glotis o la laringe, puede producirse una obstrucción de las vías respiratorias y ser mortal. Los pacientes que desarrollan angioedema después del tratamiento con zolpidem no deben volver a ser tratados con el medicamento.

#### Pensamientos anormales y cambios de comportamiento:

Se han reportado pensamientos anormales y/o cambios en el comportamiento de los pacientes tras el uso de sedantes/hipnóticos. Algunos de estos cambios pueden estar caracterizados por disminución e las inhibiciones en el SNC (por ejemplo, agresividad y extroversión), similares a los efectos producidos por el alcohol y otros depresores del SNC. Se han reportado alucinaciones visuales y auditivas así como comportamiento bizarro, agitación y despersonalización.

#### Uso en pacientes con depresión:

Como pasa con otros medicamentos sedantes-hipnóticos, zolpidem de liberación prolongada se debe administrar con precaución en pacientes con signos o síntomas de depresión. Según referencia bibliográfica, en pacientes principalmente deprimidos tratados con sedantes-hipnóticos, se ha informado empeoramiento de la depresión y pensamientos y acciones suicidas (incluidos los suicidios consumados). Estos pacientes pueden tener tendencias suicidas y pueden ser necesarias medidas de protección. La sobredosis intencional es más común en este grupo de pacientes; por lo tanto, se debe prescribir al paciente el menor número posible de tabletas en cualquier momento.

#### Depresión respiratoria:

Aunque no hay evidencia defectos depresores respiratorios a dosis hipnóticas en sujetos sanos o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de leve a moderada, se observó una reducción en el índice de excitación total, junto con una reducción en la saturación de oxígeno más baja, y un aumento en los tiempos de desaturación de oxígeno por debajo del 80% y 90%, en pacientes con apnea del sueño de leve a moderada cuando se trajeron con zolpidem de liberación prolongada. Se debe considerar el riesgo de depresión respiratoria antes de prescribir zolpidem de liberación prolongada en pacientes con insuficiencia respiratoria, incluida la apnea del sueño y la miastenia grave, o con el uso concomitante de opioides.

#### Precipitación de encefalopatía hepática:

Los fármacos que afectan a los receptores GABA, como el tartrato de zolpidem, se han asociado con la precipitación de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática. Además, los pacientes con insuficiencia hepática no eliminan tartrato de zolpidem tan rápidamente como los pacientes con función hepática normal. Evite el uso de SOMNO® XR en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que puede contribuir a la encefalopatía.

#### Advertencia de excipientes:

SOMNO XR® contiene lactosa, si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente "exento de sodio".

#### Uso pediátrico:

No se recomienda el uso de SOMNO® XR en niños. No se ha establecido la seguridad y eficacia de zolpidem en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Según producto referente, en un estudio de 8 semanas en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) con insomnio asociado con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), una solución oral de tartrato de zolpidem en dosis de 0,25 mg/kg a la hora de acostarse no disminuyó la latencia del sueño en comparación con el placebo. Los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso comprendieron las reacciones adversas emergentes del tratamiento más frecuentes (>5 %) observadas con zolpidem frente a placebo e

incluyeron mareos (23,5 % frente a 1,5 %), dolor de cabeza (12,5 % frente a 9,2 %) y alucinaciones en el 7 % de los pacientes pediátricos que recibieron zolpidem; ninguno de los pacientes pediátricos que recibieron placebo informó alucinaciones. Diez pacientes con zolpidem (7,4%) suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa.

## ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

### Abuso:

El abuso y la adicción están separados y son distintos de la dependencia física y la tolerancia. El abuso se caracteriza por el uso indebido de la droga con fines no médicos, a menudo en combinación con otras sustancias psicoactivas. La tolerancia es un estado de adaptación en el que la exposición a una droga induce cambios que resultan en una disminución de uno o más de los efectos de la droga con el tiempo. La tolerancia puede ocurrir tanto para los efectos deseados como para los no deseados de las drogas y puede desarrollarse a diferentes velocidades para diferentes efectos.

La adicción es una enfermedad neurobiológica primaria, crónica, con factores genéticos, psicosociales y ambientales que influyen en su desarrollo y manifestaciones. Se caracteriza por comportamientos que incluyen uno o más de los siguientes: deterioro del control sobre el uso de drogas, uso compulsivo, uso continuado a pesar del daño y ansia. La adicción a las drogas es una enfermedad tratable, utilizando un enfoque multidisciplinario, pero la recaída es común.

Según referencia bibliográfica, los estudios sobre el potencial de abuso en exdrogadictos encontraron que los efectos de dosis únicas de 40 mg de tartrato de zolpidem eran similares, pero no idénticos, a los de 20 mg de diazepam, mientras que los efectos de 10 mg de tartrato de zolpidem eran difíciles de distinguir del placebo. Debido a que las personas con antecedentes de adicción o abuso de drogas o alcohol corren un mayor riesgo de mal uso, abuso y adicción al zolpidem, deben ser monitoreadas cuidadosamente cuando reciban zolpidem o cualquier otro hipnótico.

### Dependencia:

El uso de SOMNO® XR puede conducir al desarrollo de dependencia física y/o psicológica. Este riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. El riesgo de abuso y dependencia también es mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. SOMNO® XR debe usarse con extrema precaución en pacientes con abuso actual o pasado de alcohol o drogas.

La dependencia física es un estado de adaptación que se manifiesta por un síndrome de abstinencia específico que puede producirse por cese abrupto, reducción rápida de la dosis, disminución del nivel sanguíneo del fármaco y/o administración de un antagonista.

Los sedantes/hipnóticos han producido signos y síntomas de abstinencia luego de una interrupción abrupta. Estos síntomas van desde una disforia leve e insomnio hasta un síndrome de abstinencia que puede incluir calambres abdominales y musculares, vómitos, sudoración, temblores, convulsiones y delirio.

## Embarazo y Lactancia:

### Embarazo: Categoría C

Zolpidem de liberación prolongada debería utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

### Resumen de riesgos:

Según producto referente, se ha informado que los recién nacidos de madres que usan zolpidem al final del tercer trimestre del embarazo experimentan síntomas de depresión respiratoria y sedación. Los datos publicados sobre el uso de zolpidem durante el embarazo no han informado una asociación clara con zolpidem y defectos congénitos importantes.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos.

### Consideraciones clínicas:

#### Reacciones adversas fetales/neonatales

Zolpidem atraviesa la placenta y puede producir depresión respiratoria y sedación en los recién nacidos.

Supervise a los recién nacidos expuestos a Zolpidem durante el embarazo y el trabajo de parto para detectar signos de exceso de sedación, hipotonía y depresión respiratoria y trátelos en consecuencia.

## Datos:

### Datos humanos:

Según referencia bibliográfica, los datos publicados de estudios observacionales, registros de nacimiento e informes de casos sobre el uso de zolpidem durante el embarazo no informan una asociación clara con zolpidem y defectos de nacimiento importantes. Hay informes limitados de casos severos a moderados de depresión respiratoria que ocurrió después del nacimiento en recién nacidos cuyas madres habían tomado zolpidem durante el embarazo. Estos casos requirieron ventilación artificial o intubación intratraqueal. La mayoría de los recién nacidos se recuperaron en cuestión de horas a unas pocas semanas después del nacimiento una vez tratados.

Se ha demostrado que zolpidem atraviesa la placenta.

### Datos de animales:

Según producto referente, la administración oral de zolpidem a ratas preñadas durante el período de organogénesis a los 4, 20 y 100 mg base/kg/día, que son aproximadamente 4, 20 y 100 veces la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de 12,5 mg/día (10 mg base de zolpidem) en base a mg/m<sup>2</sup>área de superficie corporal, causó retraso en el desarrollo fetal (osificación esquelética fetal incompleta) en dosis tóxicas para la madre (ataxia) 20 y 100 veces la MRHD en mg/m<sup>2</sup>área superficial del cuerpo.

La administración oral de zolpidem a conejas preñadas durante el período de organogénesis a 1, 4 y 16 mg base/kg/día, que son aproximadamente 2, 8 y 30 veces la MRHD de 12,5 mg/día (10 mg base de zolpidem) según en mg/m<sup>2</sup>el área de superficie corporal causó muerte embriofetal y retraso en el desarrollo fetal (osificación esquelética fetal incompleta) en una dosis tóxica para la madre (disminución del aumento de peso corporal) 30 veces la MRHD basada en mg/m<sup>2</sup>área superficial del cuerpo.

La administración oral de zolpidem a ratas preñadas desde el día 15 de gestación hasta la lactancia a los 4, 20 y 100 mg base/kg/día, que son aproximadamente 4, 20 y 100 veces la MRHD de 12,5 mg/día (10 mg base de zolpidem) en base a mg/m<sup>2</sup>área de superficie corporal, retraso en el crecimiento de la descendencia y disminución de la supervivencia en dosis 20 y 100 veces, respectivamente, la MRHD basada en mg/m<sup>2</sup>área superficial del cuerpo.

### Lactancia

#### Resumen de riesgos:

Los datos limitados de la literatura publicada informan la presencia de zolpidem en la leche humana. Hay informes de exceso de sedación en lactantes expuestos a zolpidem a través de la leche materna. No hay información sobre los efectos de zolpidem en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna se deben considerar junto con la necesidad clínica de la madre de Zolpidem y cualquier posible efecto adverso en el bebé amamantado de Zolpidem de la afección materna subyacente.

### Consideraciones clínicas:

Los bebés expuestos a Zolpidem a través de la leche materna deben ser monitoreados por exceso de sedación, hipotonía y depresión respiratoria. Una mujer que amamanta puede considerar interrumpir la lactancia y extraer y desechar la leche materna durante el tratamiento y durante 23 horas (aproximadamente 5 semividas de eliminación) después de la administración de Zolpidem para minimizar la exposición al fármaco de un bebé amamantado.

## Interacciones:

### Fármacos activos en el SNC

#### Depresores del SNC:

La coadministración de zolpidem con otros depresores del SNC aumenta el riesgo de depresión del SNC. El uso concomitante de zolpidem con estos medicamentos puede aumentar la somnolencia y el deterioro psicomotor, incluido el deterioro de la capacidad para conducir.

#### Alcohol:

Según referencia bibliográfica, se demostró un efecto adverso aditivo sobre el rendimiento psicomotor entre el alcohol y el zolpidem oral.

## Opioides:

El uso concomitante de SOMNO® XR con opioides puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria. Restringa la dosis y duración del uso concomitante de SOMNO® XR y los opioides.

## Imipramina, Clorpromazina:

La imipramina en combinación con zolpidem según producto referente, no produjo ninguna interacción farmacocinética más que una Disminución del 20% en los niveles máximos de imipramina, pero hubo un efecto aditivo de disminución del estado de alerta. De manera similar, la clorpromazina en combinación con zolpidem no produjo interacción farmacocinética, pero hubo un efecto aditivo de disminución del estado de alerta y del rendimiento psicomotor.

## Sertralina:

La administración concomitante de zolpidem y sertralina aumenta la exposición a zolpidem.

## Fluoxetina:

Según referencia bibliográfica, después de dosis múltiples de tartrato de zolpidem y fluoxetina, se observó un aumento en la vida media de zolpidem (17%). No hubo evidencia de un efecto aditivo en el rendimiento psicomotor.

## Medicamentos que afectan el metabolismo de los medicamentos a través del citocromo P450

Algunos compuestos conocidos por inducir o inhibir CYP3A pueden afectar la exposición a zolpidem. Se desconoce el efecto de los fármacos que inducen o inhiben otras enzimas P450 sobre la exposición a zolpidem.

### Inductores CYP3A4:

#### Rifampicina:

La rifampicina, un inductor de CYP3A4, redujo significativamente la exposición y los efectos farmacodinámicos de zolpidem. El uso de rifampicina en combinación con zolpidem puede disminuir la eficacia de zolpidem y no se recomienda.

#### Hierba de San Juan:

El uso de la hierba de San Juan, un inductor de CYP3A4, en combinación con zolpidem puede disminuir los niveles sanguíneos de zolpidem y no se recomienda.

### CYP3Inhibidores A4:

#### Ketoconazol

El ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, aumentó la exposición y los efectos farmacodinámicos de zolpidem. Se debe considerar el uso de una dosis más baja de zolpidem cuando se administran juntos un inhibidor potente de CYP3A4 y zolpidem.

## Sobredosificación:

### SOBREDOSIS

#### Signos y síntomas:

Según producto referente, la sobredosis con tartrato de zolpidem solo o en combinación con agentes depresores del SNC, tiene como consecuencia alteraciones de la conciencia que van desde somnolencia hasta coma, compromiso cardiovascular y/o respiratorio y desenlaces mortales.

#### Tratamiento recomendado:

Se deben usar medidas generales sintomáticas y de apoyo junto con lavado gástrico inmediato cuando sea apropiado. Se deben administrar líquidos intravenosos según sea necesario. Según referencia bibliográfica, demuestra que el efecto hipnótico sedante de zolpidem se reduce con flumazenil y, por lo tanto, puede ser útil; sin embargo, la administración de flumazenil puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). Al igual que en todos los casos de sobredosis de drogas, se debe monitorear la respiración, el pulso, la presión arterial y otros signos apropiados y se deben emplear medidas generales de apoyo. La hipotensión y la depresión del SNC deben controlarse y tratarse mediante una intervención médica adecuada.

Los fármacos sedantes deben suspenderse después de una sobredosis de zolpidem, incluso si se produce excitación. No se ha determinado el valor de la diálisis en el tratamiento de la sobredosis, aunque, según producto referente, los estudios de hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal que reciben dosis

terapéuticas han demostrado que el zolpidem no es dializable.

Al igual que con el manejo de toda sobredosis, se debe considerar la posibilidad de ingestión de múltiples fármacos. Es posible que el médico desee considerar ponerse en contacto con un centro de control de envenenamiento para obtener información actualizada sobre el manejo de la sobredosis de productos hipnóticos.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomienda 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 desciende la PIO en voluntarios normales sin afectar el tamaño de la pupila, la agudeza visual, la presión sanguínea o la frecuencia cardíaca.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Timolol es un bloqueador beta adrenérgico, no selectivo, el cual compite con las catecolaminas para ocupar los sitios del receptor beta simpático (tanto beta<sub>1</sub> y beta<sub>2</sub>) inhibiendo la producción de humor acuoso, sin ningún efecto significativo sobre su flujo de salida. Este efecto puede estar relacionado con la baja activación de la adenilato ciclase, 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

administración 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 padecan 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 administró 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 hipoglucemias en pacientes diabéticos.

Sentidos: signos y síntomas de irritación ocular incluyendo conjuntivitis, blefaritis, queratitis, dolor ocular, secreción (Por ejemplo, formación de costras), sensación de cuerpo extraño, picazón y lagrimeo y resequedad en los ojos; ptosis, disminución de la sensibilidad corneal; edema macular quístico, alteraciones visuales incluyendo cambios refractivos y diplopía; seudopenfigoide; desprendimiento coroideo después de cirugía de filtración y tinnitus.

Urogenitales: fibrosis retroperitoneal, disminución de la libido, impotencia, y la enfermedad de Peyronie.

Los efectos adversos adicionales que hayan sido reportados en la experiencia clínica con timolol u otros agentes beta-bloqueadores administrado por vía ORAL; pueden ser considerados efectos potenciales de timolol por vía oftálmica.

## Precauciones y Advertencias:

Como ocurre con muchos medicamentos oftálmicos, tras la administración tópica timolol se absorbe a nivel sistémico. Reacciones adversas descritas tras la administración oral de los beta-bloqueadores adrenérgicos; pueden suscitarse tras la administración tópica de timolol. Por ejemplo, graves reacciones respiratorias y cardiacas, incluyendo muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma, y raramente muerte en asociación con insuficiencia cardíaca, se han reportado después de la administración sistémica u oftálmica de timolol.

La estimulación simpática puede ser esencial para el apoyo de la circulación sanguínea en personas con disminución de la contractilidad del miocardio, y su inhibición por el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede precipitar una insuficiencia 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 está contraindicado) deberían, en general, no recibir agentes beta-bloqueadores, incluyendo timolol.

La necesidad o conveniencia de retirar el tratamiento con bloqueadores beta-adrenérgicos antes de una cirugía mayor es controvertida. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos reduce la capacidad del corazón para responder a los estímulos mediados adrenérgicamente. Esto puede aumentar los riesgos inherentes a la anestesia general en procedimientos quirúrgicos. Algunos pacientes, que reciben bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos han experimentado hipotensión grave, durante la anestesia. Dificultad en la reanudación y el mantenimiento de los latidos del corazón también ha sido reportada. Por estas razones, en pacientes sometidos a cirugía, algunos autores recomiendan la retirada gradual de los 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 deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si surgieran signos o síntomas que evidenciaran la reducción del flujo sanguíneo cerebral después de haber iniciado el tratamiento con timolol solución oftálmica, una terapia alternativa debe ser considerada para el tratamiento de la hipertensión ocular.

Se han notificado casos de queratitis bacteriana asociada al uso de recipientes multi-dosis de distintos productos oftálmicos. Estos contenedores habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenía una enfermedad corneal concurrente o una perturbación de la superficie epitelial ocular.

Desprendimiento coroideo después de procedimientos de filtración se ha comunicado con la administración de soluciones oftálmicas destinadas a disminuir la producción del humor acuoso (por ejemplo, timolol).

En pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, el objetivo inmediato del tratamiento es reabrir el ángulo, para esto requiere de constrictión 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 atopía o antecedentes de reacciones anafilácticas severas a una variedad de alergenos pueden ser más sensibles a repetir o experimentar una reacción alérgica a alérgenos similares.

Mientras se encuentre en tratamiento con medicamentos beta-bloqueadores, estos pacientes pueden no responder a las dosis usuales de epinefrina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

Se ha informado que el uso de bloqueadores beta-adrenérgicos puede potenciar la debilidad muscular compatible con ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada). Con Timolol rara vez se ha reportado aumento de la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.

#### Información para pacientes

Los pacientes deben ser instruidos para evitar el contacto de la punta del gotario con los ojos o las estructuras cercanas al ojo, si la punta del gotario entra en contacto con el ojo o sus estructuras, se puede contaminar la solución oftálmica por bacterias comunes, las que pueden causar infecciones oculares. Serios daños en el ojo y la subsiguiente pérdida de la visión puede resultar del uso de soluciones contaminadas.

Los pacientes deben saber que si se someten a cirugía ocular o si llegan a desarrollar una enfermedad ocular durante el tratamiento con timolol solución oftálmica (Por ejemplo, un traumatismo o una infección), se debe buscar inmediatamente el consejo médico para ver la conveniencia de continuar con el tratamiento.

Los pacientes con asma bronquial, antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular (en segundo o tercer grado) o con insuficiencia cardiaca deben ser advertidos de no usar este producto.

Los pacientes deben ser advertidos de que este producto contiene cloruro de benzalconio que puede ser absorbido por los lentes de contacto suaves. Las lentes de contacto deben ser removidos antes de la administración de la solución. Los lentes se pueden volver a colocar 15 minutos después de la administración timolol solución oftálmica

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. Estudios en animales con dosis de 7.000 veces la dosis recomendada por vía oftálmica en humanos, no demuestra evidencia de malformaciones fetales. Sin embargo no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Timolol solución oftálmica debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Lactancia: Timolol se ha detectado en la leche materna luego de la administración oral u ocular. Debido al riesgo de reacciones adversas producto de la administración de timolol solución oftálmica; se aconseja administrar a las mujeres que dan de mamar sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el recién nacido.

## Interacciones:

Existe la posibilidad de un efecto aditivo en el bloqueo beta-adrenérgico sobre la PIO y / o en el efecto sistémico, en pacientes que están recibiendo un bloqueador beta-adrenérgico por vía oral y timolol oftálmico de manera concomitante.

Cuando timolol se administra concomitantemente con un fármaco que depleta las catecolaminas (por ejemplo, reserpina), el paciente debe ser monitorizado de cerca por posibles efectos aditivos y la posibilidad de que el paciente experimente hipotensión y / o bradicardia marcada, se puede producir vértigo, síncope y / o hipotensión postural.

La administración de bloqueadores de los canales de calcio o glucósidos cardíacos concomitantemente con bloqueadores beta-adrenérgicos puede tener un efecto aditivo sobre la prolongación de la conducción AV. Por esto es que se debe tener precaución si timolol y algún bloqueador de los canales de calcio se utilizan de forma concomitante en pacientes con trastornos en la conducción AV, insuficiencia ventricular izquierda y / o hipotensión. Verapamilo debe administrarse con precaución en pacientes tratados con timolol por vía oftálmica. Cuando se requiere terapia con bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, en la angina de pecho) se

recomienda un agente con efectos mínimos en el nodo SA y la conducción cardíaca (por ejemplo, nifedipino).

Se ha reportado bradicardia sinusal cuando timolol se administra de forma concomitante con inhibidores del citocromo P-450 isoenzima 2D6 (quinidina, cimetidina, darunavir, etc.) ya sea administrado por vía oral u oftálmica.

La administración de clonidina por vía oral junto con beta-bloqueadores puede exacerbar la hipertensión de rebote que puede surgir producto de la retirada de clonidina. No ha habido informes de exacerbación de la hipertensión de rebote tras la administración de timolol por vía oftálmica.

## Sobredosificación:

Se han notificado casos de sobredosis accidental de timolol solución oftálmica, dando lugar a reacciones adversas similares a las observadas con los agentes beta bloqueadores adrenérgicos, administrados por vía sistémica, tales como mareos, dolor de cabeza, dificultad respiratoria, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco. El tratamiento debe ser sintomático y de sostén.

Una sobredosis fue notificada con la ingesta de comprimidos de timolol en una mujer de 30 años de edad (650 mg) y con antecedentes de bloqueo cardíaco. Ella se recuperó sin tratamiento, pero en aproximadamente dos meses después de la sobredosificación desarrollado latido irregular del corazón, hipertensión, mareos, tinitus, fatiga, aumento del pulso, y bloqueo cardíaco.

Estudios in Vitro han demostrado que timolol es diálisable, sin embargo, en un estudio de pacientes con insuficiencia renal, demostró que timolol no se dializa con facilidad

## Almacenaje:

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

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

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

# TIOF MAX

Antiglaucomatoso



## Bibliografia:

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

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

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

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

## Descripción:

TIOF MAX contiene dorzolamida-timolol-brimonidina, el efecto combinado de estos tres agentes da por resultado una mayor disminución de la presión intraocular que la que se logra con uno u otro de los componentes utilizados de manera individual.

## Composición:

Cada mL (20 gotas) de solución oftálmica estéril de TIOF MAX contiene:

Brimonidina (como tartrato) 2 mg

Timolol (como maleato) 5 mg

Dorzolamida (como clorhidrato) 20 mg

Excipientes: c.s.p.

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril de TIOF MAX contiene:

Brimonidina (como tartrato) 0,20 g

Timolol (como maleato) 0,50 g

Dorzolamida (como clorhidrato) 2,00 g

Excipientes: c.s.p.

## Presentaciones:

TIOF MAX: Frasco de 5 mL

## Propiedades Farmacológicas:

### Brimonidina tartrato

El tartrato de brimonidina es un potente y selectivo agonista de los receptores adrenérgicos con una afinidad 1.000 veces mayor por el receptor 2 que por el receptor 1; comparativamente es 7-12 veces más selectivo que clonidina y 23-32 veces más selectivo que apraclonidina (p-aminoclonidina) sobre el receptor 2.

Brimonidina es un fármaco con propiedades altamente lipofílicas cuya principal vía de penetración ocular luego de su administración tópica es a través de la córnea.

Los adrenoreceptores 2 se localizan en gran número sobre células epiteliales del iris y del cuerpo ciliar, pero también en neuronas simpáticas postganglionares, músculo ciliar, retina y epitelio pigmentado de la retina. Los principales cambios inducidos por la unión de brimonidina al receptor 2 son la disminución de la liberación de catecolaminas en iris y cuerpo ciliar y la acumulación de AMPc en iris y células del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar, con la subsecuente menor producción de humor acuoso y facilitamiento del flujo uveoescleral, lo que reduce la presión intraocular. La administración tópica de brimonidina resulta en niveles de droga adecuados para activar los receptores 2 localizados en el segmento posterior del ojo, pero no se pudo demostrar vasoconstricción en un modelo diseñado para examinar la microvasculatura retiniana.

La brimonidina ha demostrado tener un efecto neuroprotector en modelos experimentales en ratas con daño mecánico en el nervio óptico.

La administración 2 veces al día en ojos glaucomatosos de monos cynomolgus redujo la presión intraocular hasta en un 49%, con la duración de dicho efecto hasta por 18 horas. En humanos, la aplicación tópica de brimonidina redujo la PIO en el lapso de 1 hora, con un efecto máximo en 2 a 3 horas y hasta 10 a 14 horas después de la instilación. El esquema sugerido de dosificación cada 8-12 horas proviene de esta evidencia.

Para la brimonidina y sus metabolitos, la principal vía de excreción es la renal.

### Timolol maleato

Timolol es un betabloqueador no selectivo de receptores 1 y 2 que reduce tanto la presión intraocular elevada como la PIO normal.

Luego de la aplicación tópica de una gota de maleato de timolol, se detecta reducción de la PIO dentro de la primera hora, con efecto máximo a las 2 a 4 horas. Se puede mantener una reducción significativa de la presión intraocular por períodos de hasta 24 horas con una sola dosis. Al iniciar tratamiento se puede lograr una disminución en la presión intraocular de más de un 40%, pero a largo plazo disminuye el efecto del medicamento y sólo puede esperarse una reducción del 20 al 25%.

El maleato de timolol produce un efecto hipotensor en el ojo contralateral no tratado, que puede ser debido a una acción sistémica o a un efecto sobre vías nerviosas comunes a ambos ojos.

El medicamento puede absorberse sistémicamente y provocar una disminución de la frecuencia cardíaca, arritmias cardíacas y espasmo bronquial.

El mecanismo exacto de su efecto hipotensor ocular no se ha establecido, pero se cree que se debe a una disminución en la producción de humor acuoso.

El maleato de timolol reduce la presión intraocular ejerciendo poco o ningún efecto sobre el tamaño de la pupila o sobre la acomodación.

### Dorzolamida clorhidrato

Dorzolamida inhibe la anhidrasa carbónica (AC), enzima ampliamente distribuida en el organismo. Para determinar el potencial de inhibición sobre la anhidrasa carbónica sistémica tras la administración tópica de dorzolamida, se midieron las concentraciones del medicamento y de su metabolito en eritrocitos y en plasma. Durante la administración crónica, la dorzolamida se acumula en los eritrocitos como resultado de su unión selectiva con la AC-II, mientras que en el plasma se mantienen concentraciones muy bajas del medicamento libre. El medicamento primario forma un solo metabolito n-desacetilado que inhibe menos a la AC-II, e inhibe además otra isoenzima menos activa, la AC-I. El metabolito también se acumula en los eritrocitos, donde se une principalmente a la AC-I. Dorzolamida se une moderadamente a proteínas plasmáticas (33% aproximadamente), y la mayor parte es excretada en la orina, sin cambios; el metabolito también es excretado por esta vía. Después de suspender su administración, dorzolamida abandona los eritrocitos en forma no lineal, con rápida disminución inicial de su concentración, seguida de una fase de eliminación más lenta con una semivida aproximada de cuatro meses.

Cuando se administró dorzolamida por vía oral para simular la exposición sistémica máxima tras la administración tópica ocular prolongada, se llegó al estado de equilibrio en 13 semanas. En dicho estado prácticamente no se detectó medicamento libre ni su metabolito en el plasma y la inhibición de la AC en los eritrocitos fue menor que la necesaria para producir efecto farmacológico sobre la función renal o la respiración. Se observaron efectos farmacocinéticos similares tras la administración tópica crónica de clorhidrato de

dorzolamida. Aunque algunos pacientes de edad avanzada con deterioro renal (depuración de creatinina de 30-60 ml/min) tuvieron concentraciones más altas del metabolito en los eritrocitos, no hubo cambios significativos en la inhibición de la anhidrasa carbónica ni efectos colaterales sistémicos de importancia clínica atribuibles a esa diferencia.

A nivel ocular, el efecto combinado de estos tres agentes da por resultado una mayor disminución de la presión intraocular que la que se logra con uno u otro de los componentes utilizados de manera individual. Tras su administración tópica, la combinación fija dorzolamida-timolol-brimonidina disminuye la presión intraocular elevada, esté o no asociada con glaucoma. La presión intraocular elevada es un factor de riesgo mayor en la patogenia de la lesión del nervio óptico y de la pérdida de campo visual por glaucoma. Cuanto mayor sea la presión intraocular, mayor es la probabilidad de daño.

Con el objetivo de evaluar la penetración de la solución a través de la córnea, un estudio farmacocinético evaluó el coeficiente de partición de los componentes de una solución oftálmica en combinación fija de brimonidina, timolol y dorzolamida, y la concentración máxima en humor acuoso (HA) para cada uno de ellos. La concentración final para cada fármaco en HA fue valorada por difusión pasiva en modelo de conejo. Las concentraciones máximas alcanzadas en HA para brimonidina, dorzolamida y timolol fueron a los 15, 90 y 60 minutos respectivamente. La combinación fija de brimonidina-dorzolamida-timolol fue compatible y biodisponible para el control y manejo de la presión intraocular y del glaucoma.

Un estudio clínico realizado en 112 pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular comparó la eficacia y seguridad de la combinación fija de timolol 0.5%, dorzolamida 2% y brimonidina 0.2% en solución oftálmica versus una combinación fija de timolol 0.5% y dorzolamida 2%. La combinación fija triple fue significativamente más eficiente en la reducción de la presión intraocular promedio desde el inicio, y durante los seis meses que duró la investigación.

## Indicaciones:

TIOF MAX es un medicamento indicado para la disminución a largo plazo de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o con hipertensión ocular.

## Posología y Administración:

Dosis: Según prescripción médica

Uso: Oftálmico

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

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

## Contraindicaciones:

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

TIOF MAX está contraindicado en individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma bronquial, bradicardia sinusal, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado.

## Carcinogenesis:

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas con TIOF MAX para evaluar su potencial sobre estos efectos.

## **Reacciones Adversas:**

Los efectos secundarios sistémicos adversos más frecuentemente reportados por el uso de brimonidina tópica son boca seca, somnolencia y/o fatiga, esto debido a que brimonidina es altamente lipofílica con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y ejercer efectos en el sistema nervioso central.

Los efectos secundarios tópicos adversos reportados más frecuentemente por el uso de timolol son hiperemia y ardor ocular, y se han reportado reacciones alérgicas que incluyen blefaroconjuntivitis y blefaritis alérgicas; se han reportado también casos de conjuntivitis folicular aguda, espasmo bronquial (principalmente en pacientes con enfermedades broncoespásticas preexistentes), insuficiencia respiratoria y disnea.

Los efectos adversos más frecuentes relacionados con la aplicación de dorzolamida son ardor ocular transitorio, distorsión del gusto, erosión corneal, inyección conjuntival, visión borrosa, lagrimeo y comezón ocular.

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

No existen datos disponibles.

## **Precauciones y Advertencias:**

Los agentes betabloqueadores tienen efectos potenciales sobre la presión sanguínea y el pulso, por lo que deberán emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular.

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

Debe usarse con cautela en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral coronaria, fenómeno de Raynaud e hipotensión ortostática o tromboangiitis obliterante.

## **Embarazo y Lactancia:**

No existen estudios adecuadamente controlados en mujeres embarazadas acerca del efecto de brimonidina, dorzolamida ni timolol sobre el desarrollo del feto, aunque en modelos animales se ha demostrado que brimonidina atraviesa la barrera placentaria.

Por tanto, el uso de TIOF MAX durante el embarazo sólo se justifica cuando los beneficios potenciales para la madre sean mayores que el riesgo potencial para el feto. No se recomienda el uso de TIOF MAX durante la lactancia.

## **Interacciones:**

Brimonidina atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica y puede causar por sí solo efectos sobre el sistema nervioso central; se debe considerar la posibilidad de un efecto aditivo con fármacos depresores del sistema nervioso central (alcohol, barbitúricos, benzodiacepinas, opioides y anestésicos) cuando se utilice TIOF MAX.

Los anestésicos tópicos pueden aumentar la absorción de las drogas tópicas y favorecer la aparición de los efectos adversos del timolol.

El uso concomitante de agentes betabloqueadores con digitálicos o calcioantagonistas puede tener efectos aditivos en la prolongación del tiempo de conducción auriculoventricular. Si se administra un betabloqueador junto con drogas depletorias de catecolaminas, como la reserpina, pueden producirse efectos aditivos que favorezcan la ocurrencia de hipotensión arterial y/o bradicardia, que pueden ocasionar vértigo, síncope o hipotensión postural.

Los betabloqueadores tópicos pueden tener efectos aditivos con los betabloqueadores sistémicos.

## **Sobredosificación:**

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

La sobredosificación tópica puede favorecer la aparición de los efectos secundarios y adversos locales y sistémicos.

No hay datos disponibles en relación con la sobredosis en humanos.  
En caso de ingestión accidental, administre líquidos orales para diluirlo.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.  
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.  
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.  
No utilizar el contenido más allá de dos meses después de la apertura del frasco. Descartar el remanente.  
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.  
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.  
No recomienda este medicamento a otras personas.

# 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  $\beta$  simpático (tanto  $\beta_1$  y  $\beta_2$ ) inhibiendo la producción de humor acuoso, sin ningún efecto significativo sobre su flujo de salida, este efecto puede estar relacionado con la baja activación de la adenilato ciclasa, activación que esta mediada a través de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  en el proceso ciliar.

Timolol no presenta actividad simpaticomimética intrínseca, anestesia local o estabilizante de la membrana.

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 padecan 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, lagrimo 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 epidémica tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas. La sensibilización puede recurrir cuando un grupo de las sulfamidas es re-administrada independientemente de la vía de administración. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, debe interrumpirse el uso de esta preparación.

La estimulación simpática puede ser esencial para el apoyo de la circulación en las personas con disminución de la contractilidad del miocardio, y su inhibición por bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede precipitar una insuficiencia cardiaca más grave. En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardiaca; la depresión del miocardio producto de la administración de beta-bloqueadores por un período de tiempo puede, en algunos casos, conducir a insuficiencia cardiaca. Al primer signo o síntoma de insuficiencia cardiaca, se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de intensidad leve o moderada, enfermedad broncoespástica, o antecedentes de enfermedad broncoespástica (excepto el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, ya que en estas patologías este medicamento esta contraindicado) deberían, en general, no recibir agentes beta-bloqueadores, incluyendo timolol.

La necesidad o conveniencia de retirar el tratamiento con bloqueadores beta-adrenérgicos antes de una cirugía mayor es controvertida. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos reduce la capacidad del corazón para responder a los estímulos mediados adrenérgicamente. Esto puede aumentar los riesgos inherentes a la anestesia general en procedimientos quirúrgicos. Algunos pacientes, que reciben bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos han experimentado hipotensión grave, durante la anestesia. Dificultad en la reanudación y el mantenimiento de los latidos del corazón también ha sido reportada. Por estas razones, en pacientes sometidos a cirugía, algunos autores recomiendan la retirada gradual de los receptores beta-adrenérgicos antes de la cirugía. Si es necesario durante la cirugía, los efectos de la beta-bloqueadores pueden ser revertidos con la administración de agonistas adrenérgicos.

Los bloqueadores beta-adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes que presenten hipoglucemia espontánea o a pacientes diabéticos. Los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

La administración de bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar ciertos signos clínicos del hipertiroidismo (por ejemplo, taquicardia). Los pacientes con sospecha de desarrollo de tirotoxicosis deben ser manejados con cuidado para evitar la retirada brusca de los beta-bloqueadores, con el fin de evitar una tormenta tiroidea.

No ha sido estudiado el efecto de Dorzolamida en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina < 30 mL/min.). Como Dorzolamida y sus metabolitos son excretados principalmente por los riñones, no se recomienda su uso en este tipo de pacientes.

No existen estudios con Dorzolamida en pacientes con deterioro hepático, por lo tanto, se debe usar con precaución en este tipo de pacientes.

Se han informado efectos adversos oculares con la administración crónica de Dorzolamida, principalmente conjuntivitis y reacciones palpebrales, algunas de estas reacciones tuvieron el curso de una reacción alérgica y cesaron con la suspensión del medicamento.

Se ha informado que el uso de bloqueadores beta-adrenérgicos potencian la debilidad muscular compatible con ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada). Con Timolol rara vez se ha reportado aumento de la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.

La combinación de timolol con dorzolamida no ha sido estudiada en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Se han reportado casos de desprendimiento de coroides después de procedimientos de filtración junto con terapia que reduce la secreción de humor acuoso (por ejemplo, timolol).

Se han notificado casos de queratitis bacteriana asociada al uso de productos tópicos oftálmicos, disponibles en contenedores multi-dosis. Estos contenedores se habían contaminado inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Hay un mayor potencial para el desarrollo de edema corneal en pacientes con recuentos bajos de células endoteliales. Administre con precaución a este grupo de pacientes.

No hay información respecto al uso de Dorzolamida solución oftálmica en los pacientes que utilizan lentes de contacto. Los lentes de contacto blandos pueden absorber el cloruro de benzalconio que contiene la formulación de Dorzolamida.

Si se emplean 2 o más medicamentos tópicos oftálmicos, se deben administrar con un intervalo de 10 minutos, por lo menos, entre uno y otro.

## Embarazo y Lactancia:

Clasificado en Categoría C. Se han realizado estudios en ratas con Dorzolamida, con dosis de 31 veces lo recomendado por vía oftálmica en el humano, se han encontrado malformaciones a nivel vertebral, disminución en el peso y desarrollo de los fetos. Estudios de teratogenicidad con Timolol en monos, ratas y conejos con dosis de 7.000 veces la dosis recomendada por vía oftálmica en humanos, no demuestra evidencia de malformaciones fetales. Dorzolamida / timolol se puede utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Puesto que se desconoce si la Dorzolamida es excretada en la leche materna, y Timolol si se ha encontrado en leche materna luego de administraciones orales o por vía ocular, se aconseja administrar a las mujeres durante la lactancia sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el recién nacido.

## Interacciones:

Existe la posibilidad de un efecto aditivo en el bloqueo beta-adrenérgico sobre la PIO y / o en el efecto sistémico, en pacientes que están recibiendo un bloqueador beta-adrenérgico por vía oral y timolol oftálmico de manera concomitante.

Cuando la combinación se administra concomitantemente con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral, existe un potencial de efecto aditivo en los efectos sistémicos conocidos por inhibición de la anhidrasa carbónica. La administración concomitante de dorzolamida / timolol por vía oftálmica e inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral no es recomendable.

Cuando timolol se administra concomitantemente con un fármaco que depleta las catecolaminas (por ejemplo, reserpina), el paciente debe ser monitorizado de cerca por posibles efectos aditivos y la posibilidad de que el paciente experimente hipotensión y / o bradicardia marcada, se puede producir vértigo, síncope y / o hipotensión postural.

La administración de bloqueadores de los canales de calcio o glucósidos cardíacos concomitantemente con bloqueadores beta-adrenérgicos puede tener un efecto aditivo sobre la prolongación de la conducción AV. Por esto es que se debe tener precaución si timolol y algún bloqueador de los canales de calcio se utilizan de forma concomitante en pacientes con trastornos en la conducción AV, insuficiencia ventricular izquierda y / o hipotensión. Verapamilo debe administrarse con precaución en pacientes tratados con timolol por vía oftálmica. Cuando se requiere terapia con bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, en la angina de pecho) se recomienda un agente con efectos mínimos en el nodo SA y la conducción cardíaca (por ejemplo, nifedipino).

Se ha reportado bradicardia sinusal cuando timolol se administra de forma concomitante con inhibidores del citocromo P-450 isoenzima 2D6 (quinidina, cimetidina, darunavir, etc.) ya sea administrado por vía oral u oftálmica.

La administración de clonidina por vía oral junto con beta-bloqueadores puede exacerbar la hipertensión de rebote que puede surgir producto de la retirada de clonidina. No ha habido informes de exacerbación de la hipertensión de rebote tras la administración de timolol por vía oftálmica.

## Sobredosificación:

No hay datos disponibles sobre la sobredosis humana con timolol – dorzolamida administrados por vía oftalmica.

Síntomas que podrían aparecer tras una sobredosificación son compatibles con la sintomatología tras una sobredosis sistémica de beta-bloqueadores o inhibidores de la anhidrasa carbónica, estos signos incluyen desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado de acidosis, mareos, dolor de cabeza, dificultad respiratoria, bradicardia, broncoespasmo, paro cardíaco y posibles efectos sobre el sistema nervioso central.

El tratamiento debe ser sintomático y de sostén. Se deben vigilar las concentraciones séricas de electrolitos (principalmente el potasio) y el pH sanguíneo.

Un estudio de pacientes con insuficiencia renal mostró que timolol no es diálisable fácilmente.

## Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños.

Mantener en su envase original.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase, protegido de la luz.

No congelar.

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

No utilizar el contenido más allá de dos meses después de la apertura del frasco.

# VALAX

Antihipertensivo



## Descripción:

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

## Composición:

Cada comprimido recubierto de Valax 80 mg contiene:

Valsartán 80 mg

Excipientes c.s.p.

Cada comprimido recubierto de Valax 160 mg contiene:

Valsartán 160 mg

Excipientes c.s.p.

Cada comprimido recubierto de Valax 320 mg contiene:

Valsartán 320 mg

Excipientes c.s.p.

## Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

Valsartán es un antagonista no peptídico, 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 los.

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 cardiaca son similares a los tiempos observados en voluntarios sanos.

Aparentemente la edad no afecta la depuración en pacientes con insuficiencia cardiaca.

### Insuficiencia renal:

No existe una correlación aparente entre la función renal (medida por el clearance de creatinina) y la exposición a valsartán en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. En consecuencia, el ajuste de dosis no es necesario en pacientes con disfunción renal moderada. No se han realizado estudios en pacientes con deterioro grave. Valsartán no se elimina por hemodiálisis. En caso de enfermedad renal grave, valsartán debe administrarse con precaución.

### Insuficiencia hepática:

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

## Indicaciones:

### Hipertensión arterial

Indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Puede ser utilizado sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

### Insuficiencia Cardiaca

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca estadios II-IV (clasificación de la New York Heart Association), en pacientes que reciben un tratamiento habitual, por ejemplo con diuréticos, digitálicos o betabloquadores. La presencia de la totalidad de estos tratamientos convencionales no es obligatoria.

### Post Infarto de Miocardio

Valsartán está indicado para mejorar la supervivencia después de un infarto de miocardio en pacientes con un cuadro clínico estable y signos y síntomas o indicios radiológicos de insuficiencia del ventrículo izquierdo o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

## Posología y Administración:

### Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual:

### Hipertensión

La dosis inicial recomendada de valsartán es de 80 mg o 160 mg una vez al día. Valsartán puede ser usado en un rango de dosis que va de 80 a 320 mg/día, administrado en una sola toma al día.

El efecto antihipertensivo se manifiesta sustancialmente dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento y la reducción máxima de la presión se obtiene generalmente después de 4 semanas. Si se requiere un efecto antihipertensivo adicional, la dosis puede ser aumentada a un máximo de 320 mg o bien es posible agregar un diurético. No se requiere ajuste de dosis inicial para pacientes de edad avanzada, o en pacientes con alteración renal o hepática leve a moderada.

Se debe tener precaución al establecer la dosis de Valsartán en pacientes con alteración hepática o renal severa.

Valsartán puede administrarse junto con otros agentes antihipertensivos, con o sin alimentos.

### Insuficiencia Cardiaca

La dosis inicial recomendada de valsartán es de 40 mg dos veces al día. Esta dosis se debe aumentar a 80 mg y 160 mg dos veces al día, según la tolerancia del paciente.

### Post-infarto al miocardio

El tratamiento con valsartán puede iniciarse 12 horas después de un infarto al miocardio. La dosis inicial recomendada de valsartán es de 20 mg dos veces al día. La dosis debe incrementarse en un plazo de 7 días a 40 mg dos veces al día, y pueden realizarse sucesivos incrementos hasta una dosis máxima de 160 mg dos veces al día, según la tolerancia del paciente. Si se produce hipotensión sintomática o disfunción renal, se debe considerar una reducción de la dosis.

## Contraindicaciones:

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

## Carcinogenesis:

No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratones y ratas, a los cuales se les 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 valsartan han sido generalmente leves y transitorias y sólo en raras ocasiones han requerido la interrupción del tratamiento.

Las razones más comunes para la interrupción del tratamiento con valsartán fueron cefalea, tos, hipotensión, aumento de la creatinina, prurito y mareos.

Las reacciones adversas que se presentaron en al menos el 1% de los pacientes tratados con valsartán son infección viral, fatiga dolor abdominal, vértigo, hipotensión, diarrea, artralgia, dolor de espalda, hiperkalemia.

Cefalea, vértigo, infección respiratoria, tos, rinitis, sinusitis, náuseas, faringitis, edema, y artralgia se han reportado como reacción adversa tras la administración de valsartán. Efectos ortostáticos relacionados con la dosis se observaron en menos del 1% de los pacientes.

Otras reacciones adversas que se produjeron tras la administración de valsartán se enumeran a continuación.

General: reacciones alérgicas, dolor de pecho, síncope y astenia

Cardiovascular: palpitaciones

Dermatológicas: prurito y erupciones cutáneas.

Digestivos: constipación, vómitos, sequedad bucal, dispepsia, flatulencia

Musculoesqueléticos: dorsalgia, calambres musculares, mialgias.

Neurológicos y psiquiátricos: anorexia, ansiedad, insomnio, parestesias y somnolencia

Respiratorio: disnea

Sentidos: vértigo

Urogenital-Renal: disfunción eréctil – deterioro de la función renal

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han reportado en la experiencia post-comercialización:

Hipersensibilidad: raramente se han comunicado casos de angioedema.

Digestivo: enzimas hepáticas elevadas e informes muy raros de hepatitis.

Renal: insuficiencia renal.

Pruebas de laboratorio clínico: hiperkalemia.

Dermatológicas: alopecia.

Sangre y del sistema linfático: existen reportes muy raros de trombocitopenia.

Vascular: vasculitis.

Musculo-esqueléticas: casos raros de rabdomiolisis.

Resultados de laboratorio:

Cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio rara vez se han asociado a la administración de valsartán.

Creatinina: se han reportado elevaciones de creatinina en pacientes tratados con valsartán; esta elevación puede ser más probable en pacientes con insuficiencia cardiaca o en post-infarto miocárdico.

Hemoglobina y hematocrito: disminución del 20% en la hemoglobina y el hematocrito se ha observado en algunos pacientes tratados con valsartán.

Pruebas de función hepática: elevaciones ocasionales (más de 150%) de la bioquímica hepática se han producido en algunos pacientes tratados con valsartán.

Neutropenia: neutropenia se ha observado en pacientes tratados con valsartán

Potasio sérico: en pacientes hipertensos, aumentos de más del 20% en el potasio sérico se han observado; el aumento del potasio puede ser más probable en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Nitrógeno ureico en sangre (BUN): en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca, hubo aumentos de más del 50% en el nitrógeno ureico en sangre

## Precauciones y Advertencias:

Morbilidad y mortalidad fetal neonatal

Valsartán puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está en tratamiento con este medicamento, se le debe advertir sobre el potencial daño para el feto.

Los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad fetal y neonatal cuando se usan durante el embarazo. El uso de los inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo se asoció con daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, hipoplasia craneal neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y muerte.

Hipotensión en pacientes con depleción de volumen y/o de sal

La reducción excesiva de la presión arterial se ha reportado raramente en pacientes con hipertensión no complicada tratados con valsartán. En pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben altas dosis de diuréticos, puede aparecer hipotensión sintomática. Esta situación debe corregirse antes de administrar valsartán o bien iniciar el tratamiento bajo estrecha supervisión médica.

Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia 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 han asociado con aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre. En un ensayo de 4 días con valsartán en 12 pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal, no se evidenció aumento significativo de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico en la sangre. No se ha reportado ningún caso de aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico producto del uso a largo plazo de valsartán en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, pero un efecto similar al observado con los IECA podría producirse.

Algunos pacientes con insuficiencia cardíaca pueden desarrollar aumentos del nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica y potasio sérico. Estos efectos son generalmente leves y transitorios, y es más probable que ocurran en pacientes con insuficiencia renal preexistente. En estos casos se puede requerir una reducción de la dosis y/o suspensión del diurético y/o valsartán.

## **Embarazo y Lactancia:**

Embarazo: Categoría C. Los estudios de reproducción en animales demostraron efectos adversos en el feto pero no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos, por lo que se deberá evaluar los eventuales beneficios y riesgos al feto antes de administrar valsartán.

No administrar Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con valsartán y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Lactancia: No se sabe si valsartán es excretado en la leche humana. Sin embargo, se sabe que valsartán es excretado en la leche de ratas. Debido a los potenciales efectos adversos sobre el lactante, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender la administración del medicamento

## **Interacciones:**

### **Litio**

Se han descrito aumentos reversibles en la concentración sérica de litio y de sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de algún inhibidor de la ECA. Debido a la falta de experiencia en el uso concomitante de valsartán y litio, no se recomienda su concomitancia. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una exhaustiva monitorización de los niveles séricos de litio.

### **Otros agentes antihipertensivos**

La administración de valsartán puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (p. ej. IECA, beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales del calcio).

### **Aminas presoras (p.ej. noradrenalina, adrenalina)**

Possible disminución de la respuesta a las aminas presoras que no es suficiente para descartar su uso.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX- 2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos

Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los ARAII cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante de valsartán y un AINEs puede dar lugar a un deterioro de la función renal y a un aumento de los niveles séricos de potasio. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio.

Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

### **Rifampicina**

Valsartán es un sustrato del transportador hepático OATP1B1. La administración concomitante con un inhibidor del transportador OATP1B1, como rifampicina, puede aumentar los niveles sistémicos de valsartán. Se debe tener precaución si valsartán se administra con rifampicina, pues puede aumentar la ocurrencia de eventos adversos (por ejemplo, mareos, hipotensión, dolor abdominal) tras la administración concomitante.

### **Ritonavir**

Valsartán es un sustrato del transportador hepático MRP2. La administración concomitante con un inhibidor del transportador MRP2, como ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de valsartán. Tenga cuidado si valsartán se administra junto con ritonavir. Se puede producir un aumento en la ocurrencia de eventos adversos (por ejemplo, mareos, hipotensión, dolor abdominal).

## **Sobredosificación:**

Existen datos limitados relacionados a la sobredosis en seres humanos. Las manifestaciones más probables de una sobredosis serían hipotensión y taquicardia, aunque también podría aparecer bradicardia por estimulación vagal. Depresión del nivel de conciencia, colapso circulatorio y shock han sido reportados como manifestaciones de la sobredosis con valsartán.

El tratamiento es de soporte. Valsartán no se elimina del plasma mediante hemodiálisis

## **Almacenaje:**

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

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA**

**NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.**

# VALAXAM

Antihipertensivo



## Bibliografia:

1. Drugdex evaluations Micromedex Inc. valsartán-amlodipino
2. Monografía asociación valsartán-amlodipino, FDA, 30 de marzo de 2010.
3. Resumen de las características del producto, valsartán- amlodipino, EMEA, EPARs, anexo III

## Descripcion:

VALAXAM contiene valsartan y amlodipino, un antihipertensivo antagonista de angiotensina II y bloqueador de los canales de calcio

## Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán 80 mg

Amlodipino (como besilato) 5 mg

Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido contiene:

Valsartán 160 mg

Amlodipino (como besilato) 5 mg

Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido contiene:

Valsartán 160 mg

Amlodipino (como besilato) 10 mg

Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán 320 mg

Amlodipino (como besilato) 5 mg

Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán 320 mg

Amlodipino (como besilato) 10 mg

Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

## Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

### Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; antagonistas de la angiotensina II, combinaciones; antagonistas de la angiotensina II y antagonistas de los canales del calcio, código ATC: C09DB01

Valsartán/Amlodipino combina dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipino pertenece al grupo de antagonistas del calcio y valsartán al grupo de antagonistas de la angiotensina II. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada uno de los componentes solo.

### Amlodipino/Valsartán:

La combinación de amlodipino y valsartán produce una reducción aditiva de la presión arterial dosis dependiente en todo su rango posológico. El efecto antihipertensivo de una sola dosis de la combinación persistió durante 24 horas.

### Ensayos clínicos controlados con placebo:

Más de 1.400 pacientes hipertensos recibieron Valsartán/Amlodipino una vez al día en dos ensayos controlados con placebo. Se incluyeron adultos con hipertensión esencial sin complicaciones de leve a moderada (presión arterial diastólica media en sedestación  $\geq 95$  y  $< 110$  mmHg). Los pacientes con riesgo cardiovascular elevado – insuficiencia cardiaca, diabetes tipo I o diabetes tipo II pobemente controlada y antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en el último año – fueron excluidos.

### Ensayos clínicos controlados con fármaco activo en pacientes que eran no respondedores a la monoterapia:

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, con un grupo paralelo, mostró la normalización de la presión arterial (presión arterial diastólica valle en sedestación  $< 90$  mmHg al final del ensayo) en pacientes no controlados adecuadamente con valsartán 160 mg, el 75% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 10 mg/160 mg y el 62% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 5 mg/160 mg, en comparación con el 53% de los pacientes que continuaron con valsartán 160 mg. La adición de amlodipino 10 mg y 5 mg produjo una reducción adicional de la presión arterial sistólica/diastólica de 6,0/4,8 mmHg y 3,9/2,9 mmHg, respectivamente, en comparación con los pacientes que se mantuvieron solamente con valsartán 160 mg.

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, con un grupo paralelo mostró la normalización de la presión arterial (presión arterial diastólica valle en sedestación  $< 90$  mmHg al final del ensayo) en pacientes no controlados adecuadamente con amlodipino 10 mg, el 78% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 10 mg/160 mg en comparación con el 67% de los pacientes que continuaron con amlodipino 10 mg. La adición de valsartán 160 mg produjo una reducción adicional de la presión arterial sistólica/diastólica de 2,9/2,1 mmHg en comparación con los pacientes que se mantuvieron solamente con amlodipino 10 mg.

Valsartán/Amlodipino también se estudió en un ensayo controlado con activo de 130 pacientes hipertensos con presión diastólica media en sedestación  $\geq 110$  mmHg y  $< 120$  mmHg. En este estudio (presión arterial basal 171/113 mmHg), un régimen de Valsartán/Amlodipino de 5 mg/160 mg titulado a 10 mg/160 mg redujo la presión arterial en sedestación en 36/29 mmHg en comparación con 32/28 mmHg con un régimen de lisinopril/hidroclorotiazida 10 mg/12,5 mg titulado a 20 mg/12,5 mg.

En dos ensayos de seguimiento a largo plazo el efecto de Valsartán/Amlodipino se mantuvo durante más de un año. La retirada brusca de Valsartán/Amlodipino no se ha asociado con una elevación rápida de la presión arterial.

La edad, el sexo, la raza o el índice de masa corporal ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) no influyeron en la respuesta a Valsartán/Amlodipino.

No se ha estudiado Valsartán/Amlodipino en ninguna población de pacientes diferente de la hipertensión. Se ha estudiado valsartán en pacientes con post infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca. Se ha estudiado amlodipino en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria

documentada angiográficamente.

#### Amlodipino:

El componente amlodipino de Valsartán/Amlodipino inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardiaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardiaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardiaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.

En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.

Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardiaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardiaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos.

Amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

#### Uso en pacientes con hipertensión:

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de mortalidad-morbilidad denominado Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) para comparar nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (antagonistas de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico clortalidona a dosis de 12,5-25 mg/día en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizaron un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o mayores y se siguieron durante una media de 4,9 años. Los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo para enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o ictus previo (>6 meses antes del reclutamiento) u otra enfermedad cardiovascular 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 cardiaca (componente de un compuesto combinado de la variable cardiovascular) fue significativamente mayor en el grupo con amlodipino en comparación con el grupo con clortalidona (10,2% frente a 7,7%, TR 1,38, IC del 95% [1,25-1,52] p <0,001). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona TR 0,96 IC del 95% [0,89-1,02] p=0,20.

#### Valsartán:

Valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de 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 quininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos. En los ensayos clínicos en que se comparó valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ( $p < 0,05$ ) en pacientes tratados con valsartán que en aquellos tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron valsartán y el 19% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de aquellos tratados con un inhibidor de la ECA ( $p < 0,05\%$ ). Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.

La administración de valsartán en pacientes con hipertensión da lugar a una disminución de la presión arterial sin afectar a la frecuencia 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.

ALTIITUDE (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:** Despues 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:** Despues de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%.

Los alimentos disminuyen la exposición (medida como AUC) a valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (Cmax) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. No obstante, la reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por ello valsartán puede administrarse tanto con o sin alimentos.

**Distribución:** El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras una administración intravenosa es aproximadamente 17 litros, lo que indica que valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartán se une en una elevada proporción a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.

**Biotransformación:** Valsartán no se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. Se ha identificado en el plasma un hidroxi metabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

**Eliminación:** Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial ( $t_{1/2}^1 < 1$  h y  $t_{1/2}^2$  aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina primariamente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

#### Poblaciones especiales

##### Población pediátrica (menores de 18 años)

No se dispone de datos farmacocinéticas en población pediátrica.

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

El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los pacientes jóvenes y de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la semivida de eliminación. El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.

##### Insuficiencia renal:

La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una insuficiencia renal. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán.

##### Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición a valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida

mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso). Debe tenerse precaución en los pacientes con enfermedad hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Amlodipino/Valsartán:

Las reacciones adversas con posible relevancia clínica observadas en los estudios con animales fueron las siguientes:

Se observaron signos histopatológicos de inflamación del estómago glandular en ratas macho a una exposición de aproximadamente 1,9 (valsartán) y 2,6 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino. A exposiciones más elevadas, se observó ulceración y erosión de la mucosa estomacal tanto en hembras como en machos. También se observaron cambios similares en el grupo con valsartán solo (exposición 8,5-11,0 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán).

A una exposición de 8-13 (valsartán) y 7-8 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino se encontraron una incidencia y una gravedad aumentadas de basofilia/hialinización del túbulos renal, dilatación y forma, así como inflamación linfocítica

insterstitial e hipertrofia medial arteriolar. Se hallaron cambios similares en el grupo con valsartán solo (exposición 8,5-11,0 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán).

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas, se observaron incidencias aumentadas de uréteres dilatados, malformaciones del esternón y falanges sin osificación en las patas delanteras a exposiciones de aproximadamente 12 (valsartán) y 10 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino. También se encontraron uréteres dilatados en el grupo con valsartán solo (exposición 12 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán). En este estudio solamente se observaron signos modestos de toxicidad materna (reducción moderada del peso corporal). El nivel de efecto no observado para los efectos de desarrollo se observó a 3 (valsartán) y 4 (amlodipino) veces la exposición clínica (basada en el AUC).

Para los compuestos por separado no hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogénesis.

Amlodipino:

Toxicología reproductiva:

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad:

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces\* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis:

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25, and 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble\* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

\* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Valsartán:

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En ratas, a dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento del nitrógeno uréico en sangre e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

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

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

## Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial.

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

## Posología y Administración:

### Posología

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

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

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

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

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

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

Valaxam® puede administrarse con o sin alimentos.

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

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

### Insuficiencia renal:

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

#### **Insuficiencia hepática:**

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

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

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

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

#### **Población pediátrica:**

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

#### **Forma de administración:**

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

## **Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a los principios activos, a derivados dihidropiridínicos, o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis.
- El uso concomitante de Valaxam® con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. cardiomielopatía hipertrófica obstrutiva 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, sícope, hipotensión ortostática, edema, edema con fóvea, edema facial, edema periférico, fatiga, enrojecimiento dérmico, astenia y sofoco.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Infecciones e infestaciones:

Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Nasofaringitis, gripe.

-- Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Amlodipino: Muy raras: Leucopenia, trombocitopenia, a veces con púrpura.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Hemoglobina y hematocrito disminuido, Neutropenia, Trombocitopenia, a veces con púrpura.

- Trastornos del sistema inmunológico:

Amlodipino/Valsartán: Raras: Hipersensibilidad.

Amlodipino: Muy raras: Hipersensibilidad.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad.

-- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Hipopotasemia. Poco frecuentes: Anorexia, Hipercalcemia, Hiperlipidemia, Hiperuricemia, Hiponatremia.

Amlodipino: Muy raras: Hiperglucemia.

- Trastornos psiquiátricos:

Amlodipino/Valsartán: Raras: Ansiedad.

Amlodipino: Poco frecuentes: Depresión, Insomnio/ trastornos del sueño, cambios del estado de ánimo. Raras: confusión.

- Trastornos del sistema nervioso:

Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Dolor de cabeza. Poco frecuentes: coordinación anormal, mareo, mareo postural, parestesia, somnolencia.

Amlodipino: Frecuentes: mareo, dolor de cabeza, somnolencia. Poco frecuentes: Disgeusia, parestesia, sícope, temblor, hipoestesia. Frecuencia no conocida: Síndrome extrapiramidal. Muy raras: Hipertonía, Neuropatía periférica, neuropatía.

- Trastornos oculares:

Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Deterioro visual. Raras: Alteración visual.

Amlodipino: Poco frecuentes: Alteración visual, Deterioro visual.

- Trastornos del oído y del laberinto:

Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Vértigo Raras: Tinnitus.

Amlodipino: Poco frecuentes: Tinnitus.

Valsartán: Poco frecuentes: Vértigo.

- Trastornos cardíacos:

Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Palpitaciones, Taquicardia. Raras: Síncope.

Amlodipino: Frecuentes: Palpitaciones. Muy raras: Arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación auricular), infarto de miocardio.

- Trastornos vasculares:

Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Hipotensión ortostática. Raras: Hipotensión.

Amlodipino: Frecuentes: Rubor. Poco frecuentes: Hipotensión. Muy raras: Vasculitis.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Vasculitis.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Tos, Dolor faringolaríngeo.

Amlodipino: Poco frecuentes: Disnea, Rinitis. Muy raras: Tos.

Valsartán: Poco frecuentes: Tos.

- Trastornos gastrointestinales:

Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, Estreñimiento, Diarrea, Boca seca, Náuseas.

Amlodipino: Frecuentes: Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, náuseas. Poco frecuentes: Alteración de los hábitos intestinales, Diarrea, Boca seca, dispepsia, vómitos. Muy raras: gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis.

Valsartán: Poco frecuentes: Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen.

- Trastornos hepatobiliares:

Amlodipino: Muy raras: Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada\*, hepatitis, colestasis intrahepática, ictericia.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Eritema, erupción. Raras: Exantema, hiperhidrosis, prurito.

Amlodipino: Poco frecuentes: Alopecia, exantema, hiperhidrosis, reacciones de fotosensibilidad, prurito, púrpura, erupción, decoloración de la piel. Frecuencia no conocida: Necrólisis epidémica tóxica (NET). Muy raras: angioedema, eritema multiforme, urticaria y otras formas de erupción, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Angioedema, dermatitis bullosa, prurito, erupción.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Artralgia, dolor de espalda, inflamación de las articulaciones. Raras: Espasmos musculares, sensación de pesadez.

Amlodipino: Frecuentes: hinchazón de tobillos. Poco frecuentes: Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Mialgia.

- Trastornos renales y urinarios:

Amlodipino/Valsartán: Raras: Polaquiuria, poliuria.

Amlodipino: Poco frecuentes: Trastorno de micción, nicturia, polaquiuria.

Valsartán: Frecuencia no conocida: creatinina sanguínea elevada, insuficiencia renal y deterioro de la función renal.

- Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Amlodipino/Valsartán: Raras: disfunción eréctil.

Amlodipino: Poco frecuentes: impotencia, ginecomastia.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Astenia, fatiga, edema facial, rubefacción, sofoco, edema, edema periférico, edema depresible.

Amlodipino: Frecuentes: Fatiga, edema. Poco frecuentes: Astenia, molestia, malestar general, dolor en el pecho no cardiaco, dolor.

Valsartán: Poco Frecuentes: Fatiga.

- Exploraciones complementarias:

Amlodipino: Poco frecuentes: Aumento de peso, pérdida de peso.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Aumento del potasio sanguíneo.

\*En su mayoría coincidiendo con colestasis.

Información adicional sobre la combinación:

Se observó edema periférico, un efecto adverso conocido de amlodipino, generalmente con menor incidencia en los pacientes que recibieron la combinación amlodipino/valsartán que en aquellos que recibieron amlodipino solo.

En ensayos clínicos doble ciego, controlados, la incidencia de edema periférico por dosis fue la siguiente:

% de pacientes que experimentaron edema periférico	Valsartán (mg)				
Amlodipino (mg)	0	40	80	160	320
	0	3,0	5,5	2,4	1,6
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4
	5	3,1	4,8	2,3	2,1
					2,4

La incidencia media de edema periférico uniformemente sopesada entre todas las dosis fue del 5,1% en la combinación amlodipino/valsartán.

#### Información adicional sobre los componentes individuales:

Las reacciones adversas previamente notificadas para uno de los componentes individuales (amlodipino o valsartán) también pueden ser reacciones adversas potenciales para Valsartán/Amlodipino, incluso sin haberse observado en los ensayos clínicos o durante el periodo post-comercialización.

#### Amlodipino:

Frecuentes: Somnolencia, mareo, palpitaciones, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de tobillos.

Poco frecuentes: Insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión, temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, alteraciones visuales (incluyendo diplopía), acúfenos, hipotensión, disnea, rinitis, vómitos, dispepsia, alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, exantema, mialgia, calambres musculares, dolor, trastornos de la micción, aumento de la frecuencia urinaria, impotencia, ginecomastia, dolor torácico, malestar general, aumento de peso, pérdida de peso.

Raras: Confusión.

Muy raras: Leucopenia, trombocitopenia, hipersensibilidad (reacción alérgica), hiperglucemia, hipertoniá, neuropatía periférica, infarto de miocardio, arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), vasculitis, pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival, hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas\*, angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad.

Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica (NET).

\* en su mayoría coincidiendo con colestasis

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

#### Valsartán:

Frecuencia no conocida: Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia, aumento del potasio sérico, elevación de las pruebas de la función hepática incluyendo aumento de la bilirrubina sérica, insuficiencia y fallo renal, elevación de la creatinina sérica, angioedema, mialgia, vasculitis, hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

## Precauciones y Advertencias:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

#### Embarazo:

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

#### Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen:

En estudios controlados con placebo se observó una hipotensión excesiva en el 0,4% de los pacientes con hipertensión sin complicaciones tratados con Valaxam®. Puede presentarse hipotensión sintomática en los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado (tales como los pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben dosis elevadas de diuréticos) que están recibiendo bloqueadores del receptor de la angiotensina. Antes de la administración de Valaxam® se recomienda corregir esta situación clínica o llevar a cabo una estrecha supervisión médica al inicio del tratamiento.

Si se presenta hipotensión con Valaxam®, debe colocarse al paciente en posición de decúbito supino y, si es

necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica salina. Una vez la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento puede continuarse.

#### Hiperpotasemia:

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.), debe llevarse a cabo con precaución y con controles frecuentes de los niveles de potasio.

#### Estenosis de la arteria renal:

Valaxam® debe utilizarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.

#### Trasplante renal:

Actualmente no existe experiencia en el uso seguro de Valaxam® en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

#### Insuficiencia hepática:

Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. Debe tenerse especial precaución cuando se administre Valaxam® a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o trastornos biliares obstructivos.

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada de valsartán es 80 mg.

#### Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la posología de Valaxam® en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (GFR >30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.

#### Hiperaldosteronismo primario:

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán ya que el sistema renina-angiotensina está alterado por la enfermedad primaria.

#### Angioedema:

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

#### Insuficiencia cardiaca/post-infarto de miocardio:

En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardiaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se han registrado resultados similares. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

En el estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardiaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amlodipino con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en comparación con placebo.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

#### Estenosis valvular aórtica y mitral:

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante que no sea de grado elevado.

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética. No se ha estudiado Valaxam® en ninguna población de pacientes diferente de la hipertensión.

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

Los pacientes tratados con Valaxam® y que conduzcan vehículos o utilicen máquinas deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.

Amlodipino puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si el paciente que recibe amlodipino presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción.

## Embarazo y Lactancia:

### Embarazo:

#### Amlodipino

No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en 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.

### Lactancia:

Amlopídino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. No existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, por ello se recomienda no administrar Valaxam® durante este periodo.

Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

#### Fertilidad:

No hay ensayos clínicos sobre fertilidad con Valsartán/Amlodipino.

#### Valsartán:

Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

#### Amlodipino:

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

## Interacciones:

### Interacciones frecuentes con la combinación:

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas entre Valaxam® y otros medicamentos.

### A tener en cuenta en el uso concomitante:

#### Otros agentes antihipertensivos:

Los agentes antihipertensivos utilizados frecuentemente (p. ej. alfabloqueantes, diuréticos) y otros medicamentos que pueden causar efectos adversos hipotensores (p. ej. antidepresivos tricíclicos, alfabloqueantes para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata) pueden aumentar el efecto antihipertensivo de la combinación.

### Interacciones ligadas a amlodipino:

No se recomienda el uso concomitante Pomelo o zumo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

### Se requiere precaución en el uso concomitante:

#### Inhibidores CYP3A4:

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

#### Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivos [p. ej. carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum):

Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).

#### Simvastatina:

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.

#### Dantroleno (perfusión):

En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en

pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

A tener en cuenta en el uso concomitante:

Otros

En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

Interacciones ligadas a valsartán: No se recomienda el uso concomitante;

Litio:

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo valsartán. Por ello, durante el uso concomitante se recomienda un control exhaustivo de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con Valsartán/Amlodipino.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio:

Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de potasio si se prescribe un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán.

Se requiere precaución en el uso concomitante:

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos:

Cuando se administran antagonistas de la angiotensina II simultáneamente con AINEs puede presentarse una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II con AINEs puede producir un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal y un aumento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente.

Inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir): Los resultados de un estudio in vitro con tejido de hígado humano indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán.

Bloqueo dual del SRAA con ARAII, inhibidores de la ECA o aliskireno:

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

Otros:

No se han hallado interacciones clínicamente significativas durante el tratamiento en monoterapia de valsartán con las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

## Sobredosificación:

Síntomas:

No hay experiencia de sobredosis con Valsartán/Amlodipino. El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipino puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con un resultado fatal.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

**Tratamiento:**

Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico.

La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de amlodipino. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de Valsartán/Amlodipino exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardiaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, dado que no hay contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. Es poco probable que valsartán y amlodipino se eliminen mediante hemodiálisis.

**Almacenaje:**

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

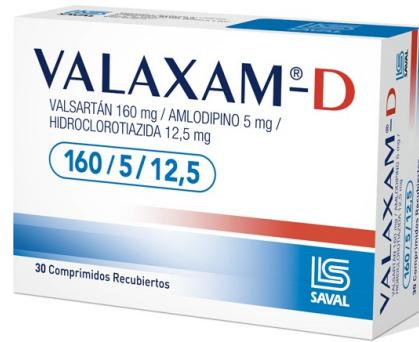
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.

# VALAXAM D

Antihipertensivo / Diurético



## Bibliografia:

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

## Descripción:

VALAXAM D es una asociación de un antagonista de la angiotensina II (valsartán), con un bloqueador de los canales de calcio (amlodipino) y un diurético.

## Composición:

VALAXAM D 160 /5 /12,5 cada comprimido recubierto contiene:

Valsartan 160 mg

Amlodipino (como besilato) 5 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes:c.s.

VALAXAM D 160 /10 /12,5 cada comprimido recubierto contiene:

Valsartan 160 mg

Amlodipino (como besilato) 10 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes: c.s.

VALAXAM D 320 /10 /25 cada comprimido recubierto contiene:

Valsartan 320 mg

Amlodipino (como besilato) 10 mg

Hidroclorotiazida 25 mg

Excipientes: c.s.

## Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones, código ATC: C09DX01.

Valsartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida

#### Mecanismo de acción:

VALAXAM D® combina tres compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipino pertenece al grupo de los antagonistas del calcio y valsartán al grupo de los antagonistas de la angiotensina II e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo.

#### Amlodipino:

##### Mecanismo de acción:

El componente amlodipino de VALAXAM D® inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardíaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial.

#### Efectos farmacodinámicos:

Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardíaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardíaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.

En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.

Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardíaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos.

Amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

Se ha estudiado amlodipino en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria documentada angiográficamente.

#### Valsartán

##### Mecanismo de acción:

Valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral.

Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo 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 túbulos contorneados 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 túbulos contorneados distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>, tal vez compitiendo por el lugar del Cl<sup>-</sup>, por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

#### Cáncer de piel no-melanoma:

Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de

la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de hidroclorotiazida ( $\geq$ 50.000 mg acumulados) se asoció a una odds ratio (OR) ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~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.

ALTIITUDE (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 (Cmax) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. No obstante, la reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por ello valsartán puede administrarse tanto con o sin alimentos.

#### Distribución:

El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras una administración intravenosa es aproximadamente 17 litros, lo que indica que valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos.

Valsartán se une en una elevada proporción a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.

#### Biotransformación:

Valsartán no se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. Se ha identificado en el plasma un hidroxi metabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

#### Eliminación:

Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial ( $t_{1/2} < 1 \text{ h}$  y  $t_{1/2\beta} \text{ aproximadamente } 9 \text{ h}$ ).

Valsartán se elimina primariamente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

### Hidroclorotiazida

#### Absorción:

La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (tmax de aprox. 2 horas) después de una dosis oral. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.

El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si lo hay, tiene poca importancia clínica. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70%.

#### Distribución:

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

#### Biotransformación:

Hidroclorotiazida se elimina predominantemente como compuesto inalterado.

#### Eliminación:

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

### Poblaciones especiales

#### Pacientes pediátricos (menores de 18 años):

No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

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

El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los pacientes jóvenes y en los de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la semivida de eliminación.

El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.

La exposición sistémica a valsartán es ligeramente más elevada en personas de edad avanzada en comparación con los jóvenes, pero no ha demostrado tener ninguna significancia clínica.

Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

Dado que los tres componentes son igualmente bien tolerados en pacientes jóvenes y de edad avanzada, se recomiendan regímenes posológicos normales.

#### Insuficiencia renal:

La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una insuficiencia renal. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán.

Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada pueden recibir la dosis de inicio habitual.

En presencia de una insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC. VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis.

#### Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición a valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso). Debido al componente valsartán, VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

##### Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida:

En distintos estudios de seguridad preclínicos realizados en varias especies animales con amlodipino, valsartán, hidroclorotiazida, valsartán/hidroclorotiazida, amlodipino/valsartán y amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida, no hubo evidencia de toxicidad sistémica o en los órganos diana que afectase de forma adversa el desarrollo de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida para uso clínico en humanos.

En ratas se realizaron estudios de seguridad preclínica de hasta 13 semanas de duración con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida. La combinación dio lugar a una esperada reducción de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, y reticulocitos), aumento en las concentraciones de urea en suero, aumento de las concentraciones de potasio en suero, hiperplasia yuxtaglomerular (JG) del riñón y erosiones focales en estómago glandular en ratas. Todos estos cambios fueron reversibles tras 4-semanas del periodo de recuperación y se consideró que eran efectos farmacológicos exagerados.

La combinación amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida no se ensayó para genotoxicidad o carcinogénesis ya que no hubo evidencia de ninguna interacción entre estas sustancias, que están comercializadas desde hace mucho tiempo. Sin embargo, amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida han sido ensayados de forma individual para genotoxicidad y carcinogénesis con resultados negativos.

##### Amlodipino:

##### Toxicología reproductiva:

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

##### Alteraciones de la fertilidad:

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces\* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron

tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en número de células espermáticas y de Sertoli.

#### Carcinogénesis, mutagénesis:

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25, and 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble\* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones, pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

\* Basado en un paciente de 50 kg de peso

#### Valsartán

Los datos no clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, no revelan ningún riesgo específico para el hombre.

En ratas, a dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento del nitrógeno uréico en sangre e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En titíes, 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 titíes. A las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.

## Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Esta asociación en dosis fijas no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión.

## Posología y Administración:

La dosis recomendada de VALAXAM D® es un comprimido al día, administrado preferentemente por la mañana. Antes de cambiar VAXALAM D®, el paciente debe estar controlado con dosis estables de los componentes individuales administrados concomitantemente. Cuando se realice el cambio, la dosis de VALAXAM D® ha de basarse en la dosis de los componentes individuales de la combinación.

La dosis máxima recomendada de valsartán/amlodipino/hidroclorotiazida es 320 mg/10 mg/25 mg respectivamente.

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal:

Debido al componente hidroclorotiazida, VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

No se requiere ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq$  30ml/min).

#### Insuficiencia hepática:

Debido a los componentes hidroclorotiazida y valsartán, VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencias hepáticas graves y en pacientes con trastornos obstructivos biliares. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán y por lo tanto VALAXAM D® no es adecuado para este grupo de pacientes. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Cuando a los pacientes hipertensos con insuficiencia hepática se les cambie a VALAXAM D®, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de amlodipino.

#### Insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria:

Se dispone de una experiencia limitada de uso de VALAXAM D®, especialmente con la dosis máxima, en pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria, en particular con la dosis máxima de recomendada descrita de la tri-asociación (valsartán/amlodipino/hidroclorotiazida de 320 mg/10 mg/25 mg respectivamente).

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

Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima recomendada de la tri-asociación valsartán/amlodipino/hidroclorotiazida de 320 mg/10 mg/25 mg respectivamente, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes.

Cuando a los pacientes hipertensos de edad avanzada sea recetado VALAXAM D®, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de amlodipino.

#### Población pediátrica:

No existe un uso relevante de VALAXAM D® para la indicación de hipertensión arterial esencial en la población pediátrica (pacientes menores de 18 años).

#### Forma de administración:

Vía oral.

VALAXAM D® puede administrarse con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua, cada día a la misma hora y preferentemente por la mañana.

## Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a otros derivados de las sulfonamidas, a derivados de la dihidropiridina, o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo
- Insuficiencia hepática, cirrosis biliar o colestasis.
- Insuficiencia renal grave (TFG  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anuria y pacientes sometidos a diálisis.
- El uso concomitante de VALAXAM D® con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

## Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas, enumeradas según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, conciernen a amlodipino/valsartán/HCT y a amlodipino, valsartán e HCT de forma individual. Muy frecuentes: ≥1/10; frecuentes: ≥1/100 a <1/10; poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100; raras: ≥1/10.000 a <1/1.000; muy raras: <1/10.000, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistema de MedDRA	Reacciones adversas	Valsartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida	Amlodipino	Valsartán	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	-	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
	Hiperglucemia	-	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	-
	Mareo postural, mareo al esfuerzo	Poco frecuentes	-	-
	Disgeusia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-
	Síndrome extrapiramidal	-	Frecuencia no conocida	-
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes	Frecuentes	-
	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	-
	Tremor	-	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	-
	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	-
	Infarto de miocardio	-	Muy raras	-
	Rubor	-	Frecuentes	-
	Hipotensión	Frecuentes	Poco frecuentes	-
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	Poco frecuentes	-	Frecuentes
		Poco frecuentes	-	-

	Flebitis, tromboflebitis			
	Vasculitis	-	Muy raras	Frecuencia no conocida
	Tos	Poco frecuentes	Muy raras	Poco frecuentes
	Disnea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	-	-	Muy raras
	Distrés respiratorio, edema pulmonar, neumonitis	-	-	Muy raras
	Rinitis	-	Poco frecuentes	-
	Irritación de la garganta	Poco frecuentes	-	-
	Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	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
Trastornos de la piel y del tejido	Alopecia	-	Poco frecuentes	-

subcutáneo	Angioedema	-	Muy raras	Frecuencia no conocida	-
	Dermatitis bullosa	-	-	Frecuencia no conocida	-
	Reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo	-	-	-	Muy raras
	Eritema multiforme	-	Muy raras	-	Frecuencia no conocida
	Exantema	-	Poco frecuentes	-	-
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Reacciones de fotosensibilidad	-	Muy raras	-	Raras
	Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Frecuencia no conocida
	Púrpura	-	Poco frecuentes	-	Raras
	Erupción	-	Poco frecuentes	-	Frecuencia no conocida
	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	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Inflamación de las articulaciones	Poco frecuentes	-	-	-
	Espasmos musculares	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Frecuencia no conocida
	Debilidad muscular	Poco frecuentes	-	-	-
	Mialgia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Frecuencia no conocida

	Dolor en las extremidades	Poco frecuentes	-	-	-
	Hinchazón de tobillo	-	Frecuentes	-	-
	Creatinina sanguínea elevada	Poco frecuentes	-	Frecuencia no conocida	-
	Trastornos de la micción	-	Poco frecuentes	-	-
	Nicturia	-	Poco frecuentes	-	-
Trastornos renales y urinarios	Polaquiuria	Frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Disfunción renal	-	-	Frecuencia no conocida	
	Insuficiencia renal aguda	Poco frecuentes	-	Frecuencia no conocida	
	Insuficiencia renal y deterioro de la función renal	-	-	Frecuencia no conocida	Raras
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Frecuentes
	Ginecomastia	-	Poco frecuentes	-	-
	Abasia, alteraciones de la marcha	Poco frecuentes	-	-	-
	Astenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Molestia, malestar general	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	-
	Dolor en el pecho no cardiaco	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Edema	Frecuentes	Frecuentes	-	-
	Dolor	-	Poco frecuentes	-	-
	Fiebre	-	-	Frecuencia no conocida	
	Aumento de los lípidos	-	-	-	Muy frecuentes
	Aumento del nitrógeno ureico en sangre	Poco frecuentes	-	-	-
	Aumento del ácido úrico en sangre	Poco frecuentes	-	-	-
Exploraciones complementarias	Glucosuria	-	-	-	Raras
	Disminución del potasio sanguíneo	Poco frecuentes	-	-	-
	Aumento del potasio sanguíneo	-	-	Frecuencia no conocida	-

Aumento de peso	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Pérdida de peso	-	Poco frecuentes

\*\* En su mayoría coincidiendo con colestasis

#### Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## Precauciones y Advertencias:

### Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen:

En pacientes con depleción de sodio y/o de volumen, como los que reciben dosis altas de diuréticos, puede ocurrir una hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con VALAXAM D®. VALAXAM D® solamente debe utilizarse tras corregir cualquier depleción de sodio y/o volúmenes preexistentes. Si se presenta una hipotensión excesiva con VALAXAM D®, debe colocarse al paciente en posición de decúbito supino y, si es necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica salina. Una vez la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento puede continuarse.

### Cambios en las concentraciones séricas de electrolitos:

#### Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida:

Se deberán llevar a cabo determinaciones periódicas de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico.

Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos y en particular del potasio a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo como la insuficiencia renal, el tratamiento con otros medicamentos o con antecedentes de desequilibrio electrolítico.

#### Valsartán:

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

#### Hidroclorotiazida:

El tratamiento con VALAXAM D® solo debe iniciarse tras corregir la hiperpotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con precaución en pacientes con patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, por ejemplo, nefropatías con pérdida de sal y deterioro prerenal (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 (TGF ≥30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### **Estenosis de la arteria renal:**

VALAXAM D® debe utilizarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.

#### **Trasplante renal:**

Actualmente no existe experiencia en el uso seguro de VALAXAM D® en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

#### **Insuficiencia hepática:**

Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones respecto a la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es de 80 mg de valsartán, por lo que VALAXAM D® no resulta adecuado en este grupo de pacientes.

#### **Angioedema:**

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

#### **Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria/post-infarto de miocardio:**

En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardiaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se han registrado resultados similares.

La evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

En el estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardiaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amlodipino con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en comparación con placebo.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, particularmente con la dosis máxima de VALAXAM D®, 320 mg/10 mg/25 mg, ya que los datos en esta población de pacientes son limitados.

#### **Estenosis valvular aórtica y mitral:**

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante que no sea de grado elevado.

#### **Embarazo:**

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, debe

interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

#### Hiperaldosteronismo primario:

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán ya que el sistema renina-angiotensina no está activado. Por lo tanto, el uso de VALAXAM D® no está recomendado en esta población.

#### Lupus eritematoso sistémico:

Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerbar o activan el lupus eritematoso sistémico.

#### Otras alteraciones metabólicas:

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales.

Debido al componente hidroclorotiazida, VALAXAM D® está contraindicado en caso de hiperuricemia sintomática. La hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento de ácido úrico y puede causar o exacerbar una hiperuricemia así como desencadenar un ataque de gota en pacientes susceptibles.

Las tiazidas reducen la excreción del calcio en orina y pueden causar una ligera e intermitente elevación de la concentración del calcio en suero en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de VALAXAM D® si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo subyacente. El tratamiento con tiazidas debe discontinuarse antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea.

#### Fotosensibilidad:

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad.

Si durante el tratamiento con VALAXAM D® aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

#### Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado:

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrásica que produce una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria aguda y un glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a una semana del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión.

El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser controlada, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

#### General:

Debe tenerse precaución en pacientes con hipersensibilidad previa a otros antagonistas del receptor de la angiotensina II. Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

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

Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima de VALAXAM D®, 320 mg/10 mg/25 mg, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes.

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de

la ECA, ARAII o aliskireno.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Cáncer de piel no-melanoma:

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

Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Toxicidad respiratoria aguda:

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar VALAXAM D® y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

#### EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

Los pacientes tratados con VALAXAM D® y que conduzcan vehículos o utilicen máquinas deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.

Amlodipino puede tener una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si el paciente que recibe VALAXAM D® presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción.

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

Amlodipino:

No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en 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 (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.

#### 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:

Amlopидino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. No existe información acerca del uso de valsartán y/o amlodipino durante la lactancia. La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Dosis elevadas de tiazidas pueden causar una diuresis intensa e inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de VALAXAM D® durante la lactancia. Si VALAXAM D® se administra durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

#### Fertilidad:

No hay información clínica sobre fertilidad con VALAXAM D®

#### Valsartán:

Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

#### Amlodipino:

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

## Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones de otros medicamentos con VALAXAM D®. Por ello, en esta sección sólo se proporciona información sobre interacciones con otros medicamentos que son conocidas para las sustancias activas individuales.

Sin embargo, es importante tener en consideración que VALAXAM D® puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensivos

No se recomienda el uso concomitante

Componente individual de  
VALAXAM D®

Valsartán y Hidroclorotiazida

Interacciones observadas  
con los siguientes agentes

Litio

Efecto de la interacción con otros medicamentos

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo valsartán o tiazidas.

		Dado que las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con VALAXAM D. Por ello, durante el uso concomitante se recomienda un control exhaustivo de las concentraciones séricas de litio.
Valsartán	Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio	Se recomienda controlar con frecuencia los niveles plasmáticos de potasio si se considera necesario administrar un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán.
	Pomelo o zumo de pomelo	
	Inhibidores CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	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.
Amlodipino	Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes [p. ej. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum [hierba de San Juan])	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.
	Simvastatina	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]).
	Dantroleno (infusión)	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 reciben amlodipino.
Valsartán y Hidroclorotiazida	Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la	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.
		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

	ciclooxygenasa 2 (COX- 2), ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos	empeoramiento de la función renal y al incremento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente.
Valsartán	Inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir)	Los resultados de un estudio in vitro con tejido de hígado humano indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán.
	Alcohol, barbitúricos o narcóticos	La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (p. ej. mediante la reducción del sistema nervioso central simpático o una vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión ortostática.
	Amantadina	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina.
	Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica	La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, (p. ej. atropina, biperideno) aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.
	- Agentes antidiabéticos (p.ej. insulina y agentes antidiabéticos orales) - Metformina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético.</li> <li>- Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.</li> </ul>
	Betabloqueantes y diazóxido	El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.
	Ciclosporina	El tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.
	Agentes citotóxicos	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida y metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.
	Glucósidos digitálicos	La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos adversos, favoreciendo la aparición de arritmias cardíacas causadas por digitálicos.
	Contrastes yodados	

Resinas de intercambio iónico	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.
Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de potasio	La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto sub terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de forma que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas potencialmente se minimizaría la interacción.
Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de sodio	El efecto hipopotasémico de hidroclorotiazida puede ser aumentado por la administración concomitante de diuréticos caliuéricos, 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 podrían inducir torsades de pointes.	El efecto hiponatrémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilepticos, etc. Se recomienda precaución con la administración a largo plazo de estos medicamentos.
Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfpirazone y allopurinol)	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.
Metildopa	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 sulfpirazone. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a allopurinol.
Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej. tubocurarina)	Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.
Otros medicamentos antihipertensivos	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare.
	Las tiazidas potencian la acción antihipertensiva de otros fármacos antihipertensivos (p. ej. guanetidina, metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores, antagonistas de los canales del calcio, inhibidores de la ECA, ARA II e inhibidores directos de la renina [IDR]).

Aminas presoras (p. ej. noradrenalina, adrenalina)	La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras tales como noradrenalina. Se desconoce el significado clínico de este efecto y no es suficiente para excluir su uso.
Vitamina D y sales de calcio	La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia en pacientes predispuestos a una hipercalcemia (p. ej. hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

Bloqueo dual del SRAA con ARAII, inhibidores de la ECA o aliskireno:

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

## Sobredosificación:

El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipino puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Con amlodipino se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada, incluyendo shock con un resultado fatal.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluidas la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Tratamiento:

**Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida:**

La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de VALAXAM D® exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones 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 cardiaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

No se ha establecido el grado de eliminación por hemodiálisis de la hidroclorotiazida.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomienda este medicamento a otra persona.

# XOLOF

## Antibiótico oftálmico



## Bibliografia:

1. Drugdex evaluations monographs, Micromedex, Tobramicina.
2. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2009, Selected Revisions January 2009. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814, Tobramicina Oftálmica.
3. Monografía producto original, Tobrex de uso oftálmico, publicado por la FDA, revisado Junio 2012.

## Descripción:

XOLOF contiene Tobramicina, un antibiótico tópico indicado principalmente para la terapia de infecciones oftálmicas

## Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica estéril contiene:  
Tobramicina 0,3 g  
Excipientes c.s.

Cada 100 gramos de ungüento oftálmico estéril contiene:  
Tobramicina 0,3 g  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Xolof® Solución oftálmica: frasco gotario de 5 ml  
Xolof® Ungüento oftálmico: pomo de aluminio con 3,5 g

## Propiedades Farmacológicas:

Tobramicina es un antibiótico aminoglucósidos, activo contra una amplia variedad de agentes patógenos gram-negativos y gram-positivos responsables de las infecciones oftálmicas.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Tobramicina generalmente posee una acción bactericida. Aunque el mecanismo de acción exacto se desconoce, tobramicina parece inhibir, de forma irreversible, la síntesis proteica en bacterias susceptibles por medio de la unión a la subunidad ribosomal 30S, lo que conduce a una alineación defectuosa o a un mal reconocimiento del ARN mensajero con respecto al t-ARN durante el inicio de la formación de la cadena proteica microbiana.

### MICROBIOLOGÍA

En general, tobramicina es activo contra bacterias aerobias gram-negativas y algunas bacterias aerobias

gram-positivos. Es inactiva contra Chlamydia, hongos, virus y la mayoría de las bacterias anaerobias.

Tobramicina ha demostrado, in vitro, ser activa frente a *Staphylococcus*, incluyendo *S. aureus* y *S. epidermidis* (coagulasa - positivo o negativo) incluyendo cepas resistentes a penicilina.

Es activo frente a *Streptococcus*, incluyendo algunos betahemolíticos, no hemolíticos y *Streptococcus pneumoniae*. También ha demostrado actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, la mayoría de las cepas de *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* y *H. Aegyptius*, *Moraxella lacunata*, *Acinetobacter calcoaceticus* y algunas especies de *Neisseria*. Estudios de susceptibilidad bacteriana han demostrado que, en algunos casos, microorganismos resistentes a Gentamicina, mantienen la susceptibilidad a tobramicina.

## FARMACOCINÉTICA

Estudios en conejos sugieren que la tobramicina se absorbe en el humor acuoso después de la administración oftálmica de una solución oftálmica de 3 mg/ml; no se sabe si tobramicina se absorbe en el humor vítreo después de la administración oftálmica. La absorción de tobramicina es mayor cuando la córnea se encuentra erosionada. 30 minutos después de la administración oftálmica de tobramicina solución oftálmica, la droga no es detectable en la superficie del ojo.

No hay información disponible sobre la absorción de tobramicina tras la aplicación del ungüento oftálmico.

En un estudio en conejos con córneas normales, las concentraciones máximas de tobramicina en la córnea y el humor acuoso se alcanzaron 1 o 2 horas después de la administración. Las concentraciones máximas promedio en la córnea fueron de 4,5 mcg/g; mientras que en el humor acuoso fueron de 0,28 mcg/ml.

## Indicaciones:

Indicado en el tratamiento de infecciones bacterianas externas del ojo y sus anexos causadas por microorganismos sensibles.

## Posología y Administración:

Vía: Oftálmica.

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

XOLOF® solución oftálmica estéril:

En casos leves a moderados, instilar 1 a 2 gotas en el (los) ojo(s) afectado(s) cada 4 horas. En infecciones graves, instilar 2 gotas en el (los) ojo (s) afectado (s) cada 1 hora hasta obtener mejoría, después de lo cual el tratamiento debe comenzar a reducirse antes de la discontinuación del mismo.

XOLOF® ungüento oftálmico estéril:

En casos leves a moderados aplicar aproximadamente 1 centímetro de ungüento 2-3 veces al día. En infecciones graves, aplicar aproximadamente 1 centímetro de ungüento 3-4 veces al día hasta notar mejoría, después de lo cual el tratamiento debe comenzar a reducirse antes de la discontinuación del mismo

También se puede usar la solución y ungüento combinados.

## Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la fórmula.

## **Reacciones Adversas:**

Las reacciones adversas descritas tras el uso oftálmico de tobramicina son poco frecuentes y de baja intensidad. Se ha reportado toxicidad ocular localizada e hipersensibilidad ocular, que incluye comezón e inflamación en los párpados y eritema conjuntival. Estas reacciones tienen lugar en menos de 3 de cada 100 pacientes tratados con la solución o ungüento oftálmico.

Queratitis punteada y aumento del lagrimeo también se ha informado después de la aplicación tópica excesiva del ungüento o solución oftálmica de tobramicina.

Otras reacciones adversas, similares a las descritas con el uso tópico de otros antibióticos oftálmicos pueden aparecer tras la administración de tobramicina solución oftálmica.

## **Precauciones y Advertencias:**

En algunos pacientes se puede producir una sensibilización o irritación tras la administración oftálmica. Si la irritación persiste, se debe suspender el uso del medicamento y el paciente deberá consultar a su médico.

Como sucede con otros antimicrobianos de uso tópico, el uso prolongado de tobramicina solución oftálmica puede provocar un sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles a la acción de tobramicina, incluyendo una infección fungica. En caso de producirse sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles, el paciente deberá suspender el tratamiento para ser reevaluado por el médico e instaurar la terapia correspondiente al sobrecrecimiento.

Pueden producirse reacciones alérgicas cruzadas con otros aminoglucósidos, se debe administrar con precaución a pacientes con sensibilidad a otro aminoglucósido, ya sea administrado por vía sistémica o tópica. Si se desarrolla hipersensibilidad con este medicamento, el paciente debe suspender su uso y consultar inmediatamente a su médico.

Sólo para uso oftálmico tópico, la solución no debe ser inyectada en el ojo. Los ungüentos oftálmicos pueden retardar la curación de heridas de la córnea.

### **OTRAS RECOMENDACIONES**

Los lentes de contacto deben retirarse antes de la administración de este medicamento y pueden volver a colocarse 15 minutos después.

Tapar inmediatamente el colirio después de su uso y evitar el contacto directo de la punta del gotero con las estructuras del ojo. Se ha notificado la existencia de casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de múltiples productos oftálmicos. Los goteros de estos productos habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Manténgase alejado del alcance de los niños

Los pacientes también deben ser advertidos de que si desarrollan una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, o bien van a someterse a una cirugía ocular, deben buscar el consejo de su médico sobre la continuidad del tratamiento.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

## **Embarazo y Lactancia:**

Embarazo: Estudios de reproducción realizados con tobramicina en tres tipos de animales con dosis treinta y tres veces la dosis recomendada en humanos, no han revelado ninguna evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto. Sin embargo, no hay estudios controlados de Tobramicina durante el embarazo. Como los estudios realizados en animales no siempre se pueden extrapolar a humanos, esta droga debe ser usada durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Lactancia: Debido a las potenciales reacciones adversas en los lactantes que puede causar la administración de tobramicina oftálmica; se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o discontinuar el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

## **Interacciones:**

No se han descrito interacciones medicamentosas tras la administración de tobramicina oftálmica y otros medicamentos. Si se requiere administra tobramicina oftálmicamente de manera concomitante con aminoglucósidos sistémicos, se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos.

## **Sobredosificación:**

Producto de una sobredosis se puede presentar queratitis punteada, eritema, aumento del lagrimeo, edema y prurito. El tratamiento de la sobredosificación debe ser sintomático y de sostén.

## **Almacenaje:**

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.

# XOLOF-D

Antibiótico oftálmico / Corticoide



## Descripción:

XOLOF-D es una asociación de tobramicina con dexametasona, útil en cuadros donde coexiste infección bacteriana e inflamación.

## Composición:

Cada 100 ml suspensión oftálmica estéril contiene:

Tobramicina 0,3 g

Dexametasona 0,1 g

Excipientes c.s.

Cada 100 g de ungüento oftálmico estéril contiene:

Tobramicina 0,3 g

Dexametasona 0,1 g

Excipientes c.s.

## Presentaciones:

XOLOF-D Suspensión oftálmica: Envase gotario con 5 ml

XOLOF-D Ungüento oftálmico: Pomo con 3,5 g

## Propiedades Farmacológicas:

La asociación de tobramicina con dexametasona en forma de suspensión y ungüento oftálmico, es útil en cuadros donde coexista infección bacteriana e inflamación.

Tobramicina es un antibiótico que actúa como bactericida selectivo, que se une de modo irreversible a la subunidad 30S del ribosoma e inhibe la síntesis proteica.

Dexametasona es un potente glucocorticoide, que puede ser usado en bajas concentraciones, con la seguridad de que la absorción es mínima y por lo tanto no tiene efectos sistémicos. La aplicación ocular de este corticoide produce una acción antiprurítica y antiinflamatoria selectiva, de gran utilidad en el control de la irritación y de los síntomas de la conjuntivitis. Dexametasona penetra con facilidad en las membranas mucosas después de su aplicación tópica.

## Indicaciones:

Tratamiento de condiciones inflamatorias oculares, que respondan a corticoides, asociada a una infección ocular bacteriana o riesgo de la misma.

Indicado para estados inflamatorios de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y segmento anterior del globo

ocular, en uveitis anterior crónica y lesión de la córnea por quemaduras químicas, radiación, térmicas o penetración de cuerpos extraños.

## Posología y Administración:

Administración ocular.

Instilar 1 a 2 gotas en el ojo afectado cada 4 - 6 horas.

Durante las primeras 24 a 48 horas, la dosis se puede aumentar de 1 a 2 gotas cada 2 hora, y a medida que disminuyen los síntomas la frecuencia de administración debe ir disminuyendo.

El tratamiento no puede ser descontinuado prematuramente.

Como alternativa, aplicar 1 cm de ungüento 3 a 4 veces al día.

Se recomienda el uso de ungüento durante la noche, en conjunto con la suspensión en el día.

## Contraindicaciones:

Contraindicado en hipersensibilidad conocida a los principios activos.

No se debe administrar a pacientes portadores de queratitis epitelial por herpes simple, vaccinia, varicela y otras enfermedades virales o micóticas de la córnea y conjuntiva, o infecciones por mycobacterias u hongos.

## Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas en el uso tópico oftálmico son poco frecuentes y de baja intensidad, y son atribuibles a los principios activos por separado o a la asociación de ambos.

Las reacciones más frecuentes: hipersensibilidad ocular, elevación de la presión intraocular con posible desarrollo de glaucoma y posible daño del nervio óptico, infección secundaria. Estas reacciones ocurren en menos del 3% de los paciente tratados con esta asociación.

## Precauciones y Advertencias:

Aunque la asociación presenta un bajo índice de toxicidad, en algunos pacientes se puede producir irritación o sensibilización y en algunos casos sobrecrecimiento de bacterias no susceptibles y hongos.

El uso prolongado puede producir aumento de la presión intraocular. Los corticoides tópicos usados en combinación con un antibiótico pueden enmascarar los signos clínicos de infecciones bacterianas, virales y micóticas.

Precaución en pacientes con glaucoma y en aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o esclera. Precaución en embarazo y lactancia.

## Interacciones:

Si se administra tobramicina tópica ocular junto con aminoglicósidos sistémicos, se debe controlar la concentración total en el suero. Se debe tener precaución junto con fármacos antigalucomatosos (betaxolol, timolol, pilocarpina) y con anticolinérgicos (atropina). Al igual que con otros productos oftálmicos, se recomienda no administrar en conjunto con otros medicamentos por la misma vía.

## **Sobredosificación:**

La aplicación de altas dosis puede producir keratitis, eritema, aumento del lagrimeo y edema.

## **Almacenaje:**

Almacenar por debajo de 25°C, protegido de la luz.

# ZIVAL

Antihistamínico



## Descripción:

ZIVAL contiene levocetirizina, un antihistamínico antagonista selectivo por los receptores H1.

## Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Levocetirizina Diclorhidrato 5 mg  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

ZIVAL Comprimidos: envase de 40 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

Levocetirizina es el enantiómero activo de la mezcla racémica de cetirizina, utilizado para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne y para la urticaria crónica idiopática. La droga exhibe antagonismo selectivo por los receptores H1 de la histamina.

En los estudios in vitro, levocetirizina ha demostrado poseer una afinidad dos veces superior por los receptores H1 en comparación a cetirizina; y ser unas 10 veces más potente que el (S)-enantiómero. Las diferencias en las afinidades se han atribuido a los distintos tiempos de disociación del receptor H1, siendo levocetirizina la que ha demostrado presentar un mayor tiempo de disociación.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Los principales efectos de levocetirizina son producto de la inhibición selectiva de los receptores H1.

### PERFIL FARMACOCINÉTICO

#### Absorción:

Levocetirizina se absorbe rápidamente tras la administración oral. En los adultos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 0,9 horas después de la administración del comprimido. Los alimentos no tienen ningún efecto sobre el grado de exposición (área bajo la curva) de levocetirizina, sin embargo el Tmax se retrasa a 1,25 horas y la Cmax disminuye en un 36% después de la administración junto con una comida rica en grasas.

Tras la administración oral de una dosis de 5 mg (10 mL) de solución oral de levocetirizina, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 0,5 horas post-dosis.

Distribución:

Se une a proteínas plasmáticas en un 95%. Tras la administración oral, el volumen de distribución aparente es de aproximadamente 0,4 L/kg.

#### Metabolismo:

Menos del 14% de una dosis única de levocetirizina se metaboliza en el hígado. Las vías metabólicas identificadas incluyen la oxidación aromática, N y O-desalquilación (a través de la CYP 3A4) y la conjugación con taurina.

Al igual que cetirizina, al menos 13 metabolitos son detectados en la orina después de la administración de dosis orales de 5 mg de levocetirizina. Presenta una vida media de alrededor de 7 a 9 horas tras la administración oral.

#### Excreción:

Clearance renal de 29 mL/min, valor que se calculó después de la administración de una dosis oral única de 5mg en sujetos sanos.

La excreción del fármaco es principalmente renal, cerca del 85,4% se elimina como droga y metabolitos; y alrededor del 80% se excreta como fármaco inalterado. Levocetirizina se excreta por secreción tubular activa y por filtración glomerular. La excreción a través de las heces representa sólo el 12,9%. El clearance total es de aproximadamente 0,6 mL/min/kg.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### Pacientes pediátricos

En un estudio farmacocinético en donde se administró oralmente una dosis de 5 mg de levocetirizina a 14 niños de 6 a 11 años de edad, con un peso corporal comprendido entre los 20 y 40 kg, se observaron valores de Cmáx y área bajo la curva de alrededor de 2 veces los niveles reportados en sujetos sanos adultos. La Tmax fue de 1,2 horas, el clearance corporal total fue un 30% mayor, y el tiempo de vida media se redujo en un 24%.

#### Pacientes geriátricos

Son escasos los datos disponibles sobre la farmacocinética en pacientes geriátricos. Tras la administración de 30 mg de levocetirizina una vez al día durante 6 días en 9 sujetos entre 65-74 años de edad, el clearance total fue aproximadamente un 33% menor comparado con los datos obtenidos en adultos más jóvenes.

Se ha demostrado que la eliminación de cetirizina depende de la función renal y no de la edad. Este resultado también sería aplicable a levocetirizina, y como cetirizina y levocetirizina son excretados predominantemente en la orina, la dosis de levocetirizina debe ajustarse en conformidad con la función renal de los pacientes.

#### Género

Los resultados de estudios farmacocinéticos sobre 77 pacientes (40 hombres, 37 mujeres) fueron evaluados para determinar un potencial efecto de género sobre la farmacocinética de levocetirizina. La vida media fue ligeramente menor en las mujeres ( $7,08 \pm 1,72$  h) que en hombres ( $8,62 \pm 1,84$  h), sin embargo, el clearance corporal de las mujeres ( $0,67 \pm 0,16$  mL/min/kg) es comparable al de los hombres ( $0,59 \pm 0,12$  mL/min/kg). La misma dosis diaria y los mismos intervalos de dosificación se aplican a hombres y mujeres con función renal normal.

#### Raza

El efecto de la raza sobre la farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado. Como levocetirizina se elimina principalmente por vía renal, y como no hay diferencias interraciales importantes en el clearance de creatinina, las características farmacocinéticas de levocetirizina no deberían ser diferentes entre personas de distinta raza. Además no se han observado diferencias en la cinética de cetirizina relacionadas con la raza.

#### Deterioro de la función renal:

El área bajo la curva de levocetirizina mostró aumentos de 1.8, 3.2, 4.3, y 5.7 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, severa y con enfermedad renal terminal, respectivamente, en comparación con los niveles registrados en pacientes sanos. Los aumentos en el tiempo de vida media fueron de 1.4, 2.0, 2.9 y 4.0 veces, respectivamente.

El clearance corporal total de levocetirizina se correlacionó con el clearance de creatinina, y se redujo progresivamente según la gravedad de la insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis y los intervalos de dosificación de levocetirizina basándose en el clearance de creatinina de los pacientes con

insuficiencia renal leve, moderada o severa. En la etapa final de la enfermedad renal (CLCR <10 mL/min), levocetirizina está contraindicada.

La cantidad de levocetirizina que se logró retirar tras 4 horas de un procedimiento de hemodiálisis estándar fue <10%.

Deterioro de la función hepática:

La farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. El clearance no renal (indicativo de la contribución hepática) constituye alrededor del 28% del clearance total en sujetos adultos sanos tras la administración oral.

Como levocetirizina se excreta principalmente sin cambios por el riñón, es poco probable que la eliminación de levocetirizina se vea significativamente disminuida en pacientes con insuficiencia hepática.

## Indicaciones:

Indicado en la prevención y tratamiento de síndromes alérgicos cutáneos y de las vías aéreas, tales como, rinitis alérgica estacional y perenne; y para el tratamiento de la urticaria crónica idiopática.

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos y niños de 12 años en adelante:

La dosis recomendada de ZIVAL es de 5 mg (1 comprimido) una vez al día, por la noche.

Ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática

En adultos y niños de 12 años en adelante con:

- Insuficiencia renal leve (clearance de creatinina = 50-80 mL /min): se recomienda 2,5 mg una vez al día.
- Insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina = 30-49 mL /min): se recomienda 2,5 mg una vez cada dos días.
- Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina = 10-29 mL /min): se recomienda 2,5 mg dos veces por semana (una vez cada 3-4 días).
- Los pacientes en la etapa terminal de la enfermedad renal (clearance de creatinina menor de 10 mL/min) y pacientes sometidos a hemodiálisis, no deben recibir levocetirizina.
- No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

## Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a levocetirizina, cetirizina o a cualquier componente de la formulación. Tras la administración de levocetirizina, a este tipo de pacientes podrían producirse reacciones adversas que van desde urticaria hasta anafilaxias.

No se debe administrar levocetirizina a pacientes que se encuentre en la etapa terminal de una enfermedad renal (CLCR <10 mL/min); tampoco debe administrarse a pacientes sometidos a hemodiálisis.

Contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

## Carcinogenesis:

### Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con levocetirizina. Sin embargo, los estudios de carcinogenicidad de cetirizina son relevantes para la determinación del potencial carcinogénico de la levocetirizina.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años, en ratas, cetirizina no fue carcinogénica en dosis de hasta 20 mg/kg (aproximadamente 15 veces la dosis diaria máxima recomendada en pacientes adultos y aproximadamente 10 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones, cetirizina provocó un aumento en la incidencia de tumores benignos en el hígado de los ratones machos que recibían una dosis de 16 mg/kg (aproximadamente 6 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 4 veces el máximo recomendado al día en niños de 6 a 11 años de edad). No se observó una mayor incidencia de tumores benignos, en los animales de laboratorios a los que se les administró una dosis de 4 mg/kg (aproximadamente 2 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos, que equivale a la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). La importancia clínica de estos hallazgos durante el uso a largo plazo de levocetirizina se desconoce.

### Mutagénesis

Levocetirizina no demostró ser mutagénico en el test de Ames, y no fue clastogénico en el ensayo de linfocitos humanos, en el ensayo de linfoma de ratón, y en la prueba in vivo de micronúcleos en ratones.

### Deterioro de la fertilidad

En un estudio de fertilidad y reproducción en ratones, cetirizina no alteró la fertilidad con dosis de 64 mg/kg (aproximadamente 25 veces la dosis diaria en adultos).

## Reacciones Adversas:

### Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores

Las reacciones adversas más comunes fueron somnolencia, nasofaringitis, fatiga, sequedad bucal y faringitis; la mayor parte de los reportes fueron de intensidad leve a moderada. La reacción adversa que más comúnmente produjo la descontinuación del tratamiento fue la somnolencia (0,5%).

La tabla 1 enumera las reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos mayores de 12 años a los que se les administró dosis de 2,5 mg o 5 mg de levocetirizina

Reacción Adversa	Levocetirizina 2.5 mg (n = 421)	Levocetirizina 5 mg (n = 1070)	Placebo (n = 912)
Somnolencia	5%	6%	2%
Nasofaringitis	6%	4%	3%
Fatiga	1%	4%	2%
Sequedad bucal	3%	2%	1%
Faringitis	2%	1%	1%

Tabal N° 1: Reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos mayores de 12 años

Folleto producto original publicado por FDA

Otras reacciones adversas reportadas con una incidencia menor al 2%, pero superior al grupo placebo, en adultos y adolescentes mayores de 12 años a los que se les administró levocetirizina son: síncope (0,2%) y aumento de peso (0,5%).

### Pacientes pediátricos 6 a 12 Años de Edad

La tabla 2 enumera las reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos de 6 a 12 años a los que se les administró 5 mg de levocetirizina.

Reacción Adversa	Levocabirizina 5 mg (n = 243)	Placebo (n = 240)
Pirexia	4%	2%
Tos	3%	<1%
Somnolencia	3%	<1%
Epistaxis	2%	<1%

Tabal N°2: Reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, sujetos de 6 a 12 años

Folleto producto original publicado por FDA

Alteraciones de las pruebas de laboratorio

Elevaciones de la bilirrubina en sangre y de las transaminasas se reportaron en <1% de los pacientes durante los ensayos clínicos. Las elevaciones fueron transitorias y no llevaron a la discontinuación del tratamiento en ningún paciente.

#### Experiencia post-comercialización

Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Se han reportado reacciones adversas de hipersensibilidad y anafilaxia, edema angioneurótico, erupción cutánea, prurito, urticaria, convulsiones, agresividad, agitación, alteraciones visuales, palpitaciones, disnea, náuseas, hepatitis y mialgias.

Dado que levocabirizina es el principal componente farmacológicamente activo de la cetirizina, se deben tener en cuenta otros eventos adversos potencialmente graves descritos tras la administración de cetirizina; estos eventos adversos podrían también producirse durante el tratamiento con levocabirizina: alucinaciones, ideas suicidas, discinesia orofacial, hipotensión severa, colestasis, glomerulonefritis, y la muerte fetal.

## Precauciones y Advertencias:

Durante los ensayos clínicos se ha reportado la aparición de somnolencia, fatiga y astenia en algunos pacientes tratados con levocabirizina. Los pacientes deben ser advertidos de no participar o realizar actividades peligrosas que requieran estar en alerta mental completa o en actividades que requieran un alto grado de coordinación motora, como sería utilizar maquinaria o conducir un vehículo; después de la ingestión de levocabirizina.

El uso concurrente de levocabirizina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central debe evitarse por posibles incrementos en la depresión del SNC y la somnolencia.

Los pacientes con alteraciones de la función renal tienen mayor riesgo de experimentar reacciones adversas, se recomienda ajustar la dosis en este tipo de pacientes.

#### Uso en ancianos y/o pacientes debilitados

Los estudios clínicos de levocabirizina no incluyeron un número suficiente de pacientes por sobre los 65 años de edad, con el fin de determinar si estos responden de manera diferente a lo observado en pacientes jóvenes.

Otros informes, dentro de la experiencia clínica, no han identificado diferencias en las respuestas terapéuticas entre los pacientes ancianos y pacientes jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando con la dosis efectiva más baja posible.

#### Deterioro renal

Se sabe que levocabirizina es excretada fundamentalmente por los riñones, el riesgo de desarrollar reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes mayores son más propensos a padecer de una disfunción renal, se recomienda administrar con precaución.

#### Insuficiencia hepática

Como levocabirizina se excreta principalmente sin cambios por los riñones, es poco probable que la eliminación de levocabirizina se vea significativamente disminuida en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Información para pacientes

Los pacientes deben ser advertidos de los riesgos que implica realizar actividades peligrosas después de haber ingerido levocabirizina, especialmente aquellas actividades en donde se requiera estar en completa alerta mental, y/o un alto grado de coordinación motriz, como utilizar maquinaria o conducir un vehículo.

Los pacientes deberán evitar el uso concomitante de levocetirizina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central.

## Embarazo y Lactancia:

**Embarazo:** No hay estudios adecuados y bien controlados que hayan determinado el riesgo que corre el feto cuando se administra este medicamento durante el embarazo. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, se recomienda que la levocetirizina se utilice durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

**Lactancia:** En ratones, cetirizina ha causado retraso en la ganancia de peso por parte de las crías durante la lactancia, con dosis equivalentes aproximadamente a 40 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos. Los estudios en perros beagle, indicaron que aproximadamente el 3% de la dosis de cetirizina se excreta en la leche. Cetirizina se excreta en la leche humana. Debido a que también se espera que levocetirizina se excrete en la leche humana, el uso de este medicamento en las madres lactantes no se recomienda

## Interacciones:

Los datos in vitro indican que levocetirizina probablemente produce interacciones farmacocinéticas a través de la inhibición o inducción de las enzimas hepáticas que metabolizan algunos medicamentos.

No existen estudios in vivo de interacciones fármaco-fármaco con levocetirizina, sin embargo se han realizado estudios de interacciones con cetirizina racémica, y reacciones similares podrían esperarse para levocetirizina.

Antipirina, azitromicina, cimetidina, eritromicina, ketoconazol, teofilina y pseudoefedrina:

Estudios de interacciones farmacocinéticas realizados con cetirizina demostraron que no interactúa con antipirina, pseudoefedrina, eritromicina, azitromicina, ketoconazol. Se reportó una pequeña disminución (~ 16%) del clearance de cetirizina causado por una dosis de 400 mg de teofilina. Es posible que dosis más altas de teofilina puedan tener un mayor efecto.

Ritonavir

La administración concomitante de cetirizina racémica y ritonavir aumentó el área bajo la curva y el tiempo de vida media de cetirizina en aproximadamente un 42% y 53%, respectivamente. Junto con esto se produjo una reducción del 29% en el clearance de cetirizina; mientras que la farmacocinética de ritonavir no se vio alterada de manera significativa. Una interacción similar se podría esperar con levocetirizina. Los pacientes pueden necesitar ser monitorizados debido al posible aumento de los efectos secundarios de levocetirizina incluyendo somnolencia, fatiga, sequedad bucal o tos.

## Sobredosificación:

Se han informado casos de sobredosis tras la administración de levocetirizina. Los síntomas de sobredosificación en adultos pueden incluir somnolencia. En niños puede aparecer agitación e inquietud, seguidas de somnolencia.

La dosis máxima oral no letal de levocetirizina fue de 240 mg/kg en ratones (lo que equivale aproximadamente a 190 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 230 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad).

Tratamiento general de la sobredosis:

No se conoce ningún antídoto específico para levocetirizina. En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Levocetirizina no se elimina por diálisis.

## **Almacenaje:**

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

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

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA**

**NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.**

# ZIVAL SOLUCIÓN

## Antihistamínico



## Bibliografia:

1. Folleto LEVOCETIRIZINA, publicado por la FDA con fecha 07 de marzo de 2011
2. Folleto LEVOCETIRIZINA, publicado por el ISP con fecha agosto de 2012.
3. Drugdex evaluations Micromedex Inc. LEVOCETIRIZINA
4. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2010, Selected Revisions November 2008. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. – LEVOCETIRIZINA.

## Descripción:

ZIVAL contiene levocetirizina, un antihistamínico antagonista selectivo por los receptores H1.

## Composición:

Cada 5 mL de solución oral contiene:  
Levocetirizina Diclorhidrato 2,5 mg  
Excipientes c.s.

Cada 5 mL de solución oral FORTE contiene:  
Levocetirizina Diclorhidrato 5 mg  
Excipientes c.s.

Cada mL (24 gotas) de solución para gotas orales contiene:  
Levocetirizina Diclorhidrato 5 mg  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Zival solución oral para gotas: Frasco de 20 ml  
Zival solución oral: Frasco de 120 ml  
Zival Forte solución oral: Frasco de 120 ml

## Propiedades Farmacológicas:

Levocetirizina es el enantiómero activo de la mezcla racémica de cetirizina, utilizado para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne y para la urticaria crónica idiopática. La droga exhibe antagonismo selectivo por los receptores H1 de la histamina.

En los estudios in vitro, levocetirizina ha demostrado poseer una afinidad dos veces superior por los receptores H1 en comparación a cetirizina; y ser unas 10 veces más potente que el (S)-enantiómero. Las diferencias en las afinidades se han atribuido a los distintos tiempos de disociación del receptor H1, siendo levocetirizina la que ha

demonstrado presentar un mayor tiempo de disociación.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Los principales efectos de levocetirizina son producto de la inhibición selectiva de los receptores H1.

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

### Absorción

Levocetirizina se absorbe rápidamente tras la administración oral. En los adultos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 0,9 horas después de la administración del comprimido. Los alimentos no tienen ningún efecto sobre el grado de exposición (área bajo la curva) de levocetirizina, sin embargo el Tmax se retrasa a 1,25 horas y la Cmax disminuye en un 36% después de la administración junto con una comida rica en grasas.

Tras la administración oral de una dosis de 5 mg (10 ml) de solución oral de levocetirizina, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 0,5 horas post-dosis.

### Distribución

Se une a proteínas plasmáticas en un 95%. Tras la administración oral, el volumen de distribución aparente es de aproximadamente 0,4 L/kg.

### Metabolismo

Menos del 14% de una dosis única de levocetirizina se metaboliza en el hígado. Las vías metabólicas identificadas incluyen la oxidación aromática, N y O-desalquilación (a través de la CYP 3A4) y la conjugación con taurina.

Al igual que cetirizina, al menos 13 metabolitos son detectados en la orina después de la administración de dosis orales de 5 mg de levocetirizina. Presenta una vida media de alrededor de 7 a 9 horas tras la administración oral.

### Excreción

Clearance renal de 29 mL/min, valor que se calculó después de la administración de una dosis oral única de 5mg en sujetos sanos.

La excreción del fármaco es principalmente renal, cerca del 85,4% se elimina como droga y metabolitos; y alrededor del 80% se excreta como fármaco inalterado. Levocetirizina se excreta por secreción tubular activa y por filtración glomerular. La excreción a través de las heces representa sólo el 12,9%. El clearance total es de aproximadamente 0,6 ml/min/kg.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### Pacientes pediátricos

En un estudio de seguridad doble ciego placebo controlado se les administró levocetirizina 1,25 mg una vez al día durante 2 semanas a un total de 45 pacientes pediátricos entre 6 a 11 meses de edad. El promedio de edad de los pacientes fue de 9 meses, donde un 51% fueron caucásicos y un 31% fueron de raza negra. Las reacciones adversas que fueron reportadas en más de 1 sujeto de 6 a 11 meses de edad (por ejemplo igual o mayor al 3% de los sujetos) expuestos a levocetirizina 1,25 mg una vez al día en el estudio de seguridad placebo controlado y que fueron más comunes con levocetirizina que con placebo incluyeron diarrea y constipación las cuales fueron reportadas en 6 (13%) y 1 (4%) y 3 (7%) y 1 (4%) niños en el grupo de levocetirizina y placebo, respectivamente.

En un estudio farmacocinético en donde se administró oralmente una dosis de 5 mg de levocetirizina a 14 niños de 6 a 11 años de edad, con un peso corporal comprendido entre los 20 y 40 kg, se observaron valores de Cmáx y área bajo la curva de alrededor de 2 veces los niveles reportados en sujetos sanos adultos. La Tmax fue de 1,2 horas, el clearance corporal total fue un 30% mayor, y el tiempo de vida media se redujo en un 24%.

#### Pacientes geriátricos

Son escasos los datos disponibles sobre la farmacocinética en pacientes geriátricos. Tras la administración de 30 mg de levocetirizina una vez al día durante 6 días en 9 sujetos entre 65-74 años de edad, el clearance total fue aproximadamente un 33% menor comparado con los datos obtenidos en adultos más jóvenes.

Se ha demostrado que la eliminación de cetirizina depende de la función renal y no de la edad. Este resultado también sería aplicable a levocetirizina, y como cetirizina y levocetirizina son excretados predominantemente en la orina, la dosis de levocetirizina debe ajustarse en conformidad con la función renal de los pacientes.

#### Género

Los resultados de estudios farmacocinéticos sobre 77 pacientes (40 hombres, 37 mujeres) fueron evaluados para determinar un potencial efecto de género sobre la farmacocinética de levocetirizina. La vida media fue ligeramente menor en las mujeres ( $7,08 \pm 1,72$  h) que en hombres ( $8,62 \pm 1,84$  h), sin embargo, el clearance corporal de las mujeres ( $0,67 \pm 0,16$  ml/min/kg) es comparable al de los hombres ( $0,59 \pm 0,12$  ml/min/kg). La misma dosis diaria y los mismos intervalos de dosificación se aplican a hombres y mujeres con función renal normal.

#### Raza

El efecto de la raza sobre la farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado. Como levocetirizina se elimina principalmente por vía renal, y como no hay diferencias interraciales importantes en el clearance de creatinina, las características farmacocinéticas de levocetirizina no deberían ser diferentes entre personas de distinta raza. Además no se han observaron diferencias en la cinética de cetirizina relacionadas con la raza.

#### Deterioro de la función renal:

El área bajo la curva de levocetirizina mostró aumentos de 1.8, 3.2, 4.3, y 5.7 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, severa y con enfermedad renal terminal, respectivamente, en comparación con los niveles registrados en pacientes sanos. Los aumentos en el tiempo de vida media fueron de 1.4, 2.0, 2.9 y 4.0 veces, respectivamente.

El clearance corporal total de levocetirizina se correlacionó con el clearance de creatinina, y se redujo progresivamente según la gravedad de la insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis y los intervalos de dosificación de levocetirizina basándose en el clearance de creatinina de los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. En la etapa final de la enfermedad renal (CLCR <10 mL/min), levocetirizina está contraindicada.

La cantidad de levocetirizina que se logró retirar tras 4 horas de un procedimiento de hemodiálisis estándar fue <10%.

#### Deterioro de la función hepática:

La farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. El clearance no renal (indicativo de la contribución hepática) constituye alrededor del 28% del clearance total en sujetos adultos sanos tras la administración oral.

Como levocetirizina se excreta principalmente sin cambios por el riñón, es poco probable que la eliminación de levocetirizina se vea significativamente disminuida en pacientes con insuficiencia hepática.

## Indicaciones:

Indicado en la prevención y tratamiento de síndromes alérgicos cutáneos y de las vías aéreas, tales como, rinitis alérgica estacional y perenne; y para el tratamiento de la urticaria crónica idiopática.

## Posología y Administración:

#### Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual en niños de 6 meses a 5 años de edad:

La dosis inicial recomendada de ZIVAL es 1,25 mg (2,5 mL de solución oral ó 1,25 mL de solución oral FORTE ó 6 gotas de solución oral para gotas orales) una vez al día por la noche.

Dosis en niños de 6 a 11 años de edad

La dosis recomendada de ZIVAL es de 2,5 mg (5 ml de la solución oral ó 2,5 mL de la solución oral FORTE ó 12 gotas de la solución para gotas orales) una vez al día, por la noche.

Dosis usual adultos y niños de 12 años en adelante:

La dosis recomendada de ZIVAL es de 5 mg (10 mL de la solución oral ó 5 mL de la solución oral FORTE) una vez al día, por la noche.

Ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática

En adultos y niños de 12 años en adelante con:

- Insuficiencia renal leve (clearance de creatinina = 50-80 ml/min): se recomienda 2,5 mg una vez al día.
- Insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina = 30-50 ml/min): se recomienda 2,5 mg una vez cada dos días.
- Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina = 10-30 ml/min): se recomienda 2,5 mg dos veces por semana (una vez cada 3-4 días).
- Los pacientes en la etapa terminal de la enfermedad renal (clearance de creatinina menor de 10 mL/min) y pacientes sometidos a hemodiálisis, no deben recibir levocetirizina.
- No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con ambas insuficiencias, hepática y renal, se recomienda el ajuste de dosis.

## Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a levocetirizina, cetirizina o a cualquier componente de la formulación. Tras la administración de levocetirizina, a este tipo de pacientes podrían producirse reacciones adversas que van desde urticaria hasta anafilaxias.

No se debe administrar levocetirizina a pacientes que se encuentre en la etapa terminal de una enfermedad renal (CLCR <10 mL/min); tampoco debe administrarse a pacientes sometidos a hemodiálisis.

Contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

## Carcinogenesis:

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con levocetirizina. Sin embargo, los estudios de carcinogenicidad de cetirizina son relevantes para la determinación del potencial carcinogénico de la levocetirizina.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años, en ratas, cetirizina no fue carcinogénica en dosis de hasta 20 mg/kg (aproximadamente 15 veces la dosis diaria máxima recomendada en pacientes adultos y aproximadamente 10 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones, cetirizina provocó un aumento en la incidencia de tumores benignos en el hígado de los ratones machos que recibían una dosis de 16 mg/kg (aproximadamente 6 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 4 veces el máximo recomendado al día en niños de 6 a 11 años de edad). No se observó una mayor incidencia de tumores benignos, en los animales de laboratorios a los que se les administró una dosis de 4 mg/kg (aproximadamente 2 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos, que equivale a la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). La importancia clínica de estos hallazgos durante el uso a largo plazo de levocetirizina se desconoce.

Mutagénesis

Levocetirizina no demostró ser mutagénico en el test de Ames, y no fue clastogénico en el ensayo de linfocitos humanos, en el ensayo de linfoma de ratón, y en la prueba in vivo de micronúcleos en ratones.

Deterioro de la fertilidad

En un estudio de fertilidad y reproducción en ratones, cetirizina no alteró la fertilidad con dosis de 64 mg/kg (aproximadamente 25 veces la dosis diaria en adultos).

## Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más comunes fueron somnolencia, nasofaringitis, fatiga, sequedad bucal y faringitis; la mayor parte de los reportes fueron de intensidad leve a moderada. La reacción adversa que más comúnmente produjo la descontinuación del tratamiento fue la somnolencia (0,5%).

La tabla 1 enumera las reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos mayores de 12 años a los que se les administró dosis de 2,5 mg o 5 mg de levocetirizina

Reacción Adversa	Levocetirizina 2.5 mg (n = 421)	Levocetirizina 5 mg (n = 1070)	Placebo (n = 912)
Somnolencia	5%	6%	2%
Nasofaringitis	6%	4%	3%
Fatiga	1%	4%	2%
Sequedad bucal	3%	2%	1%
Faringitis	2%	1%	1%

Tabal N°1: Reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos mayores de 12 años

Folleto publicado por FDA

Otras reacciones adversas reportadas con una incidencia menor al 2%, pero superior al grupo placebo, en adultos y adolescentes mayores de 12 años a los que se les administró levocetirizina son: síncope (0,2%) y aumento de peso (0,5%).

Pacientes pediátricos 6 a 12 Años de Edad

La tabla 2 enumera las reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos de 6 a 12 años a los que se les administró 5 mg de levocetirizina.

Reacción Adversa	Levocetirizina 5 mg (n = 243)	Placebo (n = 240)
Pirexia	4%	2%
Tos	3%	<1%
Somnolencia	3%	<1%
Epistaxis	2%	<1%

Tabal N°2: Reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, sujetos de 6 a 12 años.

Folleto publicado por FDA

Pacientes pediátricos 1 a 5 Años de Edad

La tabla 3 enumera las reacciones adversas reportadas con una incidencia mayor o igual al 2% en sujetos de 1 a 5 años de edad a los que se les administró 1,25 mg de levocetirizina dos veces al día.

Reacción Adversa	Levocetirizina 1,25 mg (n=114)	Placebo (n = 59)
Pirexia	4%	2%
Diarrea	4%	3%
Vomitos	4%	3%
Otitis media	3%	0%

Folleto publicado por FDA

Alteraciones de las pruebas de laboratorio

Elevaciones de la bilirrubina en sangre y de las transaminasas se reportaron en <1% de los pacientes durante los ensayos clínicos. Las elevaciones fueron transitorias y no llevaron a la descontinuación del tratamiento en ningún paciente.

## Experiencia post-comercialización

Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Se han reportado reacciones adversas de hipersensibilidad y anafilaxia, angioedema, angioneurótico, erupción cutánea, prurito, urticaria, convulsiones, agresividad, agitación, parestesia, alteraciones visuales, depresión, alucinaciones, palpitaciones, taquicardia, disnea, náuseas, vómitos, hepatitis, disuria, y mialgias.

Dado que levocetirizina es el principal componente farmacológicamente activo de la cetirizina, se deben tener en cuenta otros eventos adversos potencialmente graves descritos tras la administración de cetirizina; estos eventos adversos podrían también producirse durante el tratamiento con levocetirizina: alucinaciones, ideas suicidas, discinesia orofacial, hipotensión severa, colestasis, glomerulonefritis, y la muerte fetal.

## Precauciones y Advertencias:

Durante los ensayos clínicos se ha reportado la aparición de somnolencia, fatiga y astenia en algunos pacientes tratados con levocetirizina. Los pacientes deben ser advertidos de no participar o realizar actividades peligrosas que requieran estar en alerta mental completa o en actividades que requieran un alto grado de coordinación motora, como sería utilizar maquinaria o conducir un vehículo; después de la ingestión de levocetirizina.

El uso concurrente de levocetirizina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central debe evitarse por posibles incrementos en la depresión del SNC y la somnolencia.

Los pacientes con alteraciones de la función renal tienen mayor riesgo de experimentar reacciones adversas, se recomienda ajustar la dosis en este tipo de pacientes.

### Uso en ancianos y/o pacientes debilitados

Los estudios clínicos de levocetirizina no incluyeron un número suficiente de pacientes por sobre los 65 años de edad, con el fin de determinar si estos responden de manera diferente a lo observado en pacientes jóvenes. Otros informes, dentro de la experiencia clínica, no han identificado diferencias en las respuestas terapéuticas entre los pacientes ancianos y pacientes jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando con la dosis efectiva más baja posible.

### Deterioro renal

Se sabe que levocetirizina es excretada fundamentalmente por los riñones, el riesgo de desarrollar reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes mayores son más propensos a padecer de una disfunción renal, se recomienda administrar con precaución.

### Insuficiencia hepática

Como levocetirizina se excreta principalmente sin cambios por los riñones, es poco probable que la eliminación de levocetirizina se vea significativamente disminuida en pacientes con insuficiencia hepática.

### Información para pacientes

Los pacientes deben ser advertidos de los riesgos que implica realizar actividades peligrosas después de haber ingerido levocetirizina, especialmente aquellas actividades en donde se requiera estar en completa alerta mental, y/o un alto grado de coordinación motriz, como utilizar maquinaria o conducir un vehículo.

Los pacientes deberán evitar el uso concomitante de levocetirizina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central.

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados que hayan determinado el riesgo que corre el feto cuando se administra este medicamento durante el embarazo. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, se recomienda que la levocetirizina se utilice durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

Lactancia: En ratones, cetirizina ha causado retraso en la ganancia de peso por parte de las crías durante la lactancia, con dosis equivalentes aproximadamente a 40 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos. Los estudios en perros beagle, indicaron que aproximadamente el 3% de la dosis de cetirizina se excreta en la leche. Cetirizina se excreta en la leche humana. Debido a que también se espera que levocetirizina se excrete en la leche humana, el uso de este medicamento en las madres lactantes no se recomienda.

## Interacciones:

Los datos in vitro indican que levocetirizina probablemente produce interacciones farmacocinéticas a través de la inhibición o inducción de las enzimas hepáticas que metabolizan algunos medicamentos.

No existen estudios in vivo de interacciones fármaco-fármaco con levocetirizina, sin embargo se han realizado estudios de interacciones con cetirizina racémica, y reacciones similares podrían esperarse para levocetirizina.

Antipirina, azitromicina, cimetidina, eritromicina, ketoconazol, teofilina y pseudoefedrina

Estudios de interacciones farmacocinéticas realizados con cetirizina demostraron que no interactúa con antipirina, pseudoefedrina, eritromicina, azitromicina, ketoconazol. Se reportó una pequeña disminución (~ 16%) del clearance de cetirizina causado por una dosis de 400 mg de teofilina. Es posible que dosis más altas de teofilina puedan tener un mayor efecto.

Ritonavir

La administración concomitante de cetirizina racémica y ritonavir aumentó el área bajo la curva y el tiempo de vida media de cetirizina en aproximadamente un 42% y 53%, respectivamente. Junto con esto se produjo una reducción del 29% en el clearance de cetirizina; mientras que la farmacocinética de ritonavir no se vio alterada de manera significativa. Una interacción similar se podría esperar con levocetirizina. Los pacientes pueden necesitar ser monitorizados debido al posible aumento de los efectos secundarios de levocetirizina incluyendo somnolencia, fatiga, sequedad bucal o tos.

## Sobredosificación:

Se han informado casos de sobredosis tras la administración de levocetirizina. Los síntomas de sobredosificación en adultos pueden incluir somnolencia. En niños puede aparecer agitación e inquietud, seguidas de somnolencia.

La dosis máxima oral no letal de levocetirizina fue de 240 mg/kg en ratones (lo que equivale aproximadamente a 190 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 230 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad, y aproximadamente 180 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 meses a 5 años de edad basado en mg/m<sup>2</sup>).

Tratamiento general de la sobredosis:

No se conoce ningún antídoto específico para levocetirizina. En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Levocetirizina no se elimina por diálisis.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomienda este medicamento a otra persona.