VADEMÉCUM
SAVAL

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



www.**saval**corp.com

SAVAL

Siempre junto a ti

Vademecum SAVAL

Indice de productos

ACTAN
ALERTEX
ALEXIA / ALEXIA FORTE
ALTAZINC
AMOVAL
AMOVAL 1 GRAMO
AMOVAL DUO / 400 / 800 / 1000
ANTIAX
BILASI SAVAL 10 MG
BILASI SAVAL 20 MG
BLOX
BLOX-D
BRIMOF
BRINZOF-T
BRONCATOX
CEFIRAX SAVAL
CELTIUM
CIPRODEX
CIPRODEX OTICO
CIPROVAL OFTÁLMICO
CIPROVAL ÓTICO
CLAVINEX DUO CD
CLAVINEX DUO y CLAVINEX DUO FORTE
DERMABIOTICO
DERMOSONA
DIABELINA
DIABELINA M
DIAREN
DOLOVERINA
DRONAVAL
ENALTEN
ENALTEN-D / ENALTEN-DN
EUROCOR
EUROCOR D
EUROFLOXA
EUROPRES D
EUROVIR
EUROVIR CREMA
EVOCAZ CD
FIBROTINA LIDOSE
FLEXIVAL COLÁGENO HIDROLIZADO
FUNGIUM CREMA
GESIX
HEMOVAL
KEVAL
KI-CAB
LATOF
LATOF-T
LEOVAL
LEOVAL SOLUCION
LUDIUM 20 MG
LUDIUM 5 MG
MIGRAX
MOXAVAL
MOXOF
MOXOF D
MUXELIX
MUXOL
MUXOLINA
NEURUM CÁPSULAS
NEURUM COMPRIMIDOS
NICODROPS
NICOTEARS
NICOTEARS GEL
NIRVAN
NOVOTEARS
OBEXOL
OFTABIÓTICO
OFTABIÓTICO UNGÜENTO
OFTAFILM
OFTAFILM SP
OFTAGEN
OFTAGEN COMPUESTO
OFTALER FORTE
OFTALIRIO
OFTASONA-N
OFTIC
OFTOL / OFTOL FORTE
OFTOL PLUS
OLOF
OTICUM
PERTIUM
PRUVAL
REALTA
RINOVAL
RIVOXA 10 mg
RIVOXA 15 mg y 20 mg
RUX
TELLMI
TELLMI D
TIOF
TIOF MAX
TIOF PLUS
TRAVOF SP
TRAVOF T SP
TREX / TREX FORTE
TRIM 300
TRIOVAL
TRIOVAL DÍA y NOCHE
TRIOVAL-NF
UNDERAN
VALAXAM
VALAXAM D
VERTIFIN
VERTIUM
XOLOF-D
ZAFIN
ZIVAL
ZIVAL SOLUCIÓN

ACTAN

Antidepresivo



Bibliografia:

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

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

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

Descripcion:

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

Composición:

Cada cápsula contiene:
Fluoxetina clorhidrato 20 mg.
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Actan: Estuches con 30 y 60 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

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

Fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, y esto probablemente responde a su mecanismo de acción. Fluoxetina no tiene prácticamente afinidad por otros receptores tales como 1-, 2-, y -adrenérgicos; serotoninergicos; dopaminérgicos; histaminérgicos 1; muscarínicos; y receptores GABA.
Episodios depresivos mayores:
Los ensayos clínicos en pacientes con episodios depresivos mayores se han llevado a cabo frente a placebo y a un comparador activo. Fluoxetina ha demostrado ser significativamente más efectivo que placebo, empleando como medida la escala de Hamiltom para la depresión (HAM-D). En estos estudios, fluoxetina tuvo una tasa de respuesta y remisión significativamente superior (determinado por una disminución del 50% en la escala de HAM-D), comparado con placebo.

Dosis Respuesta:
En los estudios a dosis fija en pacientes con depresión mayor, se obtiene una curva dosis respuesta plana, lo cual no sugiere ventajas a la hora de utilizar dosis mayores que las recomendadas en términos de eficacia. Sin

embargo, en la práctica clínica se ha visto que un aumento de la dosis puede ser beneficioso en algunos pacientes.

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

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

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

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

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

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

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

Metabolismo o Biotransformación
Fluoxetina tiene un perfil farmacocinético no lineal con efecto hepático de primer paso. La concentración plasmática máxima generalmente se alcanza de las 6 a las 8 horas después de la administración. Fluoxetina se metaboliza ampliamente por la enzima polimórfica CYP2D6. Fluoxetina se metaboliza fundamentalmente por el hígado a su metabolito activo, norfluoxetina (demetilfluoxetina) mediante desmetilación.

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

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

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

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

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

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

Indicaciones:

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

Posología y Administración:

Para administración oral.

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

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

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

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

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

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

Niños a partir de los 8 años y adolescentes (episodios depresivos de moderados a graves): El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un especialista. La dosis inicial es de 10 mg/día. Los ajustes de dosis deberán realizarse cuidadosamente y de forma individualizada, con el fin de mantener al paciente con la menor dosis efectiva.
Después de una o dos semanas se puede incrementar la dosis hasta en 20 mg /día. La experiencia en ensayos clínicos con dosis diarias mayores de 20 mg es mínima. Solamente hay datos limitados de tratamientos que hayan durado más allá de las nueve semanas.

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

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

Ancianos: Se recomienda precaución al incrementar la posología. La dosis diaria generalmente no debe exceder de 40 mg
Se debe considerar una dosis menor o menos frecuente (p.ej. 20 mg cada dos días) en pacientes con alteración hepática o en pacientes en los cuales la medicación concomitante pueda interactuar potencialmente con fluoxetina.

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a fluoxetina o a cualquiera de sus excipientes.

Inhibidores de la Monoaminooxidasa: Se han comunicado reacciones adversas graves y a veces fatales en pacientes en tratamiento con ISRS en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), y en pacientes que han suspendido recientemente el tratamiento con un ISRS y lo han comenzado con un IMAO. El tratamiento con fluoxetina sólo debe comenzar 2 semanas después de la interrupción de un tratamiento con un IMAO irreversible y el día después de la interrupción de un tratamiento con un IMAO-A reversible.
Algunos casos presentaron características semejantes al síndrome serotoninérgico (el cual puede asemejarse y ser diagnosticado como síndrome neuroléptico maligno). Ciproheptadina o dantroleno pueden beneficiar a los pacientes que experimenten estas reacciones. Los síntomas de una interacción de un medicamento con un IMAO incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que puede evolucionar hasta delirium o coma.
Por lo tanto, fluoxetina está contraindicada en combinación con un IMAO. Asimismo, deben transcurrir al menos 5 semanas desde la interrupción del tratamiento con fluoxetina antes de iniciar un tratamiento con un IMAO. Si fluoxetina se ha prescrito como tratamiento crónico y/o a una dosis más alta, se debe considerar un intervalo mayor.
No se recomienda la combinación de fluoxetina con un IMAO reversible (p. ej. Moclobemida). El tratamiento con fluoxetina se puede iniciar el día después de la interrupción del tratamiento con un IMAO reversible.

Carcinogenesis:

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

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

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

Reacciones Adversas:

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

Al igual que con otros ISRS se han observado las siguientes reacciones adversas:

Reacciones generalizadas: Hipersensibilidad (p.ej. prurito, erupción cutánea, urticaria, reacción anafilactoide, vasculitis, reacción del tipo enfermedad del suero, angioedema), escalofríos, síndrome serotoninérgico, fotosensibilidad, muy raramente necrolísis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

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

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

Aparato urogenital: Retención urinaria, polaquiuria.

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: hemorragia posparto*; frecuencia no conocida
* Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Fracturas óseas.
Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 años de edad o mayores, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Precauciones y Advertencias:

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años:
Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron observados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Fluoxetina sólo se deberá utilizar en niños y adolescentes de 8 a 18 años para el tratamiento de episodios depresivos de moderados a graves y no deberá ser usado en otras indicaciones en este grupo de edad. No obstante, si se adoptase la decisión de efectuar el tratamiento, en base a la necesidad clínica, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, no existen datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación al crecimiento, la maduración sexual y el desarrollo cognitivo, emocional y conductual.
En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses) que involucraron 4400 pacientes niños con depresión mayor, desorden obsesivo compulsivo, u otras alteración psíquicas, placebo controlados, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores específicos de la recaptura de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observo un incremento del doble en el riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus un 2%).
Antes de empezar la terapia con algún antidepresivo se debe investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.
Todos los pacientes pediátricos tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser estrechamente vigilados, especialmente al inicio de la terapia o al realizar ajustes de dosis, debido a que pueden experimentar empeoramiento del cuadro clínico, cambios en la conducta y surgimientos de ideas suicidas, se debe controlar al paciente todas las semanas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, luego semana por medio durante las siguiente 4 semanas y posteriormente a las 12 semanas de tratamiento o cuando sea clínicamente necesario. Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen posológico o incluso discontinuar la medicación si el paciente presenta un empeoramiento en su condición o en quienes la ideación suicida es severa, abrupta en aparición o no fue parte de los síntomas iniciales.
Se debe instruir a los familiares o quienes estén a cargo de los pacientes de reportar inmediatamente al medico tratante si el paciente desarrolla en forma abrupta o severa los siguientes síntomas: agitación irritabilidad, ansiedad, ataques de pánico, insomnio, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía, o manía, así como el surgimiento de ideas suicidas.

En un ensayo clínico de 19 semanas de duración Se observó una disminución en la ganancia de altura y peso en niños y adolescentes tratados con fluoxetina. No se ha establecido si hay efecto en alcanzar la talla normal adulta. No se puede descartar la posibilidad de un retraso en la pubertad. Deberá por lo tanto hacerse un seguimiento del crecimiento y del desarrollo puberal durante y después del tratamiento con fluoxetina.
Si cualquiera de ellos está disminuido se deberá considerar el consultar a un pediatra.
En ensayos clínicos pediátricos se notificaron con frecuencia manía e hipomanía. Por lo tanto se recomienda hacer un seguimiento regular sobre la aparición de manía/hipomanía. Se debe discontinuar el tratamiento con fluoxetina si el paciente entra en una fase maníaca. Es importante que el médico prescriptor discuta cuidadosamente con el niño/joven y/o sus padres los riesgos y beneficios del tratamiento.

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

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

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

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

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

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

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

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

Otras alteraciones psiquiátricas para las que se prescribe fluoxetina pueden también asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas al trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones consideradas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor deben por tanto considerarse cuando se esté tratando a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio y aquéllos que presenten un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, con lo cual debe hacerse un cuidadoso seguimiento durante el tratamiento. Un meta análisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados

con placebo en pacientes menores de 25 años.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo del síndrome serotoninérgico o acontecimientos del tipo síndrome neuroléptico maligno asociados al tratamiento con fluoxetina, particularmente cuando se administran en asociación con otros medicamentos serotoninérgicos (entre otros L-triptófano) y/o neurolépticos. Dado que estos síndromes pueden dar lugar a situaciones que potencialmente amenazan la vida, se debe interrumpir el tratamiento con fluoxetina si aparecen estas reacciones (caracterizadas por grupos de síntomas como

hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluye confusión, irritabilidad y agitación extrema evolucionando hasta delirium y coma.) y se debe iniciar un tratamiento sintomático de sostén.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.

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

Inhibidores de la Monoaminooxidasa: (ver Contraindicaciones).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prolongación del intervalo QT: No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos entre fluoxetina y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT.
Un efecto aditivo de fluoxetina y estos medicamentos no puede ser excluido. Por tanto, se debe utilizar con precaución la administración conjunta de fluoxetina con medicamentos que prolongan el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clase IA y II, antipsicóticos (por ejemplo, derivados de fenotiazina, pimozida, haloperidol),

antidepresivos tricíclicos, algunos agentes antimicrobianos (por ejemplo espacfloxacino, moxifloxacino, eritromicina intravenosa, pentamidina), tratamiento contra la malaria en particular halofantrina, algunos antihistamínicos (astemizol, mizolastina).

Advertencia de excipientes
ACTAN® Cápsulas 20 mg: contiene tartrazina y colorante Rojo FD&C N°40: puede provocar reacciones de tipo alérgico. ACTAN® Cápsulas 20 mg: contiene lactosa: Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

Embarazo y Lactancia:

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

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

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

Interacciones:

Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.

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

Inhibidores de la Monoaminooxidasa:
Combinaciones contraindicadas: IMAO, existe riesgo de síndrome serotoninérgico. Se recomienda seguimiento clínico si se llega a administrar fluoxetina con algún IMAO.

Unión a proteínas: Debido a que la fluoxetina se une firmemente a las proteínas plasmáticas, la administración de

fluoxetina a un paciente que esté tomando otro medicamento que también se une fuertemente a las proteínas (por ejemplo: warfarina, digitoxina) puede causar un cambio en las concentraciones plasmáticas de cualquiera de ellos.

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

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

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

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

La fluoxetina también inhibe las isoenzimas CYP3A, CYP2C9 y la CYP2C19 por lo tanto deberían considerarse posibles interacciones con medicamentos que son metabolizados por estas isoenzimas como por ejemplo nifedipino (CYP3A), diclofenaco (CYP2C9) y omeprazol (CYP2C19).

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

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

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

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

Antidepresivos tricíclicos (ATCs): Las concentraciones plasmáticas de algunos ATCs (imipramina, desipramina) y/o sus metabolitos activos pueden incrementarse de 2 a 10 veces cuando son usados con o dentro de las 3 ó más semanas después de la descontinuación de la fluoxetina; si estos medicamentos han de administrarse concurrentemente o si la terapia con ATCs ha de iniciarse poco después de la descontinuación de la fluoxetina, las dosis iníciales de ATCs deben reducirse y las concentraciones plasmáticas de ATC deben ser monitoreadas.

Depuración de Diazepam. En algunos pacientes la vida media del diazepam administrado en forma concomitante puede hallarse prolongada.

Medicamentos con acción a nivel del Sistema Nervioso Central: El riesgo de usar fluoxetina en combinación con otros medicamentos activos a nivel del SNC no ha sido sistemáticamente evaluado. No obstante, se recomienda tener cuidado al administrar fluoxetina en forma concomitante con dichos medicamentos. En la evaluación de casos individuales, se recomienda usar dosis iniciales menores del medicamento concomitante, usar esquemas conservadores de titulación y monitoreo de la condición clínica.

Ciproheptadina: La Ciproheptadina puede revertir los efectos terapéuticos de la fluoxetina.

Drogas metabolizadas por la isoenzima CYP3A4: Estudios indican que la magnitud de la inhibición de la actividad de la CYP3A4 por la fluoxetina no parece ser de significancia clínica.

Drogas que interfieren con la hemostasis (AINES, Aspirina, Warfarina, etc): La liberación de la Serotonina por las plaquetas juega un papel importante en la hemostasis. Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el uso de drogas psicotrópicas que interfieren en la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. Dichos estudios también han demostrado que el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINES) o Aspirina potencian el riesgo de sangrado (ver Precauciones).

Discontinuación del Tratamiento: Ha habido reportes de eventos adversos ocurridos luego de la discontinuación, particularmente abrupta, del tratamiento con inhibidores de la recaptación de Serotonina y Nor-epinefrina. Dichos eventos adversos incluyen: humor disfórico, irritabilidad, agitación, vértigo, disturbios sensoriales (por ejemplo parestesias tales como sensaciones de schock eléctrico) ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargia, labilidad emocional, insomnio e hipomanía. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una suspensión abrupta cuando sea posible.

Un estudio, que comparó los resultados de los embarazos entre mujeres que tomaron fluoxetina solo durante el primer y segundo trimestre del embarazo y aquellas que tomaron fluoxetina durante el tercer trimestre del mismo, encontró un aumento del riesgo de tener un parto prematuro o una pobre adaptación del neonato -incluyendo dificultades respiratorias, cianosis y nerviosismo- en aquellos neonatos que habían estado expuestos durante el tercer trimestre del embarazo.

Sobredosificación:

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

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

Almacenaje:

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

ALERTEX

Vasodilatador / Activante cerebral



Descripcion:

ALERTEX contiene modafinilo, un estimulante del sistema nervioso central

Composición:

Cada comprimido de ALERTEX 100 contiene:
Modafinilo 100 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido de ALERTEX 200 contiene:
Modafinilo 200 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Alertex 100 mg: Envase con 30 comprimidos
Alertex 200 mg: Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Modafinilo es un estimulante del sistema nervioso que promueve el estado de vigilia tras la administración oral. Estructuralmente, sólo tiene un parecido lejano a la dextroanfetamina.

Además de la promoción de la vigilia; estudios con animales, han demostrado que modafinilo también puede inducir hipermovilidad junto con reducir la pérdida del reflejo inducido por los barbitúricos. El estado de vigilia inducido por modafinilo puede ser atenuado por antagonistas de los receptores 1 adrenérgicos, como prazosina, sin embargo modafinilo es inactivo en otros ensayos in vitro, donde se sabe que existe una respuesta a los agonistas -adrenérgicos. Modafinilo no posee actividad agonista directa o indirecta sobre los receptores de dopamina. Sin embargo, in vitro, modafinilo se une al transportador de dopamina e inhibe la recaptación de dopamina. Esta actividad se ha asociado *in vivo* con un aumento de los niveles de dopamina extracelular en algunas regiones del cerebro en animales. Sin embargo, los efectos de modafinilo en la promoción de la vigilia, a diferencia de anfetamina, no fue antagonizada por la acción de haloperidol, un antagonista de los receptores de dopamina, en ratas. Además, la alfa-metil-p-tirosina, un inhibidor de la síntesis de dopamina, bloquea la acción de la anfetamina, pero no bloquea la actividad locomotora inducida por modafinilo.

Además modafinilo produce efectos psicoactivos, como euforia, alteraciones en el estado de ánimo, percepción, pensamiento y sentimientos; efectos típicos de los estimulantes del SNC en los humanos. El modafinilo tiene propiedades de refuerzo, como lo ha evidenciado, por su auto-administración realizada por monos entrenados previamente para autoadministrarse cocaína.

Los enantiómeros ópticos del modafinilo tienen acciones farmacológicas similares en animales. Dos metabolitos principales de modafinilo son: el ácido de modafinilo y modafinilo sulfona, que no parecen contribuir a las propiedades de modafinilo de activar el SNC.

MECANISMO DE ACCION

El mecanismo exacto a través del cual modafinilo promueve la vigilia es desconocido.

Modafinilo promueve acciones de vigilia de manera similar a los agentes simpaticomiméticos, como la anfetamina y el metilfenidato, aunque su perfil farmacológico no es idéntico al de las aminas simpaticomiméticas.

Modafinilo posee una débil o insignificante interacción con los receptores de noradrenalina, serotonina, dopamina, GABA, adenosina, histamina-3, melatonina, y benzodiazepinas. Modafinilo no inhibe la actividad de la MAO-B o la fosfodiesterasas II-V.

FARMACOCINÉTICA

Absorción
La absorción de modafinilo es rápida, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 2 o 4 horas post-administración. En general los alimentos no tienen efecto sobre la biodisponibilidad de modafinilo, sin embargo, su absorción (tmax) puede ser retrasada por aproximadamente una hora si se administra junto con alimentos.

Distribución
Modafinilo se distribuye bien en los tejidos del cuerpo, posee un volumen de distribución aparente de 0,9 L / kg. Estudios in vitro con plasma humano; muestran que modafinilo está moderadamente unido a proteínas plasmáticas (~ 60%, principalmente a la albúmina).

Metabolismo
La principal vía de eliminación es el metabolismo (~ 90%), principalmente hepático, con la consiguiente eliminación renal de los metabolitos.

El metabolismo se produce a través de desamidación hidrolítica, S-oxidación, hidroxilación del anillo aromático y la conjugación del metabolito formando el glucurónido.

Estudios in vitro, han demostrado que modafinilo puede inhibir el P450 IIC19, y ligeramente induce las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, y CYP3A4; así como suprimir la actividad de la CYP2C9. Modafinilo puede inducir su propio metabolismo en dosis iguales o superiores a 400 mg / día.

El ácido de modafinilo es el principal metabolito, el cual se excreta en la orina con al menos otros seis metabolitos presentes en concentraciones más bajas. Sólo el ácido de modafinilo y la sulfona llegan a ser apreciables,

Excreción
Menos del 10% de la dosis administrada se excreta como droga inalterada por la orina, el ácido de modafinilo es la forma más frecuente de excreción de la droga en la orina (entre un 40% a 60% de la dosis administrada). La eliminación renal disminuye a medida que se incrementa la dosis, a una dosis de 50 mg, 80% se elimina por vía renal, y de 400 mg, 40% se elimina a través de esta vía; la alcalinización de la orina afecta la eliminación de modafinilo. Sólo un 1% de la dosis se elimina por las heces.

Poblaciones Especiales

Efecto de Género: La farmacocinética de modafinilo no se ve~~n~~ afectada por el género.

Efecto de la edad: Una ligera disminución (~ 20%) en el clearance oral (CL / F) de modafinilo se observó en sujetos con una edad media de 63 años (rango 53 a 72 años), pero el cambio no se consideró clínicamente significativo. Pacientes con dosis múltiples (300 mg / día) con una edad promedio de 82 años (rango de 67 a 87 años), los niveles medios de modafinilo en el plasma fueron aproximadamente dos veces mayores que los obtenidos en sujetos jóvenes. Debido a las potenciales interacciones de modafinilo con múltiples medicamentos que son administrados normalmente a los pacientes geriátricos, la diferencia aparente en la farmacocinética de modafinilo no puede atribuirse únicamente a los efectos del envejecimiento. Sin embargo, los resultados sugieren que el clearance de modafinilo puede estar reducido en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina ≤ 20 mL/ min) no se ve afectada significativamente en la farmacocinética de modafinilo, pero si la exposición al metabolito inactivo el cual se incrementa en 9 veces.

Insuficiencia hepática: La farmacocinética y el metabolismo fueron objeto de estudio en pacientes con cirrosis hepática. En estos pacientes, el aclaramiento oral de modafinilo se redujo en un 60% y la concentración al estado de equilibrio se duplicó en comparación con pacientes sanos. La dosis de modafinilo debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Indicaciones:

Modafinilo está indicado para mejorar el estado de alerta en pacientes con excesiva somnolencia diurna, asociada con narcolepsia.

USOS:

Modafinilo se indica para mejorar la vigilia en pacientes con sueño excesivo asociado con:

- Narcolepsia: desorden del SNC caracterizado por somnolencia, acompañado a menudo por ataques repentinos de debilidad (cataplexia), y alteración del sueño nocturno. Ocasionalmente alucinaciones hipnagógicas (estado donde la persona está entre dormido y despierto) y/o parálisis soñolienta antes de caer dormido o despertar. El desorden involucra desregulación de la vigilia y el sueño.

- Síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño. (OSAHS)

- Trastornos de sueños asociados con el trabajo (turnos) (SWSD)

Posología y Administración:

Dosis: Según prescripción médica.
Vía: Oral
Dosis usual:

Modafinilo usualmente es administrado oralmente una vez al día en la mañana. La droga puede ser administrada en dos dosis divididas en la mañana y en la noche.

Aunque la administración con alimento puede retrasar la absorción gastrointestinal de Modafinilo por aproximadamente 30 minutos, los alimentos no afectan la extensión de la absorción y la droga puede ser administrada sin considerar los alimentos.

La dosis usual recomendada de Modafinilo para mejorar la vigilia en adultos y niños mayores de 16 años, que presentan excesiva somnolencia diurna asociada a narcolepsia es de 200 mg al día.

Aunque la dosis de 400 mg al día también es tolerada, no hay evidencias consistentes que indiquen que esta dosis provee beneficios clínicos adicionales más allá de los que provee la dosis de 200 mg al día.

El daño hepático puede provocar disminución del clearance de Modafinilo. EL clearance de Modafinilo fue disminuido hasta en 60% y la concentración del estado estacionario fue el doble en pacientes con daño hepático severo y cirrosis. Sin embargo la dosis de Modafinilo se puede reducir a 100 mg al día.

No existe información suficiente sobre la inocuidad del fármaco en pacientes con deterioro renal severo. En algunos pacientes (clearance de creatinina 16,6 mL/min) una dosis única de 200 mg de Modafinilo no produce mayor exposición a modafinilo como droga intacta, pero resulta mayor exposición al metabolito ácido pero es inactivo y parece no contribuir con los efectos estimulantes del SNC.

Debido a que la eliminación de Modafinilo y sus metabolitos puede estar reducida con la edad, se debe

considerar utilizar dosis más bajas que la dosis usualmente recomendada en los pacientes ancianos. En suma, se debe considerar la posibilidad que el paciente geriátrico pueda disminuir su función renal y/o hepática.

Contraindicaciones:

Modafinilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al modafinilo, armodafinilo o a cualquiera de los ingredientes de la fórmula.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis:
No hubo evidencia de tumores asociados con la administración de modafinilo.

Mutagénesis:
Modafinilo no mostró evidencia de potencial mutagénico o clastogénico producto de la administración de modafinilo.

Deterioro de la fertilidad:
No se observaron efectos sobre la fertilidad.

Cambios en los ensayos de laboratorio:
Se ha asociado la administración de modafinilo con un incremento de las enzimas hepáticas gamma glutamiltransferasa (GGT) y la fosfatasa alcalina (AP).

Reacciones Adversas:

Los eventos adversos más comúnmente observados (≥ 5%) asociados con el uso de modafinilo fueron cefalea, náuseas, nerviosismo, rinitis, diarrea, ansiedad, insomnio, palpitaciones, mareos y dispepsia.

Las razones más frecuentes para la interrupción del tratamiento con modafinilo fueron cefalea (2%), náuseas, ansiedad, mareos, insomnio, dolor de pecho y nerviosismo (cada uno de <1%).

Otros eventos adversos en donde la incidencia es igual o menor al 5%, son: síntomas parecidos a un resfrió, dolor de pecho, rigidez del cuello, escalofríos, hipertensión, taquicardia, palpitaciones, vasodilatación, sequedad de la boca, salivación excesiva, perdida del apetito, anorexia, constipación, flatulencia, ulceración bucal, sed, eosinofília, edema, depresión, parestesia, somnolencia, hipertonía, discinesia, hipercinesia, agitación, confusión, tremor, vertigo, faringitis, epistaxis, asma, sudoración, herpes, ambliopía, visión anormal, alteración del gusto, hematuria, piuria, rash, síndrome de Stevens-Johnson, agranulocitosis.

Potencial abuso y dependencia
Además de su efecto promotor de la vigilia y el aumento de la actividad locomotora en animales, en los seres humanos, modafinilo produce efectos psicoactivos, euforia, alteraciones en el estado de ánimo, la percepción, el pensamiento y los sentimientos, efectos típicos de otros estimulantes del SNC.

Los médicos deben seguir a los pacientes de cerca, especialmente aquellos con un historial de abuso de drogas y / o estimulantes (por ejemplo, el metilfenidato, anfetaminas o cocaína). Los pacientes deben ser observados para detectar signos de abuso o uso indebido (por ejemplo, de incremento de la dosis de drogas o un comportamiento de búsqueda).

Retiro del medicamento
No fueron observados síntomas específicos de la retirada del medicamento, aunque la somnolencia en los pacientes con narcolepsia regresó.

Precauciones y Advertencias:

Modafinilo sólo debe utilizarse en pacientes que han tenido una evaluación completa de su somnolencia excesiva y un diagnóstico de narcolepsia. Dicha evaluación consiste generalmente de una historia, un examen físico completo y puede ser complementado con pruebas de laboratorio. Algunos pacientes pueden tener más de un trastorno del sueño que contribuya a su excesiva somnolencia.

Aunque modafinilo no ha demostrado producir un deterioro funcional, cualquier droga que afecta~~n~~ a la SNC puede alterar el juicio, el pensamiento o habilidades motoras. Los pacientes deben ser prevenidos sobre la conducción de automóviles o de otra maquinaria peligrosa.

Erupción cutánea grave, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, Erupción cutánea que requiere hospitalización y la interrupción del tratamiento se ha reportado en adultos y niños, en asociación con el uso de modafinilo. También se han reportado reacciones anafilácticas, angioedema y reacción de hipersensibilidad multiorgánica tras la terapia con modafinilo.

Modafinilo no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos bajo ninguna indicación.

La seguridad y eficacia en personas mayores de 65 años de edad no ha sido establecida. La experiencia en un número limitado de pacientes que eran mayores de 65 años de edad muestra una incidencia de efectos adversos similar a pacientes de otros grupos etarios.

En pacientes ancianos, la eliminación de modafinilo y sus metabolitos pueden reducirse como consecuencia del envejecimiento. Por lo tanto, se debe considerar el uso de dosis más bajas en esta población.

Los pacientes con niveles anormales de sueño que toman modafinilo deben ser advertidos de que su nivel de vigilia puede no regresar a la normalidad. Los pacientes con exceso de sueño, incluidos los que tomaron modafinilo, deben ser reevaluados con frecuencia por su grado de somnolencia y, si el caso lo amerita, evitar conducir o realizar cualquier otra actividad potencialmente peligrosa.

Eventos adversos psiquiátricos han sido reportados en pacientes tratados con modafinilo, los que han incluido manía, delirios, alucinaciones e ideación suicida, provocando algunos casos de hospitalización. Muchos, pero no todos, de los pacientes que experimentaron estos eventos psiquiátricos, tenían una historia psiquiátrica previa.

La eficacia de los anticonceptivos orales puede verse reducida cuando se utilizan en forma concomitante con modafinilo, incluso durante el mes después de la interrupción del tratamiento. Se recomienda utilizar concomitantemente métodos alternativos a los anticonceptivos orales para los pacientes tratados con modafinilo y durante un mes después de la interrupción de modafinilo.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, con o sin cirrosis, el aclaramiento del fármaco puede verse reducido, debería reducirse la dosis de modafinilo en este tipo de pacientes.

Los pacientes con historial de hipertrofia ventricular izquierda, poseen un mayor riesgo de eventos cardíacos adversos. Precaución en pacientes con prolapso de la válvula mitral, ya que con el uso de estimulantes del SNC, aumenta el riesgo de eventos cardíacos adversos (dolor de pecho, palpitaciones, arritmia, disnea, transitorio cambio de la onda T en el ECG).

El modafinilo no ha sido evaluado en pacientes con una historia reciente de infarto de miocardio o angina inestable, en este tipo de pacientes se recomienda administrar con precaución.

Debe administrarse con precaución a pacientes en tratamiento con ciclosporinas ya que los niveles sanguíneos de estas últimas pueden verse reducidos cuando se administra concomitantemente de modafinilo. Se debe monitorizar las concentraciones plasmáticas de ciclosporinas y realizar el ajuste de la dosis cuando sea necesario.

No hay información adecuada para determinar la seguridad y la eficacia de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos u otro). Este medicamento puede ser administrado sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Lactancia: Las pruebas disponibles son insuficientes para determinar el riesgo infantil cuando se utiliza durante la lactancia. Se deben sopesar los beneficios potenciales del tratamiento farmacológico contra los riesgos antes de recetar este medicamento durante la lactancia. No se sabe si modafinilo se excreta en la leche humana materna y se desconocen los potenciales efectos adversos en el lactante producto de la exposición a la droga, se debe tener precaución con su uso en mujeres que den de amamantar.

Interacciones:

Interacciones con medicamentos que estimulan el SNC.

Triazolam – Cuando se administra junto con modafinilo la concentración máxima y el área bajo la curva de triazolam se redujo en un 42% y 59%, respectivamente, la vida media de eliminación se redujo en aproximadamente una hora después de el tratamiento con modafinilo.

Inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) - Los estudios de interacción con inhibidores de la monoamino oxidasa no se han realizado. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administran concomitante los Inhibidores de la MAO y modafinilo.

Anticonceptivos orales – La administración de modafinilo a mujeres en terapia con anticonceptivos orales puede disminuir la eficacia del tratamiento.

Ciclosporina – la concomitancia de modafinilo con ciclosporinas puede disminuir los niveles de ciclosporina en sangre cerca de un 50%, aumentando el metabolismo de ciclosporina.

Posibles interacciones con medicamentos que inhiban, induzcan o se metabolizan por el citocromo P-450 - En estudios in vitro usando cultivos primarios de hepatocitos humanos, mostraron que modafinilo induce ligeramente a CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. Aunque los resultados de la inducción basada en experimentos in vitro no son necesariamente predictivos de la respuesta in vivo, se debe administrar modafinilo con precaución cuando se administra con fármacos que dependen de estas tres enzimas para su eliminación. Concretamente, se podrían alterar los niveles en sangre de ciclosporinas.

La exposición de los hepatocitos humanos in vitro, a modafinilo produjo una aparente supresión de la actividad de CYP2C9 que sugiere que hay una potencial interacción metabólica entre el modafinilo y los sustratos de esta enzima, por ejemplo (warfarina y fenitoína).

En estudios in vitro mostraron que el modafinilo inhibe reversiblemente CYP2C19. CYP2C19 también es inhibido de forma reversible, con una potencia similar, por un metabolito circulante de modafinilo. Los medicamentos que en gran parte se elimina por CYP2C19, son diazepam, propranolol, fenitoína, clopidogrel, tolvaptan cuya concomitancia puede prolongar el tiempo de vida media de estas drogas.

CYP2C19 también proporciona una vía accesoria para el metabolismo de ciertos antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, la clomipramina y desipramina), que son principalmente metabolizados por el CYP2D6. En los pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos y poseen deficiencia de CYP2D6 (es decir, aquellos que son metabolizadores pobres de debrisoquina; 7-10% de la población caucásica, similar o inferior en otros las poblaciones), el metabolismo por CYP2C19 pueden aumentar considerablemente. Modafinilo puede causar elevación de los niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos en este subgrupo de pacientes.

Además, debido a la participación parcial del CYP3A4 en la eliminación metabólica de modafinilo, La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina), o inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol) puede alterar los niveles plasmáticos de modafinilo.

Sobredosificación:

Las manifestaciones de estas sobredosis incluyen excitación o agitación, insomnio, y leve o moderadas elevaciones en los parámetros hemodinámicos. Otros efectos observados con dosis altas de modafinilo durante los estudios clínicos incluyen ansiedad, irritabilidad, agresividad, confusión, nerviosismo, temblor, palpitaciones, trastornos del sueño, náuseas, diarrea y disminución del tiempo de protrombina.

Tratamiento:
No hay antídoto específico a los efectos tóxicos de la sobredosis de modafinilo. Tal sobredosis se debe manejar con la instauración de todas las medidas de apoyo, incluyendo el monitoreo cardiovascular. Si no hay contraindicaciones, puede ser considerada la inducción a emesis o lavado gástrico.

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.

ALEXIA / ALEXIA FORTE

Antihistamínico



Descripcion:

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

Composición:

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

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

Presentaciones:

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

Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

MECANISMO DE ACCIÓN

Fexofenadina, es un antihistamínico con actividad selectiva por el receptor H1. Ambos enantiómeros de fexofenadina muestran efectos antihistamínicos aproximadamente equipotentes. Los estudios de distribución en ratas indicaron que fexofenadina no cruza la barrera hematoencefálica.

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales

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

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

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

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

La administración de una dosis de 15 mg de fexofenadina a pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad y una dosis de 30 mg en sujetos pediátricos de 2 a 11 años de edad produjeron exposiciones comparables a las

observadas con la dosis de 60 mg administrada en adultos.

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

Indicaciones:

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

Posología y Administración:

Vía : Oral
Dosificación adultos:

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

Contraindicaciones:

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

Carcinogenesis:

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

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

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

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

Reacciones Adversas:

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

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

(*) Sólo en adultos.

Precauciones y Advertencias:

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

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

Embarazo y Lactancia:

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

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

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

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

Interacciones:

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

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

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

Sobredosificación:

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

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

Almacenaje:

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

ALTAZINC

Suplemento de Zinc



Bibliografia:

1. Drugdex evaluations monographs, Micromedex, ZINC, septiembre de 2009.
2. Medline Plus, enciclopedia médica: Zinc en la dieta.
3. www.medilegis.com/bancoconocimiento/T/Tribunamedicav102n1/Pediatria.htm
4. Rev. Chil. Pediatr., 77 (4); 395-398, 2006.

Bolivia: Importado y distribuido por Farmaval Bolivia S.R.L., Av. Beni enre 4to y 5to anillo Urb. Canada Dry, C/ María Luisa Castro N° 28, Santa Cruz – Bolivia. Teléfonos 3115952 – 3413403.
Paraguay: Importado y distribuido por DISFAR S.R.L. Olegario Andrade N° 1978. D.T. Gustavo Almada.
República Dominicana: Titular Laboratorios Saval S.A. Chile.

PRESENTACIONES
ALTAZINC® Solución Oral para Gotas
Estuche impreso que contiene frasco con solución oral para gotas.
ALTAZINC® Comprimidos 10 mg
Estuche impreso que contiene blíster con comprimidos.
ALTAZINC® Comprimidos 15 mg
Estuche impreso que contiene blíster con comprimidos.
ALTAZINC® Solución Oral 2,5 mg/5 mL
Estuche impreso que contiene frasco con solución oral para gotas.

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

Descripcion:

ALTAZINC es un suplemento de zinc

Composición:

Cada comprimido de ALTAZINC contiene:
Zinc (como sulfato heptahidratado) 10 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido de ALTAZINC contiene:
Zinc (como sulfato heptahidratado) 15 mg
Excipientes c.s.

Cada mL (20 gotas) de solución oral de ALTAZINC contiene:
Zinc (como sulfato heptahidratado) 5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Comprimidos de 10 mg: Estuche con 30 comprimidos
Comprimidos de 15 mg: Estuche con 30 comprimidos
Solución oral para gotas: Envase con 30 mL

Propiedades Farmacológicas:

El Zinc, junto con otros minerales, es parte de los oligoelementos. Se lo reconoce como nutriente esencial. Actualmente más de 300 metaloenzimas que contienen Zinc y participan en gran cantidad de procesos, incluyendo el metabolismo de proteínas, grasas y carbohidratos, han sido documentadas en humanos y animales. El Zinc actúa como estabilizador de polisomas durante la síntesis proteica, estabiliza la estructura de ciertas proteínas que unen DNA involucradas en la trascripción de DNA a RNA. Participa en la síntesis del heme, ácidos grasos de cadena larga, prostaglandinas, transporte de colesterol y en la mantención de la estabilidad de los lípidos en las membranas celulares. Estudios han confirmado un rol vital del Zinc en el sistema inmune.

La mayor proporción del Zinc corporal está contenida en el músculo esquelético (50 – 60 %) siendo apreciable también su contenido en el hueso (25 – 30 %), con un contenido importante también en otros órganos como hígado y riñón.

Aspectos claramente asociados a la deficiencia de Zinc son: retardo en el crecimiento, hipogonadismo masculino, anorexia (posiblemente debida a alteración del gusto y el olfato), depresión, dermatitis, dificultad de cicatrización de heridas, supresión de la función inmunitaria, diarrea y metabolismo anormal de la vitamina A con alteración de la visión nocturna. A esto se agregan evidencias iniciales de su participación en el desarrollo psicomotor, y en la regulación de la composición corporal y del apetito.

El Zinc está involucrado en varias etapas del crecimiento y la multiplicación celular, es indispensable en sistemas enzimáticos que participan en la división celular, pero el paso limitante que puede explicar el compromiso en el crecimiento, parece estar en la regulación hormonal de la división celular, además participa en la actividad de la hormona de crecimiento y somatomedia – C (IGF-1).

Las alteraciones de inmunidad también están asociadas al proceso activo de división y multiplicación celular, teniendo además efecto sobre la autoprotección de las células inmunitarias de la producción de radicales libres, necesarios para su capacidad bactericida. La deficiencia de Zinc contribuye a la apoptosis de precursores y células B inmaduras en médula ósea y del precursor de linfocitos T en el timo.

En la mayoría de las especies animales estudiadas la deficiencia de Zinc se acompaña de una disminución en el consumo de alimentos. Hay evidencias experimentales para esta relación tanto a nivel central como periférico: a nivel central el Zinc participa en la liberación de neurotransmisores en los núcleos paraventriculares del hipotálamo que tienen acción sobre los receptores de señales del apetito. Hay evidencias iniciales que demuestran que la deficiencia de Zinc produce modificaciones en la composición corporal favoreciendo el depósito de tejido adiposo.

Los efectos clínicos de la deficiencia de Zinc en la población pediátrica descritos son: compromiso tanto del crecimiento en estatura como de peso, alteración de la función inmune con aumento de infecciones digestivas y respiratorias principalmente. En los últimos años se ha descrito un efecto sobre el desarrollo psicomotor y cognitivo.

MECANISMO DE ACCIÓN
El Zinc desempeña roles insustituibles relacionados con sistemas enzimáticos de los procesos de división y multiplicación celular y con la regulación de distintos sistemas metabólicos hormonales. Las funciones biológicas del Zinc se pueden dividir en tres categorías: catalizadora, estructural y regulatoria.

FARMACOCINETICA

Absorción
El Zinc es un ión de alta carga hidrofílica que no puede atravesar membranas biológicas por difusión pasiva, por

lo que existen mecanismos especializados para su captación, transporte intracelular y liberación.
Es absorbido en el intestino delgado por un proceso transcelular, con mayor velocidad de transporte en el yeyuno, la absorción parece ser un proceso activo saturable que requiere ATP, vía ligandos específicos: histidina, cisteína y prostaglandinas, existiendo un aumento de la velocidad de transporte en la depleción de Zinc.
La absorción de Zinc de la dieta depende del estado nutricional del individuo, composición de la dieta en cuanto a inhibidores y favorecedores, e integridad del intestino. Algunos componentes de la dieta como fitatos y fibra, forman compuestos de baja solubilidad con Zinc, reduciendo la captación por el enterocito; el hierro, el calcio y el alcohol reducen también su absorción. Otros ligandos como la histidina, metionina y cisteína, favorecen la captación de Zinc. Posee aproximadamente entre un 20 a 30% de biodisponibilidad en individuos sanos. La absorción de Zinc es casi dos veces más alta durante la lactancia.

Distribución
Desde el intestino es transportado vía portal unido principalmente a la albumina (70%) y a la alfa-2 macroglobulina (20–40%), lo que provee el pool plasmático de Zinc que es transportado al hígado y unido a un gran número de ligandos intracelulares. Se distribuye principalmente a en el músculo esquelético, piel, pelo, uñas, espermatozoides, la coroides del ojo, hueso y páncreas.
La acumulación de Zinc en la célula es la suma del proceso de influjo y eflujo vía proteínas transportadoras, tales como los transportadores ZnTI, ZIP, DMTI y de proteínas de almacenamiento, principalmente la metalotioneina (MT). Los transportadores de Zinc difieren en especificidad tisular, localización en la célula, movimiento hacia adentro o hacia fuera, expresión regulada o constitutiva y sensibilidad al Zinc.

Excreción
El lumen intestinal es el principal sitio al cual se excreta el Zinc a través de las secreciones pancreática, intestinal y biliar, siendo el tracto gastrointestinal responsable de aproximadamente un 90% de la excreción de Zinc, encontrándose un 67% de la dosis en las heces; aproximadamente un 2% es excretado en la orina y cantidades pequeñas por la piel. En situaciones de injuria aumenta la excreción urinaria, cuyo mecanismo no está completamente aclarado.

Evaluación del estado de Zinc:
En la práctica clínica constituye un reto identificar con certeza la deficiencia del Zinc, ya que a diferencia de otros nutrientes como el hierro, no existen marcadores bioquímicos que permitan una rápida y sensible medición del estado y las reservas corporales del Zinc. El desarrollo de la tecnología (espectofotometría de absorción atómica) ha permitido cuantificar el Zinc tanto a nivel plasmático como en otros fluidos y tejidos corporales.
Normalmente el Zinc plasmático se mantiene entre 11 y 17,6 umol/L (0,72-1,15 ug/ml), sin embargo, la determinación de la concentración plasmática de Zinc es un indicador insuficiente del estado del Zinc, puesto que este se altera sólo cuando los depósitos de Zinc se encuentran disminuidos. Hay que considerar que las concentraciones de Zinc en el plasma disminuyen con las infecciones, después de las comidas, durante situaciones de estrés, durante una actividad física intensa y está sujeta a ritmo circadiano.

El Zinc presenta altas concentraciones en el pelo, por lo que se ha probado como indicador de deficiencia de Zinc, se sugieren valores bajo 1,23 – 1,53 umol/g para sospechar deficiencia, pero también es poco sensible frente a deficiencias marginales.
La prueba contundente de una deficiencia de Zinc, surge solamente después de un estudio terapéutico de suplementación con Zinc, observando una rápida desaparición de los síntomas derivados de la deficiencia.

Poblaciones en riesgo:
La mayor prevalencia de déficit de Zinc en lactantes, ha sido encontrada asociada a niños de bajo peso de nacimiento, prematuros, destete precoz y uso de fórmulas no suplementadas.
Los lactantes alimentados exclusivamente con pecho materno después de los 6 meses de edad, a los cuales se les ofrece alimentación complementaria pobre en proteínas de origen animal, tienen riesgo de presentar deficiencia de Zinc.
Poblaciones con ingesta preferente de alimentos de origen vegetal, dada la cantidad de fitatos y fibra que reciben y que consumen poca carne, están en riesgo de presentar déficit de Zinc.
Dietas vegetarianas sin una adecuada orientación nutricional, donde el Zinc proviene principalmente de cereales, leguminosas, nueces y eventualmente leche y huevos (ovolactovegetariano) tienen un alto contenido de fitatos lo que las hace también de riesgo.
Individuos con enfermedades recurrentes que interfieren con la absorción de Zinc o aumentan la pérdida de Zinc, síndromes de mala absorción de diversa etiología, diarreas crónicas o recurrentes; requieren suplementación.
También está bien documentado el déficit de Zinc en pacientes con desnutrición calórico proteica.

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de los estados carenciales de Zinc por escaso aporte o mala absorción intestinal y otras condiciones que interfieren con su utilización o que aumenten su pérdida corporal, previa determinación de los niveles plasmáticos de Zinc.
Usos:
Se utiliza ante estados que requieran una protección específica como: etapa de crecimiento, desarrollo esquelético, intervención quirúrgica, déficit nutricional y déficit de Zinc. Coadyuvante en la terapia de hipogonadismo e hipotiroidismo.

Posología y Administración:

Dosis: Según prescripción médica.
Uso: Oral
Dosis usual:
Forma de administración: si no hay irritación gástrica, el Zinc debe ser administrado 1 hora antes o al menos 2 horas después de las comidas debido a que muchos alimentos interfieren con su absorción.

Gotas
Para la profilaxis:
Niños de 0-6 meses : 10 gotas (2 mg) al día.
Niños de 6 meses a 3 años : 14 gotas (3 mg) al día.
Niños de 4 años a 8 años : 24 gotas (5 mg) al día.
Niños de 9 años a 12 años : 38 gotas (8 mg) al día.
Para una correcta dosificación el goteo se debe realizar en forma vertical.
Para el tratamiento del déficit: la dosis es de acuerdo a la indicación y severidad del déficit.

Comprimidos 10 mg
Profilaxis:
Niños de 6 a 12 años: ½ comprimido al día
Adultos y mayores de 12 años: 1 comprimido al día.
Para el tratamiento del déficit: la dosis es de acuerdo a la indicación y severidad del déficit.

Comprimidos 15 mg
Profilaxis:
Adultos y mayores de 12 años: 1 comprimido al día.
Para el tratamiento del déficit: la dosis es de acuerdo a la indicación y severidad del déficit.
Tratamiento del déficit: la dosis es de acuerdo a la severidad del déficit.

Las presentaciones de ALTAZINC®, permiten cubrir las recomendaciones nutricionales emanadas de los distintos grupos de expertos en el tema (IOM (2001) RDA/AI, FAO/WHO (2002), IZincG (2004)).

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación.

Carcinogenesis:

El consumo de suplementos de Zinc en exceso, 100 mg/día se asoció con un aumento en el riesgo de cáncer de próstata en un estudio epidemiológico que incluyó a más de 45.000 profesionales de la salud.

Reacciones Adversas:

En general es bien tolerado y raramente se puede presentar malestar gastrointestinal como náuseas y vómitos.
Aunque es de rara incidencia, altas dosis de Zinc pueden originar trastornos gastrointestinales como dispepsia, dolor epigástrico, náuseas, erosiones gástricas, anormalidades hematológicas, deficiencia secundaria de cobre plasmático (lo que contribuiría a anormalidades cardíacas como taquicardia, paro cardíaco y bloqueo cardíaco secundario), melena, anemia sideroblástica y anemia microcítica.
Dosis supra-fisiológicas de Zinc asociadas a una deficiencia de cobre y anemia sideroblástica reportaron el desarrollo de desmielinización extensa del sistema nervioso central junto con problemas neurológicos.
Condiciones similares se reportaron en una paciente que desarrolló parestesias y debilidad en los pies, las piernas y manos.

Precauciones y Advertencias:

El suplemento de Zinc es efectivo cuando los niveles séricos se encuentran por debajo de los niveles normales aceptados, por lo tanto, aquellos pacientes con niveles normales de Zinc no se verán beneficiados al administrar este micronutriente.
Se deberá considerar la relación riesgo / beneficio en pacientes con déficit en el cobre sérico. Los suplementos de Zinc pueden inducir una disminución de las concentraciones plasmáticas de cobre y profundizar esta deficiencia.
La administración de dosis altas y/o el uso prolongado de este medicamento, puede interferir con el metabolismo y la absorción del cobre, por lo tanto, se recomienda monitorear los niveles plasmáticos de ceruplasmina y cobre, durante tratamientos prolongados con Zinc.
La administración no es a permanencia y si es necesario su uso prolongado debe ser vigilado por el médico.
Se debe evitar ingerir conjuntamente Zinc con suplementos de cobre, fósforo o tetraciclinas orales.
Adminístrese con precaución a pacientes con homocigosidad asociado a hemocromatosis.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
El suplemento nutricional de vitaminas y minerales, en general se consideran seguros durante el embarazo. Los requisitos de Zinc en la dieta se incrementan durante el embarazo (se recomienda una ingesta dietética de referencia de 11 miligramos diarios).

Lactancia:
Al igual que en las mujeres embarazadas, las mujeres que estén produciendo leche materna (lactantes) poseen requerimientos mayores de vitaminas mientras dan de mamar.

Interacciones:

El uso concomitante de quinolonas y multivitamínicos o productos que contienen Zinc puede producir una disminución en la absorción de los antibióticos, disminuyendo así sus niveles plasmáticos. La administración de estos antibióticos debe ser con un intervalo mínimo de dos horas con respecto a la administración de productos que contengan Zinc.
El uso concomitante de eltrombopag y medicamentos o suplementos que contienen Zinc pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de eltrombopag debido a la quelación. La biodisponibilidad de eltrombopag se puede reducir en un 70% cuando se administra conjuntamente con un catión polivalente. Por lo tanto, eltrombopag no se debe tomar dentro de las 4 horas adyacentes a todo medicamento o suplemento que contiene un catión polivalente.
Suplementos prenatales que contienen hierro y ácido fólico pueden reducir la absorción de Zinc en las mujeres en su tercer trimestre de embarazo.
La administración concomitante de penicilamina puede disminuir la absorción gastrointestinal de Zinc y aumentar su excreción.
Cationes polivalentes como el calcio, hierro, magnesio, Zinc y aluminio tienen una alta afinidad para formar

complejos, cuando se administra conjuntamente con la tetraciclina, altera la absorción gastrointestinal de esta última. El Zinc puede disminuir la absorción de tetraciclina en un 50%.
Cantidades de alimentos con alto contenido de calcio, de fósforo o fitatos (salvado, pan integral) puede reducir la absorción de Zinc por vía oral. El café reduce la absorción de Zinc en un 50%. Espere una o dos horas antes de consumir alimentos después de la administración de Zinc.

Sobredosificación:

El Zinc es uno de los oligoelementos menos tóxicos. En caso de que se produzca una sobredosis se debe tomar las medidas estándares de soporte adecuadas.
La intoxicación por Zinc puede ser manifestado por ardor en el esófago y estómago, náuseas, vómitos, diarrea, cólicos abdominales, sudoración, hipotensión y calambres en las piernas.
Tratamiento:
No utilizar eméticos ni sondeo gástrico. A los pacientes intoxicados se les puede administrar bicarbonato de potasio disuelto en agua tibia en forma repetida. También se puede emplear el tratamiento de quelación, mediante el uso de edetato disódico de calcio.

AMOVAL

Antibiótico



Descripcion:

AMOVAL contiene amoxicilina, un antibiótico semisintético derivado de la penicilina

Composición:

AMOVAL® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

AMOVAL® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Amoxicilina (como amoxicilina trihidrato) 500 mg
Excipientes: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, macrogol 4000, behenato de glicerilo, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol, celulosa microcristalina c.s.

AMOVAL® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 750 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Amoxicilina (como amoxicilina trihidrato) 750 mg
Excipientes: croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, behenato de glicerilo, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol, c.s.

AMOVAL® POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL

AMOVAL® 250 mg / 5 mL CON SOLVENTE
Cada 5 mL de suspensión reconstituida contiene:
Amoxicilina (como amoxicilina trihidrato) 250 mg
Excipientes: ácido cítrico anhidro, carmelosa de sodio, benzoato de sodio, citrato de sodio, colorante D&C rojo N° 27, sabor imitación chicle, goma carragen, dióxido de silicio, sacarosa, agua purificada c.s.

AMOVAL® 500 mg / 5 mL CON SOLVENTE
Cada 5 mL de suspensión reconstituida contiene:
Amoxicilina (como amoxicilina trihidrato) 500 mg
Excipientes: ácido cítrico anhidro, carboximetilcelulosa sódica, benzoato de sodio, citrato de sodio, colorante D&C rojo N° 27, sabor imitación chicle, goma carragen, dióxido de silicio, sacarosa, agua purificada c.s.

Presentaciones:

Comprimidos 500 mg: Envase con 21 comprimidos
Comprimidos 750 mg: Envase con 21 comprimidos
Suspensión 250 mg: Envase de 100 mL
Suspensión 500 mg: Envase de 100 mL

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Penicilinas de amplio espectro
Código ATC: J01C3A04

FORMA FARMACÉUTICA
Comprimidos y polvo para suspensión con solvente.

Mecanismo de acción
La amoxicilina es una penicilina semisintética (antibiótico beta-lactámico) que inhibe una o más enzimas (a menudo conocidas como proteínas de unión a las Penicilinas, PBPs) en la ruta biosintética del peptidoglicano bacteriano, que es un componente estructural integral de la pared celular bacteriana. La inhibición de la síntesis del peptidoglicano produce un debilitamiento de la pared celular, que normalmente va seguido por lisis y muerte celular.
La amoxicilina es sensible a la degradación por las beta-lactamasas producidas por bacterias resistentes y por tanto el espectro de actividad de la amoxicilina sola no incluye microorganismos productores de estas enzimas.

Relación farmacocinética/farmacodinámica
El tiempo que las concentraciones séricas se mantienen por encima de la CMI (t > CMI) se considera el mayor determinante de la eficacia de amoxicilina.

Mecanismos de resistencia
Los mecanismos principales de resistencia a amoxicilina son:
• Inactivación por las beta-lactamasas bacterianas.
• Alteración de las proteínas de unión a la penicilina (PBPs) que reducen la afinidad del agente antibacteriano por la diana.

La impermeabilidad de la bacteria o los mecanismos de bombas de expulsión pueden causar o contribuir a la resistencia bacteriana, especialmente en bacterias Gram-negativas.

Mayores antecedentes en el **PDF adjunto.**

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
La amoxicilina se disocia completamente en solución acuosa a pH fisiológico. Se absorbe bien y rápidamente tras la administración por vía oral. Tras la administración oral, la amoxicilina alcanza una biodisponibilidad aproximada del 70%. El tiempo para alcanzar la concentración máxima (Tmax) es de aproximadamente 1 hora.

A continuación, se presentan los resultados farmacocinéticos de un estudio en el que se administró amoxicilina 250 mg tres veces al día a grupos de voluntarios sanos en ayunas.

Cmax	Tmax*	AUC (0-24h)	T1/2
(µg/mL)	(h)	(µg.h/mL)	(h)
3,3 ± 1,12	1,5 (1,0 - 2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56

*Mediana (rango)
En el rango de 250 a 3.000 mg, la biodisponibilidad en proporción a la dosis es lineal (medida como Cmax y AUC). La absorción no se ve afectada por la administración simultánea de alimentos.
La amoxicilina se puede eliminar por hemodiálisis.

Distribución:
Alrededor de un 18% de la amoxicilina plasmática total se une a proteínas. El volumen de distribución aparente es aproximadamente de 0,3 a 0,4 L/Kg.
Tras la administración intravenosa se ha detectado amoxicilina en vesícula biliar, tejido abdominal, piel, grasa, tejidos musculares, líquido sinovial y peritoneal, bilis y pus. La amoxicilina no se distribuye adecuadamente al líquido cefalorraquídeo.

Los estudios animales no muestran evidencia de retención tisular significativa para ninguno de los componentes del material derivado del fármaco. La amoxicilina, como la mayoría de penicilinas, se puede detectar en la leche materna.
La amoxicilina atraviesa la barrera placentaria.

Biotransformación:
La amoxicilina se excreta parcialmente en la orina en la forma inactiva ácido peniciloico en cantidades equivalentes a un 10 - 25% de la dosis inicial.

Eliminación:
La principal vía de eliminación de amoxicilina es la renal.
Amoxicilina tiene una semivida de eliminación media de aproximadamente una hora y una media de aclaramiento total de unos 25 l/hora en sujetos sanos. Aproximadamente el 60 - 70% de la amoxicilina se excreta de forma inalterada en la orina durante las primeras 6 horas tras la administración de una dosis única de amoxicilina de 250 mg o 500 mg. Varios estudios han demostrado que la eliminación urinaria es del 50 - 85% para amoxicilina tras un periodo de 24 horas.
El uso concomitante de probenecid retrasa la eliminación de amoxicilina.

Edad:
La semivida de eliminación de amoxicilina es similar en niños de aproximadamente 3 meses a 2 años, y en los niños mayores y adultos. Para niños muy pequeños (incluidos los recién nacidos prematuros) en la primera semana de vida, el intervalo de administración no debe exceder la administración de dos dosis al día, debido a la inmadurez de la vía de eliminación renal. Dado que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan alteraciones de la función renal, se debe tener precaución al seleccionar la dosis, y puede ser útil monitorizar la función renal.

Género:
Tras la administración oral de amoxicilina a sujetos hombres o mujeres sanos, el género no tiene un impacto significativo en la farmacocinética de la amoxicilina.

Insuficiencia renal:
El aclaramiento sérico total de la amoxicilina disminuye proporcionalmente cuando disminuye la función renal.

Insuficiencia hepática:
Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser dosificados con precaución y se debe monitorizar la función hepática a intervalos regulares.

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 toxicidad para la reproducción y desarrollo.
No se han realizado estudios de carcinogenicidad con amoxicilina.

Indicaciones:

AMOVAL® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones, causadas por microorganismos sensibles demostrado por antibiograma, en adultos y niños:
• Sinusitis bacteriana aguda
• Otitis media aguda
• Amigdalitis y faringitis estreptocócica aguda
• Exacerbación aguda de bronquitis crónica
• Neumonía adquirida en la comunidad
• Cistitis aguda
• Bacteriuria asintomática en el embarazo
• Pielonefritis aguda
• Fiebre tifoidea y paratifoidea
• Abscesos dentales con celulitis diseminada
• Infección protésica articular

• Erradicación de Helicobacter pylori
• Enfermedad de Lyme

AMOVAL® también está indicado para la profilaxis de la endocarditis.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos.

Posología y Administración:

Posología
La dosis de AMOVAL® seleccionada para tratar una infección individual debe tener en cuenta:
• Los patógenos esperados y la posible sensibilidad a los agentes antibacterianos.
• La gravedad y el lugar de la infección.
• La edad, peso y función renal del paciente; tal y como se muestra más abajo.

La duración del tratamiento se debe determinar por el tipo de infección y la respuesta del paciente y debe, en general, ser lo más corta posible. Algunas infecciones requieren periodos más largos de tratamiento.

Mayores antecedentes en el **PDF adjunto.**

Forma de administración
Uso Oral
La absorción de AMOVAL® no se ve afectada por los alimentos.
Se puede comenzar el tratamiento por vía parenteral de acuerdo con las recomendaciones de dosis para formulación parenteral y continuar con una formulación oral.

Comprimidos: Tragar con agua
Polvo para suspensión oral: Revise las instrucciones de reconstitución del medicamento, antes de la administración.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, o cualquiera de las penicilinas o a alguno de los excipientes.
Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad inmediata grave (ej. anafilaxis) a otro agente beta-lactámico (p.ej. una cefalosporina, carbapenem o monobactam).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas que se comunicaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas y erupción cutánea.

Tras los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización con amoxicilina se han notificado las reacciones adversas listadas a continuación, clasificadas según la base de datos de clasificación de Órganos del Sistema MedDRA.

Para clasificar la frecuencia de reacciones adversas se han utilizado los siguientes términos:
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).

Mayores antecedentes en el **PDF adjunto.**

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o químico farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad
Antes de iniciar el tratamiento con amoxicilina, se debe tener precaución para confirmar si ha habido una reacción de hipersensibilidad previa a penicilinas, cefalosporinas u otros agentes betalactámicos.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves y, a veces, mortales (incluidas reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas graves), en pacientes tratados con penicilinas. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. Estas reacciones suelen ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y en pacientes atópicos. Si ocurriera una reacción alérgica, se debe suprimir el tratamiento con amoxicilina y establecer una terapia alternativa adecuada.

Microorganismos no sensibles
Amoxicilina no es adecuada para el tratamiento de algunos tipos de infecciones a no ser que el patógeno esté ya documentado y se conozca que sea sensible o haya una alta probabilidad de que el patógeno sea adecuado para ser tratado con amoxicilina. Esto aplica particularmente cuando se considere el tratamiento de pacientes con infecciones del tracto urinario e infecciones graves de oído, nariz y garganta.

Convulsiones
Pueden aparecer convulsiones en pacientes con la función renal alterada o en aquellos que reciben dosis altas o en pacientes con factores que hagan que tengan predisposición (ej: antecedentes de convulsiones, epilepsia tratada o trastornos de las meninges).

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal se ajustará la pauta posológica en base al grado de insuficiencia.

Reacciones cutáneas
La aparición al inicio del tratamiento de un eritema febril generalizado asociado a pústula puede ser un síntoma de pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG). Esta reacción requiere la interrupción del tratamiento de amoxicilina y la administración posterior estará contraindicada.

Se debe evitar usar amoxicilina en caso de sospecha de mononucleosis infecciosa ya que la aparición de erupción morbiliforme se ha asociado con esta afección tras el uso de amoxicilina.

Reacción de Jarisch-Herxheimer
Se ha observado la reacción de Jarisch-Herxheimer tras el tratamiento de enfermedad de Lyme con amoxicilina. Tiene lugar debido a la actividad bactericida de amoxicilina en la bacteria causante de enfermedad de Lyme, la espiroqueta Borrelia burgdorferi. Se debe advertir a los pacientes de que esta es una consecuencia, frecuente y generalmente autolimitante del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme.

Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles
El uso prolongado puede provocar un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles.

Con casi todos los agentes antibacterianos, se ha notificado colitis asociada al uso de antibióticos cuya gravedad puede oscilar de leve a suponer una amenaza para la vida. Por tanto, es importante considerar esta posibilidad en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de cualquier antibiótico. En caso de que tenga lugar colitis asociada a antibióticos, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con amoxicilina, consultar un médico e iniciar el tratamiento adecuado. En esta situación están contraindicados los medicamentos antiperistálticos.

Síndrome de enterocolitis inducido por fármaco (DIES)
Se ha notificado síndrome de enterocolitis inducido por fármaco (DIES) principalmente en niños que reciben

amoxicilina. DIES es una reacción alérgica con el síntoma principal de vómitos prolongados (de 1 a 4 horas después de tomar el medicamento) en ausencia de síntomas alérgicos en la piel o respiratorios. Otros síntomas pueden incluir dolor abdominal, diarrea, hipotensión o leucocitosis con neutrofilia. Ha habido casos graves que incluyen progresión a shock.

Tratamiento prolongado
Se aconseja que en tratamientos prolongados se haga una evaluación periódica de las funciones orgánicas, que incluyan la renal, hepática y hematopoyética.
Se han notificado elevaciones de las enzimas hepáticas y cambios en el recuento sanguíneo.

Anticoagulantes
Raramente se ha comunicado una prolongación del tiempo de protrombina en pacientes tratados con amoxicilina. Se debe monitorizar dicho parámetro cuando se prescriban anticoagulantes de forma concomitante. Se deberán hacer ajustes de dosis en los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Cristaluria
En muy raras ocasiones, se ha observado cristaluria (incluyendo lesión renal aguda) en pacientes con diuresis reducida, predominantemente con la terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina se aconseja mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, a fin de reducir la posibilidad de aparición de cristaluria a causa de la amoxicilina. En pacientes con catéteres en la vejiga se debe realizar un control periódico para comprobar la permeabilidad del catéter.

Interferencia con tests diagnósticos
Es probable que niveles elevados de amoxicilina en suero y orina puedan afectar ciertos ensayos de laboratorio. Debido a las altas concentraciones urinarias de amoxicilina, son comunes los resultados falsos positivos con métodos químicos.
Se recomienda que se utilicen métodos enzimáticos glucosa oxidasa cuando se evalúe la presencia de glucosa en orina y se esté en tratamiento con amoxicilina.
La presencia de amoxicilina puede distorsionar los resultados del análisis de estriol en mujeres embarazadas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, pueden aparecer efectos adversos (p. ej. reacciones alérgicas, mareos, convulsiones), que pueden afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo
Los estudios en animales no han demostrado efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a toxicidad reproductiva. Los datos limitados sobre el uso de amoxicilina en el embarazo en humanos no indican un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Se puede emplear amoxicilina en el embarazo cuando los beneficios potenciales superen los posibles riesgos asociados con el tratamiento.

Lactancia
Amoxicilina se excreta por la leche humana en pequeñas cantidades con posible riesgo de sensibilización. Por tanto, pueden aparecer en el lactante diarrea e infección fúngica de las membranas mucosas, por lo que la lactancia podría tener que interrumpirse. Sólo se debe administrar amoxicilina durante la lactancia tras haberse evaluado el beneficio/riesgo por parte del médico.

Fertilidad
No hay datos de los efectos de amoxicilina en la fertilidad en humanos. Los estudios sobre la reproducción en animales no han mostrado efectos en la fertilidad.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:
• Metotrexato
Las penicilinas pueden reducir la excreción de metotrexato causado un aumento potencial de su toxicidad.
• Probenecid
No se recomienda el uso concomitante de probenecid. Probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. El uso concomitante de probenecid puede producir un aumento y prolongación de los niveles plasmáticos de amoxicilina.
• Alopurinol
La administración concomitante de alopurinol durante el tratamiento con amoxicilina puede aumentar la probabilidad de reacciones alérgicas cutáneas.
• Tetraciclinas
Las tetraciclinas y otros fármacos bacteriostáticos pueden interferir con el efecto bactericida de amoxicilina.
• Anticoagulantes orales
Los anticoagulantes orales y las penicilinas se han usado ampliamente en la práctica clínica sin que se hayan notificado interacciones. Sin embargo, en la literatura hay casos de aumento del Ratio Internacional Normalizado (INR) en pacientes en tratamiento con acenocumarol o warfarina y a los que se prescribe amoxicilina. Si es necesaria la coadministración se deben controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina o el INR tras la administración y tras la retirada de amoxicilina. Además, pueden ser necesarios ajustes en la dosis de anticoagulantes orale

Sobredosificación:

Síntomas y signos de sobredosis
Se pueden observar síntomas gastrointestinales (como náuseas, vómitos y diarrea) y desequilibrio en el balance de líquidos y electrolitos. Se ha observado cristaluria con amoxicilina, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal. Pueden tener lugar convulsiones en pacientes con la función renal alterada o en aquellos que reciban altas dosis.
Se ha observado cristaluria debido a la amoxicilina que en algunos casos ha provocado fallo renal.

Tratamiento de la intoxicación
Los síntomas gastrointestinales se pueden tratar sintomáticamente, prestando atención al equilibrio de agua/electrolitos.
La amoxicilina se puede eliminar de la circulación mediante hemodiálisis

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar con su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas.

AMOVAL 1 GRAMO

Antibiótico



Descripcion:

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 inteferir la actividad transpeptidasa de las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP), existentes en la membrana citoplasmática de las bacterias.

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

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

PERFIL FARMACOCINÉTICO

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

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

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

Indicaciones:

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

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

Posología y Administración:

Vía oral, no se debe administrar con las comidas.
Dosis: según prescripción médica.

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

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

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

Contraindicaciones:

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

Carcinogenesis:

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

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

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

Reacciones Adversas:

La diarrea es la reacción adversa más frecuente.

Otras reacciones adversas son: candidiasis mucocutáneas, nauseas, vómitos, diarrea pseudomembranosa o hemorrágica, anafilaxis, rash eritematoso máculopapular, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrolisis epidérmica tóxica, pustulosis, vasculitis, urticaria, decoloración dental, anemia, trombocitopenia, trombocitopenia purpúrea, eosinofília, 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 llegándo a requerir colectomia. La diarrea asociada a *C. difficile* debe ser considerada en cualquier paciente que experimente diarrea después de la administración de antibióticos.

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

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

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

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

Alteraciones en los exámenes de laboratorio

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

Embarazo y Lactancia:

Embarazo*:* Categoría B. Estudios en animales no han demostrado riesgo fetal; sin embargo no se han realizado estudios edecuados ni bien controloados 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 riego 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.

Descripcion:

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 inteferir 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 resitente 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 mostro ser débilmente positiva en el ensayo de linfoma de ratón, pero la tendencia hacia un aumento en la frecuencia de mutación se produjo a dosis

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

Reacciones Adversas:

La diarrea es la reacción adversa más frecuente.
Otras reacciones adversas son: candidiasis mucocutáneas, nauseas, vómitos, diarrea pseudomembranosa o hemorrágica, anafilaxis, rash eritematoso máculopapular, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrolisis epidérmica tóxica, pustulosis, vasculitis, urticaria, decoloración dental, anemia, trombocitopenia, trombocitopenia purpúrea, eosinofília, 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 ldiarrea, la cual se puede volver refractaria a la terapia con antibióticos llegándo a requerir colectomia. La diarrea asociada a *C. difficile* debe ser considerada en cualquier paciente que experimente diarrea después de la administración de antibióticos.

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

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

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

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

Alteraciones en los exámenes de laboratorio:
Se han reportado elevaciones moderadas de la SGOT y la SGPT, pero el significado de estas elevaciones se desconoce.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría B. Estudios en animales no han demostrado riesgo fetal; sin embargo no se han realizado estudios edecuados ni bien controloados 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 riego 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).

ANTIAX

Antiácido



Bibliografia:

1. Drugdex evaluations monographs, Micromedex, MAGALDRATE (ANTIÁCIDOS). Abril 2009.
2. Drugdex evaluations monographs, Micromedex, SIMETICONA. Febrero 2009.
3. Ficha técnica producto, MAGALDRATE, publicado por la agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Septiembre 2009.
4. Ficha técnica producto, SIMETICONA, publicado por la agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Junio 2002.

Descripcion:

ANTIAX contiene magaldrato y simeticona, un antiácido y antiaerofágico

Composición:

Cada comprimido masticable contiene:
Magaldrato 480 mg
Simeticona 100 mg
Excipientes c.s.

Cada 5 mL de suspensión contiene:
Magaldrato 480 mg
Simeticona 100 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Comprimidos: Envase con 6, 24 y 60 comprimidos masticables
Solución oral: Envase de 180 ml

Propiedades Farmacológicas:

ANTIAX es una mezcla de de simeticona y magaldrato, la primera es una sustancia fisiológicamente inerte, no tiene actividad farmacológica y actúa modificando la tensión superficial de las burbujas de gas provocando su coalescencia y favoreciendo su eliminación. El segundo componente, una base capaz de tamponar el ácido existente en el estómago, sin reducir el volumen de ácido clorhídrico secretado; produce un aumento del pH gástrico proporcionando alivio de los síntomas de hiperacidez.

El efecto antiácido de magaldrato es capaz de neutralizar suficiente ácido gástrico para llevar el pH a niveles superiores a 4, lo que se ve acompañado de la disminución en la liberación de gastrina y pepsina. Por otra parte, el aumento del pH producto de la administración de antiácidos, puede causar la liberación de prostaglandinas las que tendrían efectos citoprotectores en la mucosa gastrointestinal.

MECANISMO DE ACCIÓN
Simeticona es una mezcla de dimetilpolisiloxano con actividad antiformación de espuma y antiformación de burbujas al interior del tracto gastrointestinal. En el estómago e intestinos actúa alterando la tensión superficial y la coalescencia de las burbujas de gas, promoviendo que se acelere el paso y/o eliminación del gas presente en el tracto digestivo, ya sea mediante eructos, gases, o aumentando la absorción de gas en el torrente sanguíneo.

Por la otra parte Magaldrato es capaz reducir la carga total de ácido y neutralizar el ácido gástrico dejando menos iones de hidrógeno disponibles que pudieran lastimar la mucosa gastrointestinal. Esta acción es posible por tratarse de un complejo de aluminato de magnesio hidratado de estructura química reticular que reacciona con el ácido gástrico tamponando el ácido clorhídrico del estómago rápidamente (efecto buffer) seguido de un efecto antiácido sostenido.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Los componentes de ANTIAX prácticamente no se absorben a nivel gastrointestinal. Sin embargo existe la posibilidad de que ocurra absorción del componente antiácido lo que se traduce en pequeñas elevaciones de los cationes plasmáticos (aluminio y magnesio); tras la administración oral de magaldrato, este reacciona con el ácido clorhídrico del estómago en varias fases. Inicialmente, el aluminato de magnesio hidratado se convierte rápidamente a ión magnesio e hidróxido de aluminio hidratado. El 15%-30% del ión magnesio es absorbido, siendo eliminado rápidamente por los riñones en pacientes con función renal normal. El ión magnesio no absorbido (70-85%) neutraliza rápidamente el ácido clorhídrico del estómago, produciendo cloruro de magnesio, que posteriormente se convierte en carbonato de magnesio en el intestino, eliminándose por las heces. El hidróxido de aluminio hidratado neutraliza el ácido clorhídrico del estómago de manera más lenta y sostenida, produciendo cloruro de aluminio. En el intestino se absorbe parte del cloruro de aluminio formado. El aluminio absorbido es excretado rápidamente por los riñones en pacientes con función renal normal. El cloruro de aluminio no absorbido se convierte en hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio insoluble en el intestino, siendo eliminado por las heces. En caso de insuficiencia renal grave, especialmente en pacientes dializados, puede producirse acumulación de magnesio y aluminio en el organismo, con riesgo de toxicidad. Si la absorción ocurre en condiciones especiales como insuficiencia renal en sus etapas terminales, se puede originar alcalosis metabólica, teniendo que someter al paciente a diálisis. Las comidas prolongan los efectos neutralizantes de los antiácidos en alrededor de 2 horas.

Datos preclínicos sobre seguridad;
En estudios de toxicidad aguda con magaldrato, los roedores tratados con dosis superiores a 10 g/kg de peso no mostraron signos de intoxicación.

El margen de seguridad de simeticona es muy elevado. Debido a la falta de absorción digestiva de la simeticona, es fisiológicamente inerte y es considerada como no tóxica.

Indicaciones:

Tratamiento de la dispepsia, flatulencia y acidez estomacal.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual en adultos y niños mayores de 12 años:
Comprimidos Masticables : 1 a 2 comprimidos después de las principales comidas
Suspensión oral : 1 a 2 cucharaditas después de las principales comidas

Contraindicaciones:

ANTIAX está contraindicado en pacientes que posean hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula. Está contraindicado en pacientes que padezcan o en quienes se sospeche perforación u obstrucción intestinal.

No administrar a menores de 12 años, o en pacientes que presenten dolor abdominal, vómitos o fiebre.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más comúnmente reportados tras la administración de simeticona son los gastrointestinales, eventos que incluyen diarrea, nauseas, vómitos. Además se ha reportado cefalea, faringitis, rinitis y otalgia tras la administración de simeticona.

Los eventos adversos más frecuentemente descritos tras la administración de antiácidos que contienen aluminio o magnesio son constipación y diarrea. Además se han descrito obstrucción intestinal, hiperosmolaridad y prurito.

Producto del uso prolongado de antiácidos se han reportado otros efectos adversos: disminución del colesterol LDL, hipermagnesemia, deficiencia de cobre, deficiencia de vitaminas y osteomalacia.

Se han reportado casos en donde pacientes en diálisis sometidos a tratamiento con antiácidos, experimentaron demencia. Otros reportes describen encefalopatía progresiva, confusión, convulsiones y coma tras la administración de antiácidos a pacientes con insuficiencia renal grave.

Precauciones y Advertencias:

El uso de ANTIAX podría enmascarar los síntomas de enfermedades más graves como son las úlceras o hemorragias digestivas secundarias al abuso de anti-inflamatorios no esteroidales. Si los síntomas empeoran, o si a pesar del tratamiento persisten por más de 7 días, o recurren, se debe realizar un examen clínico para descartar una enfermedad subyacente, por ejemplo una úlcera péptica o un proceso maligno.

Podría causar diarrea y potencialmente también podría causar deshidratación. Debe usarse con precaución en pacientes con daño renal, especialmente en aquellos que se encuentran en etapas avanzadas de la enfermedad.

El uso de antiácidos puede ocasionar alteraciones en la absorción de otros medicamentos, disminuyendo la efectividad de otras terapias medicamentosas que se administren conjuntamente con antiácidos.

Los antiácidos que contienen magnesio pueden originar, en tratamientos prolongados y en pacientes con insuficiencia renal, hipermagnesemia. De no existir insuficiencia renal, el riñón elimina rápidamente los iones de magnesio absorbidos.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: los antiácidos que contienen aluminio se han utilizado en dosis habituales en mujeres embarazadas con función renal normal; la probabilidad de riesgo de efectos adversos en el feto es baja. Se ha sugerido que el aluminio se puede llegar a absorber con el uso de antiácidos; lo que puede dar lugar a la aparición de alteraciones funcionales en los órganos fetales potencialmente sensibles, incluyendo el sistema nervioso central y riñones. Sin embargo, no hay datos clínicos para apoyar estos u otros efectos teratogénicos o toxicidad embrionaria por el uso de distintos antiácidos durante el embarazo. Por otra parte la biodisponibilidad del aluminio a partir de los antiácidos es baja, lo que limita la potencial exposición del feto al aluminio. Sin embargo, conviene tener en cuenta la posibilidad de la aparición de problemas ligados a una disminución de la absorción de hierro, fluoruros y fosfatos en tratamientos prolongados y/o a altas dosis. Se deben sopesar los beneficios potenciales del tratamiento farmacológico versus los riesgos para el feto antes de administrar este tipo de medicamento durante el embarazo.

Lactancia: La información es insuficiente para determinar el riesgo infantil cuando se administra durante la lactancia. Se deben sopesar los beneficios potenciales del tratamiento farmacológico versus los riesgos para el feto antes de administrar este tipo de medicamento durante el embarazo.

El aluminio que es absorbido debido a la ingesta materna de antiácidos en dosis normales es bajo, en pacientes con función renal normal. Por lo tanto, las concentraciones en la leche materna probablemente sean bajas. La acumulación de aluminio en el recién nacido o lactante puede, sin embargo, ser causa de toxicidad, ya que las cantidades de aluminio transferidas a través de la leche materna pueden ser aditivas a otras fuentes de aluminio tales como líquidos administrados por vía parenteral o a través de la nutrición. Los bebés prematuros y los nacidos con insuficiencia renal pueden tener mayor riesgo de acumulación de aluminio.

Interacciones:

Los antiácidos modifican la absorción o la excreción de muchos medicamentos, por lo que se deberá separar la toma de cualquier antiácido de otros medicamentos en un mínimo de 1 a 2 horas, de manera que las posibles interacciones puedan reducirse o evitarse.

El uso concomitante de distintos antiácidos puede producir una disminución en la absorción de los medicamentos que se co-administran junto a ellos, pudiendo llegar a perderse su efectividad terapéutica; dentro de estos medicamentos tenemos penicilamina, cloroquina, clorpromazina, cimetidina, ciclosporinas, rosuvastatina, bifosfonatos, antivirales y retrovirales (como amprenavir, atazanavir, delavirdine, etc.), ketoconazol, itraconazol, atenolol, captopril, propranolol, digitálicos, micofenolato, tacrolimus, dasatinib, erlotinib y las sales de hierro, algunos antibióticos como las tetraciclinas, cefalosporinas, macrólidos y quinolonas.

Por el contrario, la disminución de la acidez en el estómago podría aumentar la absorción de algunos medicamentos, incluso llegando a producir intoxicaciones transitorias, dentro de estos medicamentos encontramos dicumarol, glipizida, gliburida.

El uso de antiácidos puede implicar un aumento en el pH de la orina; lo cual puede incrementar o disminuir la eliminación de algunos medicamentos que se excretan por vía renal, dentro de los medicamentos que se ven afectados están el ácido acetilsalicílico, alopurinol, efedrina, litio, pseudoefedrina, quinidina.

El uso conjunto con sales que posean aluminio incrementa el riesgo de intoxicación con aluminio, cuadro caracterizado por cambios de la personalidad, convulsiones y coma.

Sobredosificación:

La intoxicación aguda por magaldrato es muy improbable, ya que el aluminio y el magnesio se absorben en escasa medida.

En tratamientos muy prolongados y a dosis altas, en pacientes con deterioro de la función renal, puede haber signos de intoxicación crónica por aluminio y/o magnesio. La hiperaluminemia puede manifestarse como osteomalacia, osteoporosis, agravamiento de demencia o encefalopatía. La hipermagnesemia puede manifestarse inicialmente como hiporreflexia y debilidad muscular y en casos graves, puede aparecer hipotensión, bradicardia y paro respiratorio. El tratamiento consiste en la suspensión de la medicación, medidas de soporte y, dependiendo de la situación clínica del paciente y niveles plasmáticos de aluminio y magnesio, en la administración de desferroxiamina (quelante del aluminio) y/o gluconato de calcio para contrarrestar la hipermagnesemia.

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

BILASI SAVAL 10 MG

Antihistamínico



Composición:

BILASI® COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 10 mg
Cada comprimido bucodispersable contiene:
Bilastina 10 mg
Excipientes: manitol, croscarmelosa de sodio, sucralosa, glicirrinato de amonio, sabor cereza, sabor plátano, ácido esteárico, c.s.

Presentaciones:

Envase con 10 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Antihistamínicos de uso sistémico, otros antihistamínicos de uso sistémico.
Código ATC: R06AX29.

Mecanismo de acción:
Bilastina es un antagonista de la histamina no sedante y de acción prolongada, con afinidad antagonista selectiva por los receptores H1 periféricos y sin afinidad por los receptores muscarínicos.
Tras la administración de una dosis única bilastina inhibió durante 24 horas las reacciones cutáneas de habón y eritema inducidas por histamina.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Bilastina se absorbe rápidamente tras la administración oral con un tiempo de aproximadamente 1,3 horas hasta alcanzar la concentración plasmática máxima. No se ha observado acumulación. La biodisponibilidad oral media de bilastina es del 61%.

Distribución:
Estudios in vitro e in vivo han demostrado que bilastina es un substrato de la P-gp (ver “Interacción con ketoconazol o eritromicina” e “Interacción con diltiazem”) y del OATP (ver “Interacción con zumo de pomelo”). A las dosis terapéuticas la unión de bilastina a las proteínas plasmáticas es de 84-90%.

Biotransformación:
En estudios in vitro bilastina no indujo ni inhibió la actividad de los isoenzimas del CYP450.

Eliminación:
En un estudio de balance de masas realizado en voluntarios adultos sanos, tras la administración de una dosis única de 20 mg de 14C-bilastina, casi el 95% de la dosis administrada fue recuperada en orina (28,3%) y heces (66,5%) como bilastina inalterada, confirmando que bilastina no es significativamente metabolizada en humanos. La vida media de eliminación calculada en voluntarios sanos fue de 14,5 h.

Linealidad:
Bilastina presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis estudiado (5 a 220 mg), con una baja variabilidad interindividual.

Insuficiencia renal:
Los efectos de bilastina en pacientes con insuficiencia renal han sido estudiado en adultos.

En un estudio realizado en sujetos con insuficiencia renal la AUC0- media (DE) aumentó de 737,4 (±260,8) ngxhr/ml en sujetos sin insuficiencia (IFG: > 80 ml/min/1,73 m2) a 967,4 (±140,2) ngxhr/ml en sujetos con insuficiencia leve (IFG: 50-80 ml/min/1,73 m2), 1384,2 (±263,23) ngxhr/ml en sujetos con insuficiencia moderada (IFG: 30 - <50 ml/min/1,73 m2), y 1708,5 (±699,0) ngxhr/ml en sujetos con insuficiencia grave (IFG: < 30 ml/min/1,73 m2). La semivida de eliminación media (±DE) de bilastina fue de 9,3 h (±2,8) en sujetos sin insuficiencia, 15,1 h (±7,7) en sujetos con insuficiencia leve, 10,5 h (±2,3) en sujetos con insuficiencia moderada y 18,4 h (±11,4) en sujetos con insuficiencia grave. La excreción urinaria de bilastina fue esencialmente completa tras 48 -72 h en todos los sujetos. No cabe esperar que estos cambios farmacocinéticos tengan una influencia clínicamente relevante sobre la seguridad de bilastina, ya que los niveles plasmáticos de bilastina en pacientes con insuficiencia renal continúan estando dentro del rango de seguridad de bilastina.

Insuficiencia hepática:
No hay datos farmacocinéticos en sujetos con insuficiencia hepática. Bilastina no es metabolizada en humanos. Puesto que los resultados del estudio en insuficiencia renal indican que la vía renal es la vía principal responsable de la eliminación, cabe esperar que la excreción biliar sólo esté implicada de forma marginal en la eliminación de bilastina. No se espera que los cambios en la función hepática tengan una influencia clínicamente relevante en la farmacocinética de bilastina.

Población pediátrica:
Los datos farmacocinéticos en niños han sido obtenidos de un estudio farmacocinético de fase II que incluía 31 niños de edades comprendidas entre 4 y 11 años con rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica, a los cuales se les administró una toma diaria de bilastina 10 mg comprimidos bucodispersables. El análisis farmacocinético de los datos de concentraciones plasmáticas mostró que la dosis pediátrica de bilastina 10 mg una vez al día da como resultado una exposición sistémica equivalente a la observada tras administrar una dosis de 20 mg en adultos y adolescentes, siendo el valor de AUC promedio de 1.014 ng*hr/ml para niños de 6 a 11 años. Estos resultados estuvieron muy por debajo del umbral de seguridad basado en los datos de dosis de 80 mg una vez al día en adultos de acuerdo con el perfil de seguridad del medicamento. Estos resultados confirmaron la elección de bilastina vía oral una vez al día como la dosis terapéutica recomendada para población pediátrica en el rango de edad de 2 a 11 años.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Los datos de los estudios no clínicos con bilastina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En los estudios de toxicidad para la reproducción únicamente se observaron efectos de bilastina sobre el feto (pérdidas pre- y post-implantación en ratas y osificación incompleta de los huesos craneales, el esternón y los miembros en conejos) a dosis tóxicas para la madre.
Los niveles de exposición determinados por las NOAEL son superiores (> 30 veces) a los niveles de exposición alcanzados en humanos a la dosis terapéutica recomendada.

En un estudio sobre lactancia se detectó bilastina en la leche de ratas en periodo de lactancia tras la administración oral de una dosis única (20 mg/kg). Las concentraciones de bilastina en la leche fueron alrededor de la mitad de las del plasma materno. Se desconoce la relevancia de estos resultados para los humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas, la administración oral de bilastina a dosis hasta 1000 mg/kg/día no indujo ningún efecto sobre los órganos reproductivos de los machos ni de las hembras. Los índices de apareamiento, fertilidad y gravidez no se vieron afectados.
Tal y como se observó en un estudio de distribución en ratas, con determinación de las concentraciones de fármaco por autorradiografía, bilastina no se acumula a nivel del SNC.

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria. Bilasi® comprimidos bucodispersables 10 mg está indicado en niños de 2 a 11 años de edad.

Posología y Administración:

Posología
Población pediátrica
- Niños de 2 a 11 años de edad:
10 mg de bilastina (1 comprimido bucodispersable) una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (rinitis alérgica estacional y perenne) y de la urticaria.

El comprimido bucodispersable debe administrarse una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos o de zumos de frutas.

- Niños menores de 2 años de edad:
Los datos actualmente disponibles se incluyen en algunas secciones de la monografía, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Por lo tanto, no se debe usar bilastina en este grupo de edad.
En adultos y adolescentes (mayores de 12 años) la administración apropiada es bilastina 20 mg en comprimidos.

Duración del tratamiento:
Para rinoconjuntivitis alérgica el tratamiento debe limitarse al periodo de exposición a los alérgenos. Para rinitis alérgica estacional el tratamiento puede interrumpirse cuando se hayan resuelto los síntomas y reiniciarse en caso de que estos reaparezcan. En rinitis alérgica perenne se puede proponer al paciente el tratamiento continuado durante los periodos de exposición a los alérgenos. Para urticaria la duración del tratamiento depende del tipo, duración y evolución de los síntomas.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina en niños con insuficiencia renal. Los estudios realizados en grupos de adultos con un riesgo especial (pacientes con insuficiencia renal) indican que no se requiere ajustar la dosis de bilastina en adultos.

Insuficiencia hepática
No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina en niños con insuficiencia hepática. No hay experiencia clínica en pacientes adultos ni pediátricos con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que bilastina no se metaboliza y se elimina inalterada en orina y heces, no se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad en pacientes adultos. Por ello, no se requiere ajustar la dosis en pacientes adultos con insuficiencia hepática.

Forma de administración
Vía oral

El comprimido bucodispersable se debe colocar en la boca donde se disuelve rápidamente en la saliva, por lo que se puede tragar fácilmente. Alternativamente, el comprimido bucodispersable se puede dispersar en agua antes de la administración. No se debe utilizar zumo de pomelo o cualquier otro zumo de fruta para la dispersión.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad en la población pediátrica
Durante el desarrollo clínico, la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en adolescentes (de 12 a 17 años de edad) fueron las mismas que las observadas en adultos. La información recogida en esta población (adolescentes) durante la post-comercialización, ha confirmado los resultados de los ensayos clínicos.

En un ensayo clínico controlado de 12 semanas, el porcentaje de niños (2-11 años) que notificaron acontecimientos adversos (AAs) después del tratamiento con bilastina 10 mg para rinoconjuntivitis alérgica o urticaria idiopática crónica fue comparable con los pacientes que recibieron placebo (68,5% versus 67,5 %).
Los AAs relacionados notificados más frecuentemente por 291 niños (2-11 años) que recibieron bilastina (en la forma farmacéutica de comprimidos bucodispersables) durante los ensayos clínicos (#260 niños expuestos en el estudio clínico de seguridad, 31 niños expuestos en el estudio farmacocinético) fueron dolor de cabeza, conjuntivitis alérgica, rinitis y dolor abdominal. Estos acontecimientos adversos relacionados ocurrieron con una frecuencia comparable en 249 pacientes que recibieron placebo.

Resumen tabulado de reacciones adversas en la población pediátrica
La siguiente tabla muestra los acontecimientos adversos al menos posiblemente relacionados con bilastina y notificados en más del 0,1% de los niños (2-11 años) tratados con bilastina durante el desarrollo clínico.

Las frecuencias se han clasificado de la siguiente forma:
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)

Para mayores antecedente sobre reacciones adversas, ver **PDF adjunto**.

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:

Población pediátrica:
La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas.
En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, la administración concomitante de bilastina con inhibidores de la P-glicoproteína, tales como p.ej., ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de bilastina y por tanto aumentar el riesgo de efectos adversos de bilastina. Por ello, la administración concomitante de bilastina e inhibidores de la P-glicoproteína debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido bucodispersable; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Un estudio realizado en adultos para evaluar los efectos de bilastina sobre la capacidad para conducir, demostró que el tratamiento con 20 mg de bilastina no afectó al rendimiento durante la conducción. No obstante, dado que puede variar la respuesta individual al medicamento, se recomienda a los pacientes no conducir o utilizar máquinas hasta que hayan establecido su propia respuesta a bilastina.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No hay datos relativos al uso de bilastina en mujeres embarazadas o éstos son limitados.
Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Bilastina durante el embarazo.

Lactancia:
La excreción de bilastina en la leche no ha sido estudiada en humanos. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que bilastina se excreta en la leche. Se debe decidir si continuar/discontinuar la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Bilastina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con bilastina para la madre.

Fertilidad:
No hay datos clínicos o éstos son limitados. En un estudio en ratas no se detectó ningún efecto negativo sobre la fertilidad.

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos y se resumen a continuación.
Interacción con alimentos: Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad oral de bilastina 20 mg comprimidos en un 30% y de bilastina 10 mg comprimidos bucodispersables en un 20%.

Interacción con zumo de pomelo: La administración concomitante de bilastina 20 mg y zumo de pomelo disminuyó la biodisponibilidad de bilastina en un 30%. Este efecto puede ocurrir también con otros zumos de frutas. El grado de reducción en la biodisponibilidad puede variar entre fabricantes y frutos. El mecanismo responsable de esta interacción es la inhibición del OATP1A2, un transportador de captación, del cual bilastina es sustrato. Los medicamentos que sean sustratos o inhibidores de OATP1A2, tales como ritonavir o rifampicina, podrían igualmente reducir las concentraciones plasmáticas de bilastina.

Interacción con ketoconazol o eritromicina: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y ketoconazol 400 mg una vez al día o eritromicina 500 mg 3 veces al día aumentó el AUC de bilastina en 2 veces y la Cmax en 2-3 veces. Estos cambios se pueden explicar debido a la interacción con transportadores intestinales de excreción, ya que bilastina es sustrato de la P-gp y no es metabolizada. Estos cambios no parecen afectar al perfil de seguridad de bilastina y ketoconazol o eritromicina, respectivamente. Otros medicamentos que sean sustratos o inhibidores de la P-gp, tal como ciclosporina, podrían igualmente aumentar las concentraciones plasmáticas de bilastina.

Interacción con diltiazem: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y diltiazem 60 mg una vez al día aumentó la Cmax de bilastina un 50%. Este efecto se puede explicar por la interacción con transportadores intestinales de excreción y no parece afectar al perfil de seguridad de bilastina.

Interacción con alcohol: El rendimiento psicomotor tras la administración concomitante de alcohol y 20 mg de bilastina una vez al día fue similar al observado tras la administración de alcohol y placebo.

Interacción con lorazepam: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y lorazepam 3 mg una vez al día durante 8 días no potenció los efectos depresores del SNC de lorazepam.

Población pediátrica
No se han realizado estudios de interacciones en niños con los comprimidos bucodispersables de bilastina. Dado que no hay experiencia clínica sobre la interacción de bilastina con otros medicamentos, alimentos o zumos de frutas en niños, actualmente se deben considerar los resultados obtenidos en los estudios de interacciones con adultos cuando se prescriba bilastina pediátrica. No existen datos clínicos en niños para asegurar que los cambios en la AUC o Cmax debidos a interacciones afectan al perfil de seguridad de bilastina.

Sobredosificación:

No hay datos de sobredosis en niños.
La información relacionada con sobredosis aguda de bilastina se recoge de la experiencia de los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo en adultos y la vigilancia post-comercialización. En los ensayos clínicos, tras la administración de bilastina a dosis de 10 a 11 veces la dosis terapéutica (220 mg como dosis única o 200 mg/día durante 7 días) a 26 voluntarios adultos sanos, la frecuencia de acontecimientos adversos tras el tratamiento fue dos veces superior a la observada tras la administración de placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron mareo, cefalea y náusea. No se notificaron acontecimientos adversos graves ni prolongaciones significativas del intervalo QTc. La información recogida durante la post-comercialización coincide con la información obtenida en los ensayos clínicos.

La evaluación crítica del efecto de dosis múltiples de bilastina (100 mg durante 4 días) sobre la repolarización ventricular en “un estudio cruzado de thorough QT/QTc” realizado con 30 voluntarios adultos sanos no mostró ninguna prolongación significativa del intervalo QTc.

En caso de producirse una sobredosis se recomienda tratamiento sintomático y de soporte.
No se conoce ningún antídoto específico para bilastina.

BILASI SAVAL 20 MG

Antihistamínico



Bibliografia:

1.Folleto producto Bilastina comprimidos 20 mg, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [En línea] Revisión: Abril 2022

Composición:

Cada comprimido contiene:
Bilastina 20 mg
Excipientes: celulosa microcristalina pH 102, almidón glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal anhidro, estearato de magnesio, c.s.

Presentaciones:

Envase con 10 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Antihistamínicos de uso sistémico, otros antihistamínicos de uso sistémico.
Código ATC: R06AX29.

Mecanismo de acción:
Bilastina es un antagonista de la histamina no sedante y de acción prolongada, con afinidad antagonista selectiva por los receptores H1 periféricos y sin afinidad por los receptores muscarínicos.
Tras la administración de una dosis única bilastina inhibió durante 24 horas las reacciones cutáneas de habón y eritema inducidas por histamina.

Eficacia clínica y seguridad:
En ensayos clínicos realizados en pacientes adultos y adolescentes con rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne), bilastina administrada en una única dosis diaria de 20 mg durante 14-28 días fue eficaz para aliviar los síntomas, tales como estornudos, rinorrea, picor nasal, congestión nasal, picor ocular, lagrimeo y enrojecimiento ocular. Bilastina controló los síntomas de forma eficaz durante 24 horas.
En dos ensayos clínicos realizados en pacientes con urticaria crónica idiopática, bilastina administrada en una única dosis diaria de 20 mg durante 28 días fue eficaz para aliviar la intensidad del prurito y el número y tamaño de los habones, así como el malestar de los pacientes derivado de la urticaria. Los pacientes obtuvieron una mejoría en la calidad del sueño y en la calidad de vida.
En los ensayos clínicos realizados con bilastina no se observó ninguna prolongación del intervalo QTc ni ningún otro efecto cardiovascular clínicamente relevantes, incluso a dosis hasta 200 mg diarios (10 veces la dosis terapéutica) durante 7 días en 9 sujetos o incluso cuando se administraron de forma concomitante inhibidores de P-gp, tales como ketoconazol (24 sujetos) y eritromicina (24 sujetos). Además se ha llevado a cabo un estudio “thorough QT” en 30 voluntarios.
En los ensayos clínicos controlados realizados con la dosis recomendada, 20 mg una vez al día, el perfil de seguridad de bilastina sobre el SNC fue similar al placebo y la incidencia de somnolencia no fue estadísticamente

diferente a placebo. Bilastina a dosis hasta 40 mg q.d. no afectó al rendimiento psicomotor en los ensayos clínicos y no afectó a la capacidad de conducción en un estudio estándar de conducción.

La eficacia y seguridad de bilastina en los pacientes de edad avanzada (> 65 años) incluidos en los estudios de fase II y III no mostraron diferencias con respecto a pacientes más jóvenes. Un estudio post autorización con 146 pacientes de edad avanzada no mostró diferencias en el perfil de seguridad con respecto a la población adulta.

Población pediátrica:
En el desarrollo clínico del producto referente se incluyeron adolescentes (de 12 a 17 años). Durante los ensayos clínicos 128 adolescentes recibieron bilastina (81 en ensayos doble ciego de rinoconjuntivitis alérgica). Otros 116 adolescentes fueron asignados al azar a comparadores activos o placebo. No se observaron diferencias en eficacia ni en seguridad entre adultos y adolescentes.
De acuerdo a las directrices, la eficacia probada en adultos y adolescentes se puede extrapolar a niños, habiéndose demostrado que la exposición sistémica de 10 mg de bilastina en niños de 6 a 11 años de edad con un peso corporal mínimo de 20 kg es equivalente a la exposición de 20 mg de bilastina en adultos (ver sección 5.2). La extrapolación de datos de adultos y adolescentes se considera apropiada para este medicamento dado que la fisiopatología de la rinoconjuntivitis alérgica y la urticaria es la misma para todos los grupos de edad.

En un ensayo clínico controlado de 12 semanas con niños de 2 a 11 años de edad (509 niños en total, 260 tratados con 10 mg de bilastina: 58 de 2 a <6 años de edad, 105 de 6 a <9 años de edad y 97 de 9 a <12 años de edad; y 249 tratados con placebo: 58 de 2 a <6 años de edad, 95 de 6 a <9 años de edad y 96 de 9 a <12 años de edad), a la dosis pediátrica recomendada de 10 mg una vez al día, el perfil de seguridad de bilastina (n = 260) fue similar a placebo (n = 249), con reacciones adversas a medicamentos observados en 5,8% y 8,0% de los pacientes que tomaron 10 mg de bilastina y placebo, respectivamente. Durante este estudio, ambos grupos, bilastina 10 mg y placebo, mostraron una ligera disminución en las puntuaciones de somnolencia y sedación en el Cuestionario de Sueño Pediátrico, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. En estos niños de 2-11 años de edad no se detectaron diferencias significativas en QTc tras la administración de 10 mg de bilastina diaria en comparación con placebo. Los cuestionarios de Calidad de Vida específicos para niños con rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica mostraron un incremento general en las puntuaciones tras 12 semanas sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de bilastina y placebo. La población total de 509 niños incluyó: 479 sujetos con rinoconjuntivitis alérgica y 30 sujetos diagnosticados de urticaria crónica. 260 niños recibieron bilastina, 252 (96,9%) para rinoconjuntivitis alérgica y 8 (3,1%) para la urticaria crónica. Por analogía, 249 niños recibieron placebo, 227 (91,2%) para rinoconjuntivitis alérgica y 22 (8,8%) para la urticaria crónica.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene bilastina en todos los grupos de la población pediátrica menores de 2 años de edad.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Bilastina se absorbe rápidamente tras la administración oral con un tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de aproximadamente 1,3 horas. No se ha observado acumulación. La biodisponibilidad oral media de bilastina es del 61%.

Distribución:
Estudios in vitro e in vivo han demostrado que bilastina es un substrato de la P-gp (ver sección 4.5 Interacción con ketoconazol, eritromicina y diltiazem) y del OATP (ver sección 4.5 Interacción con zumo de pomelo). Bilastina no parece ser un substrato del transportador BCRP ni de los transportadores renales OCT2, OAT1 y OAT3. En base a los estudios in vitro, no cabe esperar que bilastina inhiba los siguientes transportadores a nivel de la circulación sistémica: P-gp, MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, y NTCP, ya que sólo se detectó una ligera inhibición para P-gp, OATP2B1 y OCT1, estimándose una CI50 ≥ 300 µM, muy superior a la concentración plasmática máxima Cmax y por ello, estas interacciones carecen de relevancia clínica. Sin embargo, en base a estos resultados no se puede descartar que bilastina sea inhibidor de transportadores presentes en la mucosa intestinal, como por ejemplo P-gp.

A las dosis terapéuticas la unión de bilastina a las proteínas plasmáticas es de 84-90%.

Metabolismo o Biotransformación:
En estudios in vitro bilastina no indujo ni inhibió la actividad de los isoenzimas del CYP450.

Eliminación:
En un estudio de balance de masas realizado en voluntarios sanos, tras la administración de una dosis única de 20 mg de 14C-bilastina, casi el 95% de la dosis administrada fue recuperada en orina (28,3%) y heces (66,5%) como bilastina inalterada, confirmando que bilastina no es significativamente metabolizada en humanos. La vida media de eliminación calculada en voluntarios sanos fue de 14,5 h.
Linealidad/ No linealidad
Bilastina presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis estudiado (5 a 220 mg), con una baja variabilidad interindividual.

Insuficiencia renal:
En un estudio realizado en sujetos con insuficiencia renal la AUC0- media (DE) aumentó de 737,4 (±260,8) ngxhr/ml en sujetos sin insuficiencia (IFG: > 80 ml/min/1,73 m2) a: 967,4 (±140,2) ngxhr/ml en sujetos con insuficiencia leve (IFG: 50-80 mL/min/1,73 m2), 1384,2 (±263,23) ngxhr/ml en sujetos con insuficiencia moderada (IFG: 30 - <50 ml/min/1,73 m2), y 1708,5 (±699,0) ngxhr/ml en sujetos con insuficiencia severa (IFG: < 30 ml/min/1,73 m2). La semivida de eliminación (media ± DE) de bilastina fue de 9,3 h (± 2,8) en sujetos sin insuficiencia, 15,1 h (± 7,7) en sujetos con insuficiencia leve, 10,5 h (± 2,3) en sujetos con insuficiencia moderada y 18,4 h (± 11,4) en sujetos con insuficiencia severa. La excreción urinaria de bilastina fue completa tras 48 -72 h en todos los sujetos. No cabe esperar que estos cambios farmacocinéticos tengan una influencia clínicamente relevante sobre la seguridad de bilastina, ya que los niveles plasmáticos de bilastina en pacientes con insuficiencia renal continúan estando dentro del rango de seguridad de bilastina.

Insuficiencia hepática:
No hay datos farmacocinéticos en sujetos con insuficiencia hepática. Bilastina no es metabolizada en humanos. Puesto que los resultados del estudio en insuficiencia renal indican que la vía renal es la principal responsable de la eliminación cabe esperar que la excreción biliar sólo esté implicada de forma marginal en la eliminación de bilastina. No se espera que los cambios en la función hepática tengan una influencia clínicamente relevante en la farmacocinética de bilastina.

Pacientes de edad avanzada:
En sujetos mayores de 65 años sólo se dispone de datos farmacocinéticos limitados. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética de bilastina en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) comparados con la población adulta de edad comprendida entre 18 y 35 años.

Población pediátrica:
No se dispone de datos farmacocinéticos en adolescentes (de 12 a 17 años) aunque se considera apropiada la extrapolación a partir de los datos disponibles en adultos.

Los datos farmacocinéticos en niños han sido obtenidos de un estudio farmacocinético de fase II que incluía 31 niños de edades comprendidas entre 4 y 11 años con rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica, a los cuales se les administró una toma diaria de bilastina 10 mg comprimidos bucodispersables. El análisis farmacocinético de los datos de concentraciones plasmáticas mostró que la dosis pediátrica de bilastina 10 mg una vez al día da como resultado una exposición sistémica equivalente a la observada tras administrar una dosis de 20 mg en adultos y adolescentes, siendo el valor de AUC promedio de 1.014 ng*hr/ml para niños de 6 a 11 años. Estos resultados estuvieron muy por debajo del umbral de seguridad basado en los datos de dosis de 80 mg una vez al día en adultos de acuerdo con el perfil de seguridad del medicamento. Estos resultados confirmaron la elección de bilastina 10 mg vía oral una vez al día como la dosis terapéutica recomendada para población pediátrica en el rango de edad de 6 a 11 años con un peso corporal mínimo de 20 kg.

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.
En los estudios de toxicidad para la reproducción únicamente se observaron efectos de bilastina sobre el feto (pérdidas pre- y post-implantación en ratas y osificación incompleta de huesos craneales, esternón y miembros en conejos) a dosis tóxicas para la madre.
Los niveles de exposición determinados por las NOAEL son superiores (> 30 veces) a los niveles de exposición

alcanzados en humanos a la dosis terapéutica recomendada.
En un estudio sobre lactancia se detectó bilastina, en la leche de ratas en periodo de lactancia, tras la administración de una dosis única oral (20 mg/kg). Las concentraciones de bilastina en la leche fueron de alrededor de la mitad de las del plasma materno. Se desconoce la relevancia de estos resultados para los humanos.
En un estudio de fertilidad en ratas, la administración oral de bilastina a dosis hasta 1000 mg/kg/día no indujo ningún efecto sobre los órganos reproductivos de los machos ni de las hembras. Los índices de apareamiento, fertilidad y gravidez no se vieron afectados.
Tal y como se observó en un estudio de distribución en ratas con determinación de las concentraciones de fármaco por autorradiografía, bilastina no se acumula a nivel del SNC.

Indicaciones:

Alivio sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica y urticaria que cursen con síntomas leves en adultos y adolescentes a partir de los 12 años.

Posología y Administración:

Posología
Adultos y adolescentes (edad igual o superior a 12 años)
20 mg de bilastina (1 comprimido) una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (RAE y RAP) y de la urticaria.
El comprimido debe administrarse una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos o de zumos de frutas.

Duración del tratamiento:
La duración del tratamiento deberá ser lo más breve posible y no debe exceder de 7 días. Si los síntomas persisten más de 7 días o empeoran, los pacientes deben consultar a un médico para minimizar el riesgo de enmascaramiento de una enfermedad subyacente.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal
Los estudios realizados en grupos de adultos con un riesgo especial (pacientes con insuficiencia renal) indican que no se requiere ajustar la dosis de bilastina en adultos.

Insuficiencia hepática:
No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que bilastina no se metaboliza y se elimina inalterada en orina y heces, no se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad. Por ello, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica:
- Niños de 6 a 11 años de edad con un peso corporal mínimo de 20 kg:
Bilastina comprimidos 10 mg y bilastina solución oral 2,5 mg/mL son apropiados para administrar a esta población.

- Niños menores de 6 años de edad o un peso inferior a 20 kg:
Los datos actualmente disponibles se incluyen en algunas secciones de la monografía, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Por lo tanto, no se debe usar bilastina en este grupo de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina en niños con insuficiencia renal o hepática.

Forma de administración

Vía oral.
El comprimido puede tragarse con agua. Se recomienda administrar la dosis diaria en una única toma.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad en pacientes adultos y adolescentes
La incidencia de acontecimientos adversos en pacientes adultos y adolescentes afectados de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática tratados con bilastina 20 mg en los estudios clínicos fue comparable a la incidencia en pacientes que recibieron placebo (12,7% frente a 12,8%).
Los ensayos clínicos de fase II y III realizados durante el desarrollo clínico incluyeron 2.525 pacientes tratados con diferentes dosis de bilastina, de los cuales, 1.697 recibieron 20 mg de bilastina. Adicionalmente, en estos ensayos 1.362 pacientes recibieron placebo. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente por los pacientes tratados con bilastina 20 mg para la indicación de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática fueron cefalea, somnolencia, mareo y fatiga. Estos acontecimientos adversos ocurrieron con una frecuencia similar en los pacientes que recibieron placebo.

Resumen tabulado de reacciones adversas
La siguiente tabla muestra las reacciones adversas al menos posiblemente relacionadas con bilastina y notificadas en más del 0,1% de los pacientes tratados con bilastina 20 mg durante el desarrollo clínico (N = 1.697).

Las frecuencias se han clasificado de la siguiente forma:
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)

Mayores antecedenetes sobre reacciones adversas, en el **PDF Adjunto.**

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:

Población pediátrica
La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas y hay poca experiencia clínica en niños de 2 a 5 años, por lo que bilastina no se debería utilizar en estos grupos de edad.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa la administración concomitante de bilastina con inhibidores de la P-glicoproteína, tales como p.ej., ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de bilastina y por tanto aumentar el riesgo de reacciones adversas de bilastina. Por ello, la administración concomitante de bilastina e inhibidores de la P-glicoproteína debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

El profesional sanitario deberá informar al paciente sobre la necesidad de pedir asistencia sanitaria urgente en caso de que aparezcan síntomas cardiovasculares, gastrointestinales o neurológicos sugestivos de anafilaxia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas:
Un estudio realizado en adultos para evaluar los efectos de bilastina sobre la capacidad para conducir demostró que el tratamiento con 20 mg no afectó al rendimiento durante la conducción. No obstante, dado que puede variar la respuesta individual al medicamento, se recomienda a los pacientes no conducir o utilizar máquinas hasta que hayan establecido su propia respuesta a bilastina.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo
No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de bilastina en mujeres embarazadas.
Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de bilastina durante el embarazo.

Lactancia
La excreción de bilastina en la leche no se ha estudiado en humanos. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que bilastina se excreta en la leche. Se debe decidir si continuar/discontinuar la lactancia o interrumpir/ abstenerse del tratamiento con bilastina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad
No hay datos clínicos o éstos son limitados. En un estudio en ratas no se detectó ningún efecto negativo sobre la fertilidad.

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos y se resumen a continuación:

Interacción con alimentos: Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad oral de bilastina en un 30%.

Interacción con zumo de pomelo: La administración concomitante de bilastina 20 mg y zumo de pomelo disminuyó la biodisponibilidad de bilastina en un 30%. Este efecto puede ocurrir también con otros zumos de frutas. El grado de reducción en la biodisponibilidad puede variar entre fabricantes y frutos. El mecanismo responsable de esta interacción es la inhibición del OATP1A2, un transportador de captación, del cual bilastina es sustrato. Los medicamentos que sean sustratos o inhibidores del OATP1A2, tales como ritonavir o rifampicina, podrían igualmente reducir las concentraciones plasmáticas de bilastina.

Interacción con ketoconazol o eritromicina: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y ketoconazol 400 mg una vez al día o eritromicina 500 mg tres veces al día aumentó el AUC de bilastina en 2 veces y la Cmax en 2-3 veces. Estos cambios se pueden explicar debido a la interacción con transportadores intestinales de excreción, ya que bilastina es sustrato de la P-gp y no es metabolizada. Estos cambios no parecen afectar al perfil de seguridad de bilastina y ketoconazol o eritromicina, respectivamente. Otros medicamentos que sean sustratos o inhibidores de la P-gp, tal como ciclosporina, podrían igualmente aumentar las concentraciones plasmáticas de bilastina.

Interacción con diltiazem: la administración concomitante de bilastina 20 mg y diltiazem 60 mg aumentó la Cmax de bilastina en un 50%. Este efecto se puede explicar por la interacción con transportadores intestinales de excreción y no parece afectar al perfil de seguridad de bilastina.

Interacción con alcohol: El rendimiento psicomotor tras la administración concomitante de alcohol y 20 mg de bilastina fue similar al observado tras la administración de alcohol y placebo.

Interacción con lorazepam: La administración concomitante de bilastina 20 mg y lorazepam 3 mg durante 8 días no potenció los efectos depresores del SNC causados por lorazepam.

Población pediátrica:
Los ensayos de interacciones se han realizado sólo en adultos. Dado que no hay experiencia clínica sobre la interacción de bilastina con otros medicamentos, alimentos o zumos de frutas en niños, actualmente se deben considerar los resultados obtenidos en los estudios de interacciones con adultos cuando se prescriba bilastina pediátrica. No existen datos clínicos en niños para asegurar que los cambios en la AUC o Cmax debidos a interacciones afectan al perfil de seguridad de bilastina.

Sobredosificación:

La información relacionada con sobredosis aguda de bilastina se recoge de la experiencia de los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo y durante la post-comercialización. En los ensayos clínicos del producto innovador, tras la administración de bilastina a dosis de 10 a 11 veces la dosis terapéutica (220 mg como dosis única o 200mg/día durante 7 días) a 26 voluntarios adultos sanos, la frecuencia de acontecimientos adversos tras el tratamiento fue dos veces superior a la observada tras la administración de placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron mareo, cefalea y náusea. No se notificaron acontecimientos adversos graves ni prolongaciones significativas del intervalo QTc. La información recogida durante la post-comercialización coincide con la información obtenida en los ensayos clínicos.

La evaluación crítica del efecto de dosis múltiples de bilastina (100 mg durante 4 días) sobre la repolarización ventricular en un estudio cruzado de “thorough QT/QTc” realizado con 30 voluntarios adultos sanos no mostró ninguna prolongación significativa del intervalo QTc.

No hay datos de sobredosis en niños.
En caso de producirse una sobredosis se recomienda tratamiento sintomático y de soporte.
No se conoce ningún antídoto específico para bilastina.

BLOX

Antihipertensivo



Descripcion:

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

Composición:

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

Candesartan cilexetil 16 mg
Excipientes c.s

Candesartan cilexetil 32 mg
Excipientes c.s

Presentaciones:

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

Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MECANISMO DE ACCIÓN

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

PERFIL FARMACOCINETICO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Indicaciones:

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

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Contraindicaciones:

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

Carcinogenesis:

No hay evidencias de mutagénesis, clastogénesis o carcinogénesis.

Reacciones Adversas:

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

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

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

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

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

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

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

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

Embarazo y Lactancia:

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

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

Interacciones:

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

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

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

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

Sobredosificación:

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

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

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

Candesartan probablemente no es removido por hemodiálisis.

Almacenaje:

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

BLOX-D

Antihipertensivo / Diurético



Bibliografia:

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

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

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

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

Descripcion:

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

Composición:

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

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

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

Presentaciones:

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

Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

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

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

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

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

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

MECANISMO DE ACCIÓN

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

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

PERFIL FARMACOCINETICO

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

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

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

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

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

Por el contrario hidroclorotiazida no muestra metabolización alguna.

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

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

Farmacocinética en poblaciones especiales:

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

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

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

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

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

Datos de seguridad preclínica:

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

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

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

Indicaciones:

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

Posología y Administración:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Contraindicaciones:

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

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

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

Reacciones Adversas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

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

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

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

Embarazo y Lactancia:

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

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

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

Interacciones:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sobredosificación:

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

Candesartán probablemente no es removido por hemodiálisis.

Almacenaje:

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

BRIMOF

Antiglaucomatoso



Bibliografia:

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

Descripcion:

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

Composición:

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

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

Presentaciones:

Envase sellado con 10 ml solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

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

MECANISMO DE ACCIÓN:

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

PERFIL FARMACOCINÉTICO:

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

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

Indicaciones:

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

Posología y Administración:

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

Contraindicaciones:

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

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas observadas en orden decreciente son:

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

Precauciones y Advertencias:

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

Embarazo y Lactancia:

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

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

Interacciones:

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

Sobredosificación:

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

Almacenaje:

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

BRINZOF-T

Antiglaucomatoso



Descripcion:

BRINZOF-T contiene dos principios activos: brinzolamida y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la PIO elevada principalmente por reducción de secreción de humor acuoso, pero lo hacen por diferentes mecanismos de acción. El efecto combinado de estos dos principios activos produce una reducción adicional de la PIO en comparación con cada uno de los componentes por separado.

Composición:

Cada 1 mL (27 gotas) de suspensión oftálmica contiene:
Brinzolamida 10 mg
Timolol (como maleato) 5 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de suspensión oftálmica contiene:
Brinzolamida 1,0 g
Timolol (como maleato) 0,5 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario sellado con 5 mL de suspensión oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:
BRINZOF-T contiene dos principios activos: brinzolamida y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la PIO elevada principalmente por reducción de secreción de humor acuoso, pero lo hacen por diferentes mecanismos de acción. El efecto combinado de estos dos principios activos produce una reducción adicional de la PIO en comparación con cada uno de los componentes por separado.
Brinzolamida, es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica II (AC-II), isoenzima predominante en el ojo. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo disminuye la secreción de humor acuoso, presumiblemente por reducción de la formación de iones bicarbonato lo que conlleva una reducción del transporte de sodio y fluido.
Timolol es un fármaco bloqueante adrenérgico no selectivo que carece de actividad simpaticomimética intrínseca, actividad depresora directa del miocardio o actividad estabilizadora de membrana. Los estudios en humanos con tonografía y fluorofotometría sugieren que su acción predominante se relaciona con reducción de la formación de humor acuoso y con un leve incremento del flujo de salida.

Efectos farmacodinámicos:
Efectos clínicos:
En un ensayo clínico controlado de 12 meses de duración, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular quienes en opinión del investigador podrían beneficiarse del tratamiento combinado y que presentan PIO basal media de 25 a 27 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de BRINZOF-T

administrado dos veces al día fue de 7 a 9 mmHg. La no inferioridad de BRINZOF-T frente a dorzolamida 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml respecto a la reducción media de la PIO se demostró en todas las visitas a través de todos los controles a distintos tiempos.
En un estudio clínico controlado de 6 meses en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO basal media de 25 a 27 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de BRINZOF-T administrado dos veces al día fue de 7 a 9 mmHg, y fue hasta 3 mmHg superior al de brinzolamida 10 mg/ml administrado dos veces al día y hasta 2 mmHg superior al de timolol 5 mg/ml administrado dos veces al día. Se observó una reducción estadísticamente superior en la PIO media en comparación con ambos brinzolamida y timolol en todos los tiempos y en todas las visitas a lo largo del ensayo.
En tres ensayos clínicos controlados, la molestia ocular tras instilación de BRINZOF-T fue significantemente más baja que la de dorzolamida 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción:
Después de la administración oftálmica, brinzolamida y timolol se absorben a través de la córnea y pasan a la circulación sistémica. En un estudio farmacocinético, sujetos sanos recibieron brinzolamida vía oral (1 mg) dos veces al día durante 2 semanas para acortar el tiempo en alcanzar el estado estacionario antes de comenzar la administración de BRINZOF-T. Después de administrar BRINZOF-T dos veces al día durante 13 semanas, el promedio de las concentraciones de brinzolamida en eritrocitos (RBC) fue 18,8 ± 3,29 µM, 18,1 ± 2,68 µM y 18,4 ± 3,01 µM a las 4, 10 y 15 semanas, respectivamente, indicando que se mantenían las concentraciones de brinzolamida en eritrocitos del estado estacionario.
En estado estacionario, después de la administración de BRINZOF-T, los valores de Cmax plasmática media y AUC0-12h de timolol fueron un 27% y 28% inferiores (Cmax: 0,824 ± 0,453 ng/ml; AUC0-12h:4,71 ± 4,29 ng·h/ml), respectivamente, en comparación con la administración de timolol 5 mg/ml (Cmax: 1,13 ± 0,494 ng/ml; AUC0-12h: 6,58 ± 3,18 ng h/ml). La menor exposición sistémica a timolol después de la administración de BRINZOF-T no es clínicamente significativa. Después de la administración de BRINZOF-T, la Cmax media de timolol se alcanzó a las 0,79 ± 0,45 horas.

Distribución:
La brinzolamida se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (alrededor del 60%). Se acumula en los eritrocitos debido a su elevada afinidad de unión a la AC-II y en menor grado a la AC-I. Su metabolito activo, el N-desetil también se acumula en los eritrocitos donde se une principalmente a AC-I. La afinidad de brinzolamida y del metabolito por los eritrocitos y tejido AC produce concentraciones plasmáticas bajas.
Los datos de distribución en tejido ocular de conejos mostraron que el timolol puede determinarse en humor acuoso hasta 48 horas después de la administración de BRINZOF-T. En estado estacionario, el timolol puede detectarse en plasma humano durante hasta 12 horas después de la administración de BRINZOF-T.

Biotransformación:
Las vías de metabolización de brinzolamida son N-desalquilación, O-desalquilación y la oxidación de su cadena lateral N-propil. El N-desetil brinzolamida es el metabolito principal de brinzolamida en humanos, el cual también se une a AC-I en presencia de brinzolamida y se acumula en los eritrocitos. Estudios in vitro muestran que el metabolito de brinzolamida implica principalmente al CYP3A4, así como al menos otros cuatro isoenzimas (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9).
Timolol se metaboliza por dos vías. En una ruta se forma una cadena lateral de etanolamina en el anillo de tiadiazol y en la otra una cadena lateral etanólica en el nitrógeno morfolínico y una segunda cadena lateral similar con un grupo carbonilo adyacente al nitrógeno. El metabolismo del timolol es mediado principalmente por CYP2D6.

Eliminación:
La brinzolamida se elimina principalmente por excreción renal (aproximadamente 60%).
Aproximadamente un 20% de la dosis se elimina en forma de metabolito en la orina. En orina, los componentes predominantes son brinzolamida y N-desetil-brinzolamida junto con trazas (<1%) de los metabolitos N-desmetoxipropil y O-desmetil.
El timolol y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Aproximadamente el 20% de una dosis de timolol se excreta inalterado por la orina y el resto en forma de metabolitos. La t1/2 plasmática de timolol es de 4,8 horas después de la administración de BRINZOF-T.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Brinzolamida:
Los datos de los estudios no clínicos con brinzolamida no muestran riesgos especiales para los seres humanos

según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, y potencial carcinogénico.
En estudios de toxicidad durante el desarrollo de conejos a dosis orales de brinzolamida de hasta 6 mg/kg/día (214 veces la dosis clínica diaria recomendada de 28 µg/kg/día) no se evidenció ningún efecto sobre el desarrollo fetal, a pesar de que se produjo toxicidad maternal significativa.
Estudios similares en ratas mostraron una leve reducción de la osificación del cráneo y esternebras de fetos de hembras que recibieron dosis de brinzolamida de 18 mg/kg/día (642 veces la dosis clínica diaria recomendada), pero no en las de 6 mg/kg/día. Estos hallazgos se observaron con dosis que causaron acidosis metabólica con disminución de la ganancia de peso corporal en las madres y reducción del peso fetal. En las crías de madres que recibieron brinzolamida por vía oral se observaron disminuciones del peso fetal dependientes de la dosis oral de brinzolamida administrada, que oscilaron desde un descenso leve (aproximadamente 5-6%) con 2 mg/kg/día a cerca del 14% con 18 mg/kg/día. Durante el periodo de lactancia, la concentración que no presentó efectos adversos en las crías fue de 5 mg/kg/día.

Timolol:
Los datos de los estudios no clínicos con timolol no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, y potencial carcinogénico. Estudios de toxicidad para la reproducción con timolol mostraron osificación fetal retardada en ratas sin efectos adversos en el desarrollo postnatal (a 50 mg/kg/día o 3.500 veces la dosis clínica diaria de 14 µg/kg/día) y un incremento de resorción fetal en conejos (a 90 mg/kg/día o 6.400 veces la dosis clínica diaria).

Indicaciones:

Disminución de la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular para los cuales la monoterapia no suministra la suficiente reducción de la PIO.

Posología y Administración:

Posología:
Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada.
La dosis es de una gota de BRINZOF-T dos veces al día en el saco conjuntival del ojo (s) afectado (s).
La absorción sistémica se reduce cuando se ocluye el conducto nasolagrimal o se cierran los ojos. Esto puede producir una disminución de las reacciones adversas sistémicas y un aumento de la actividad local.
Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe sobrepasar de una gota dos veces al día en el ojo (s) afectado(s).
Cuando BRINZOF-T vaya a sustituir a otro medicamento antiglaucomatoso oftálmico, se debe interrumpir la administración de ese otro medicamento e iniciar la administración de BRINZOF-T al día siguiente.

Poblaciones especiales
Población pediátrica:
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de BRINZOF-T en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

Insuficiencia hepática y renal
No se han realizado estudios con BRINZOF-T ni con timolol 5 mg/ml colirio en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.
No se ha estudiado el tratamiento con BRINZOF-T en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ni en pacientes con acidosis hiperclorémica.
Como la brinzolamida y su principal metabolito se excretan predominantemente por vía renal, BRINZOF-T está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.
BRINZOF-T se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Forma de administración
Vía oftálmica.
Se debe indicar a los pacientes que agiten bien el frasco antes de utilizarlo. Después de quitar el tapón, se debe

retirar el anillo del precinto de seguridad, si está suelto, antes de utilizar este medicamento.
Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la suspensión, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco.
Indique a los pacientes que deben mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.
Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.

Contraindicaciones:

1. Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en el producto.
2. Hipersensibilidad a otros betabloqueantes.
3. Hipersensibilidad a sulfonamidas.
4. Enfermedad reactiva de las vías respiratorias incluyendo asma bronquial o historial de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
5. Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado por marcapasos. Insuficiencia cardiaca evidente, shock cardiogénico.
6. Rinitis alérgica grave.
7. Acidosis hiperclorémica.
8. Insuficiencia renal grave.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Las reacciones adversas más frecuentes en ensayos clínicos fueron visión borrosa, irritación y dolor oculares, que ocurrieron aproximadamente del 2% al 7% de los pacientes.

Tabla resumen de reacciones adversas:
Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante ensayos clínicos y vigilancia post-comercialización con BRINZOF-T y con los componentes individuales brinzolamida y timolol. Se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Término preferido MedDRA (v.18.0)
Infecciones e infestaciones	No conocida: nasofaringitis[3], faringitis[3], sinusitis[3], rinitis[3]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: recuento disminuido de leucocitos[1] No conocida: recuento disminuido de hematíes[3], cloruro elevado en sangre[3]
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida: anafilaxia[2], shock anafilácitco[1], reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema[2], erupción generalizada y localizada[2], hipersensibilidad[1], urticaria[2], prurito[2]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida: hipoglucemia[2]
Trastornos psiquiátricos	Raras: insomnio[1] No conocida: depresión[1], pérdida de memoria[2], apatía[3], estado de ánimo deprimido[3], libido disminuida[3], pesadillas[2],[3], nerviosismo[3]
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: disgeusia[1] No conocida: isquemia cerebral[2], accidente cerebrovascular[2], síncope[2], incremento de los signos y síntomas de miastenia gravis[2], somnolencia[3], disfunción motora[3], amnesia[3], alteración de la memoria[3], parestesia[2],[3], temblor[3], hipoestesia[3], ageusia[3], mareo[1], cefalea[1]
Trastornos oculares	Frecuentes: queratitis puntiforme[1], visión borrosa[1], dolor ocular[1], irritación ocular[1]

Sistema de clasificación de órganos	Término preferido MedDRA (v.18.0)
	Poco frecuentes: queratitis[1],[2],[3], ojo seco[1], presencia de tinción de la córnea con tinte vital[1], secreción ocular[1], prurito en el ojo[1], sensación de cuerpo extraño en los ojos[1], hiperemia ocular[1], hiperemia de la conjuntiva[1]. Raras: erosión corneal[1], brote de cámara anterior[1], fotofobia[1], lagrimeo aumentado[1], hiperemia escleral[1], eritema del párpado[1], costra en margen de párpado[1]. No conocida: relación fóvea/papila del nervio óptico aumentada[3], desprendimiento coroidal después de cirugía de filtración[2], queratopatía[3], defecto del epitelio corneal[3], trastorno del epitelio corneal[3], presión intraocular aumentada[3], depósito en el ojo[3], manchas corneales[3], edema corneal[3], sensibilidad corneal disminuida[2], conjuntivitis[3], meibomitis[3], diplopía[2],[3], deslumbramiento[3], fotopsia3, agudeza visual disminuida[3], alteración visual[1], pterigión[3], molestia ocular[3], queratoconjuntivitis seca[3], hipoestesia del ojo[3], pigmentación de esclerótica[3], quiste subconjuntival[3], deterioro visual[3], hinchazón ocular[3], alergia ocular[3], madarosis[3], trastorno del párpado[3], edema palpebral[1], ptosis[2]
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida: vértigo[3], acúfenos[3]
Trastornos cardíacos	Frecuentes: frecuencia cardiaca disminuida[1] No conocida: parada cardiaca[2], insuficiencia cardiaca[2], insuficiencia cardiaca congestiva[2], bloqueo auriculoventricular[2], sufrimiento cardiorespiratorio[3], angina de pecho[3], bradicardia[2],[3], frecuencia cardiaca irregular[3], arritmia[2],[3], palpitaciones[2],[3], taquicardia[3], frecuencia cardiaca aumentada[3], dolor torácico[2], edema[2]
Trastornos vasculares	Poco frecuentes: presión arterial disminuida[1] No conocida: hipotensión[2], hipertensión[3], presión arterial aumentada[1], fenómeno de Raynaud[2], frío en pies y manos[2]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes: tos[1] Raras: dolor orofaríngeo[1], rinorrea[1] No conocida: broncoespasmo[2] (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), disnea[1], asma[3], epistaxis[1], hiperactividad bronquial[3], irritación de garganta[3], congestión nasal[3], congestión del tracto respiratorio alto[3], goteo postnasal[3], estornudos[3], sequedad nasal[3]
Trastornos gastrointestinales	No conocida: vómitos[2],[3], dolor en la zona superior del abdomen[1], dolor abdominal[2], diarrea[1], boca seca[1], náuseas[1], esofagitis[3], dispepsia[2],[3], molestia abdominal[3], molestia en el estómago[3], movimientos intestinales frecuentes[3], trastorno gastrointestinal[3], hipoestesia oral[3], paraestesia oral[3], flatulencia[3]
Trastornos hepatobiliares	No conocida: anomalías en las pruebas de la función hepática[3]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida: urticaria[3], erupción maculopapular[3], prurito generalizado[3], tirantez de piel[3], dermatitis[3], alopecia[1], rash psoriasiforme o exacerbación de psoriasis[2], erupción[1], eritema[1]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida: mialgia[1], espasmos musculares[3], artralgia[3], dolor de espalda[3], dolor en una extremidad[3]
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes: presencia de hematuria[1] No conocida: dolor renal[3], polaquiuria[3]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida: disfunción eréctil[3], disfunción sexual[2], libido disminuida[2]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes: malestar general[3] No conocida: dolor torácico[1], dolor[3], fatiga[1], astenia[2],[3], malestar torácico[3], sensación de inquietud[3], irritabilidad[3], edema periférico[3], residuo de medicamento[3]

Sistema de clasificación de órganos	Término preferido MedDRA (v.18.0)
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes: potasio elevado en sangre[1], lactato deshidrogenasa elevada en sangre[1]

1 reacciones adversas observadas con BRINZOF-T
2 reacciones adversas adicionales observadas con monoterapia de timolol
3 reacciones adversas adicionales observadas con monoterapia de brinzolamida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas: Una reacción adversa sistémica notificada con frecuencia durante los ensayos clínicos y asociada al uso con BRINZOF-T fue disgeusia (sabor amargo o extraño en la boca después de la instilación).
Posiblemente está causada por el paso del colirio a la nasofaringe a través del conducto nasolagrimal y se atribuye a la brinzolamida. La incidencia de este efecto puede reducirse con la oclusión nasolagrimal o cerrando los ojos suavemente.

BRINZOF-T contiene brinzolamida que es una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica con absorción sistémica. Los inhibidores sistémicos de la anhidrasa carbónica generalmente se asocian a efectos gastrointestinales, del sistema nervioso, hematológicos, renales y metabólicos. Tras la administración oftálmica, pueden producirse el mismo tipo de reacciones adversas que las atribuidas a los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales.
Timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares a las observadas con medicamentos betabloqueantes sistémicos. El listado de reacciones adversas incluye las reacciones observadas dentro de la clase de betabloqueantes oftálmicos. Las reacciones adversas adicionales relacionadas con el uso individual de los componentes que pueden ocurrir con BRINZOF-T están incluidas en la tabla anterior. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de administración oftálmica es inferior a la de administración sistémica.

Población pediátrica:
BRINZOF-T no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

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:

Efectos sistémicos:
• Brinzolamida y timolol se absorben sistémicamente. Debido al componente bloqueante betaadrenérgico, timolol, se pueden producir el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo que se observan con los agentes betabloqueantes adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica es inferior a la de la administración sistémica.
• Pacientes tratados con BRINZOF-T pueden presentar reacciones de hipersensibilidad típicas de todos los derivados de sulfonamidas, ya que se absorbe sistémicamente.

Trastornos cardíacos:
En pacientes con enfermedades cardiovasculares (p.ej. cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardiaca) e hipotensión, se debe valorar críticamente el tratamiento con betabloqueantes y se debe considerar un tratamiento con otros principios activos. En pacientes con enfermedades cardiovasculares se deben vigilar los signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.
Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes deben administrarse con precaución en pacientes con bloqueo cardiaco de primer grado.

Trastornos vasculares:
Se deben tratar con precaución los pacientes con trastornos/alteraciones circulatorias periféricas graves (p.ej. formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud).

Hipertiroidismo:
Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Debilidad muscular:
Se ha notificado que los medicamentos betabloqueantes adrenérgicos potencian la debilidad muscular consistente en determinados síntomas miasténicos (p.ej. diplopía, ptosis y debilidad generalizada).

Trastornos respiratorios:
En pacientes asmáticos se han notificado reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a broncoespasmo, después de la administración de algún betabloqueante oftálmico. BRINZOF-T se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada y únicamente si el beneficio potencial supera al riesgo potencial.

Hipoglucemia/diabetes:
Los betabloqueantes se deben administrar con precaución en pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

Trastornos ácido-base:
BRINZOF-T contiene brinzolamida, una sulfonamida. Con la administración tópica pueden aparecer las mismas reacciones adversas que se atribuyen a sulfonamidas. Se han notificado trastornos ácido-base con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. Este medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia renal debido al posible riesgo de acidosis metabólica. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, debe interrumpirse el uso de este medicamento.

Estado de alerta mental:
Los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales pueden empeorar la capacidad para realizar tareas que necesiten alerta mental y/o coordinación física. Puesto que BRINZOF-T se absorbe sistémicamente, estos efectos pueden presentarse tras su administración oftálmica.

Reacciones anafilácticas:
Mientras siguen un tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con historial de atopia o reacción anafiláctica grave a diversos alergenos pueden ser más reactivos a exposiciones repetidas con estos alergenos y no responder a la dosis habitual de adrenalina que se emplea para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroidal:
Se ha notificado desprendimiento coroidal con administración de terapia supresiva acuosa (p.ej. timolol, acetazolamida) tras procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica:
Las preparaciones oftálmicas de betabloqueantes pueden bloquear los efectos beta-agonistas sistémicos, p.ej. los de la adrenalina. Se debe informar al anestesista si el paciente está utilizando timolol.

Tratamiento concomitante:
Cuando se administra timolol a pacientes que ya están recibiendo un fármaco betabloqueante sistémico, se puede potenciar el efecto sobre la presión intraocular o los efectos sistémicos conocidos de betabloqueo. Se debe controlar estrechamente la respuesta de estos pacientes. No se recomienda el uso de dos fármacos bloqueantes betaadrenérgicos tópicos o de dos inhibidores de la anhidrasa carbónica local.
En pacientes que están recibiendo un inhibidor de anhidrasa carbónica oral y BRINZOF-T, existe potencial de un efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de inhibición de la anhidrasa carbónica. No se ha estudiado y no se recomienda la administración concomitante de BRINZOF-T con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.

Efectos oculares:
La experiencia con BRINZOF-T en el tratamiento de pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo o glaucoma pigmentario es limitada. En estos pacientes se recomienda precaución y estrecha monitorización de la PIO.
No se ha estudiado la administración de BRINZOF-T en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho por lo que no se recomienda su utilización en estos pacientes.
Los betabloqueantes oftálmicos pueden producir sequedad de los ojos. Los pacientes con trastornos corneales se deben tratar con precaución.

No se ha investigado el posible papel de la brinzolamida sobre la función del endotelio corneal en pacientes con córneas alteradas (especialmente en pacientes con recuento de células endoteliales bajo). Específicamente, no se han estudiado pacientes portadores de lentes de contacto por lo que se recomienda un seguimiento cuidadoso de estos pacientes cuando utilicen brinzolamida, ya que los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden afectar la hidratación corneal. Esto puede llevar a una descompensación de la córnea y edema, el uso de lentes de contacto podría aumentar el riesgo para la córnea. Se recomienda monitorización estricta en pacientes con córneas alteradas, tales como pacientes con diabetes mellitus o distrofias corneales.
Con una monitorización estricta, se puede utilizar BRINZOF-T mientras se utilicen lentes de contacto.

Cloruro de benzalconio:
BRINZOF-T contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación y se sabe que altera el color de las lentes de contacto blandas. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Debe instruirse a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de BRINZOF-T y esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de volver a colocarse las lentes.
También se ha notificado que el cloruro de benzalconio produce queratitis punteada y/o queratitis ulcerativa tóxica. Se recomienda monitorización estrecha si se utiliza con frecuencia o durante periodos prolongados.

Insuficiencia hepática:
BRINZOF-T se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de BRINZOF-T sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.
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.
Los inhibidores de la anhidrasa carbónica vía oral pueden empeorar la capacidad para realizar tareas que requieran alerta mental y/o coordinación física.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No se dispone de datos adecuados relativos al uso de brinzolamida y timolol oftálmicos en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales con brinzolamida han mostrado toxicidad para la reproducción tras administración sistémica. No debe utilizarse BRINZOF-T durante el embarazo a no ser que sea realmente necesario.
Estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformación, aunque muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado en neonatos signos y síntomas de betabloqueo (p.ej. bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Se debe monitorizar rigurosamente al neonato durante los primeros días de vida si se administra BRINZOF-T hasta el parto.

Lactancia:
Se desconoce si brinzolamida oftálmica es excretada en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado que tras administración oral de brinzolamida se excreta en la leche materna.
Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas de timolol colirio no es probable que se pueda presentar una cantidad suficiente en la leche materna que pueda causar síntomas clínicos de betabloqueo en niños lactantes.
Sin embargo, no se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con BRINZOF-T tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:
No se han realizado estudios que evalúen el efecto de la administración oftálmica de BRINZOF-T sobre la fertilidad humana.
Datos no clínicos no muestran ningún efecto de la brinzolamida ni del timolol sobre la fertilidad masculina o femenina tras dosis orales. No se prevén efectos sobre la fertilidad masculina o femenina con el uso de BRINZOF-T.

Interacciones:

No se han realizado estudios fármaco específicos de interacciones con BRINZOF-T.
BRINZOF-T contiene brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, y aunque se administra por vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. Se han notificado alteraciones ácido-base con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones en los pacientes tratados con BRINZOF-T.
En pacientes tratados con un inhibidor oral de la anhidrasa carbónica y un colirio de brinzolamida, existe un potencial de efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica. No se recomienda la administración concomitante de colirios que contienen brinzolamida e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.
Los isoenzimas del citocromo P-450 responsables del metabolismo de brinzolamida son CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Es de esperar que inhibidores del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir y troleandomicina inhiban el metabolismo de brinzolamida debido al CYP3A4. Se aconseja precaución si se administran inhibidores del CYP3A4 de forma concomitante. Sin embargo, dado que la principal vía de eliminación es la renal, no es probable que se produzca acumulación de brinzolamida. Brinzolamida no es un inhibidor de los isoenzimas del citocromo P-450.
Existe un potencial de efectos aditivos que provoca hipotensión y/o marcada bradicardia cuando se administra una solución oftálmica betabloqueante concomitantemente con bloqueantes orales de los canales de calcio, fármacos bloqueantes betaadrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos y guanetidina.
Los betabloqueantes pueden disminuir la respuesta a la adrenalina utilizada para tratar reacciones anafilácticas. Debe tenerse especial precaución en pacientes con antecedentes de atopia o anafilaxia.
El empleo de betabloqueantes puede potenciar la reacción hipertensiva por retirada súbita de clonidina. Se recomienda precaución cuando se utilice concomitantemente este medicamento con clonidina.
Se ha notificado la potenciación del betabloqueo sistémico (ej. disminución de frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (ej. quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol. Se recomienda precaución.
Los betabloqueantes pueden incrementar el efecto hipoglucémico de los fármacos antidiabéticos. Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia.
Se ha notificado ocasionalmente midriasis producida por el uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

Sobredosificación:

Los síntomas que se podrían esperar en caso de sobredosis por ingestión accidental de betabloqueantes son bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardiaca y broncoespasmo.
Si se produce una sobredosis con BRINZOF-T colirio, el tratamiento debe ser sintomático y de mantenimiento. Debido al desequilibrio electrolítico de la brinzolamida, puede producirse desarrollo de un estado acidótico, y posiblemente efectos sobre el sistema nervioso central. Deben monitorizarse los niveles séricos de electrolitos (especialmente potasio) y el pH sanguíneo. Según estudios realizados, timolol no se dializa fácilmente.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°Cy mantener en su envase original

BRONCATOX

Antitusivo



Bibliografia:

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

Descripcion:

BRONCATOX contiene levodropropizina, un agente antitusivo racémico no opioide.

Composición:

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

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

Presentaciones:

Envase con 120 ml

Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

Propiedades farmacocinéticas:

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

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

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

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

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de la tos no productiva.

Posología y Administración:

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

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

Población pediátrica:

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

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

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

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

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

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

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

Contraindicaciones:

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

Reacciones Adversas:

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

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

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 cardiacos		Palpitaciones			Dolor precordial
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.

CEFIRAX SAVAL

Antibiótico



Descripcion:

CEFIRAX contiene cefpodoximo, una cefalosporina semisintética de tercera generación.

Composición:

CEFIRAX SAVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Cefpodoxima (como proxetilo) 200 mg
Excipientes (c.s.): Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

CEFIRAX SAVAL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 100 mg/5 mL CON SOLVENTE
Cada 5 mL de suspensión reconstituida contienen:
Cefpodoxima (como proxetilo) 100 mg
Excipientes (c.s.): Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Presentaciones:

Comprimidos: Envase con 10 y 20 comprimidos recubiertos
Suspensión: Envase de 75 mL

Propiedades Farmacológicas:

Este medicamento corresponde a un antibiótico. Los antibióticos se utilizan para tratar infecciones bacterianas y no sirven para tratar infecciones virales como la gripe (influenza) o el resfrío.

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: antibiótico -lactámico, cefalosporinas de tercera generación, código ATC: J01DD 13

Mecanismo de acción:
Al igual que otros fármacos -lactámicos, la cefpodoxima ejerce actividad antibacteriana al unirse a ciertas enzimas sintéticas de la pared celular bacteriana, concretamente las proteínas de unión a la penicilina, e inhibir su acción. Esto provoca la interrupción de la biosíntesis de la pared celular (peptidoglicano), lo que provoca la lisis y muerte celular bacteriana.

Mecanismos de resistencia:
La resistencia bacteriana a la cefpodoxima puede deberse a uno o más de los siguientes mecanismos:

• hidrólisis por betalactamasas. La cefpodoxima puede ser hidrolizada eficazmente por ciertas betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y por la enzima codificada cromosómicamente (AmpC), que puede ser inducida o desreprimida de forma estable en ciertas especies bacterianas gramnegativas aeróbicas.
• reducción de la afinidad de las proteínas transportadoras de penicilina por la cefpodoxima.

• impermeabilidad de la membrana externa, que restringe el acceso de la cefpodoxima a las proteínas transportadoras de penicilina en organismos gramnegativos.
• bombas de eflujo de fármacos.

Puntos de corte:
Según el NCCLS (Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico), se han definido los siguientes puntos de corte para la cefpodoxima:
• Enterobacteriaceae y Staphylococcus spp.: ≤ 2 µg/ml susceptible, 4 µg/ml intermedio, ≥ 8 µg/ml resistente.
• Haemophilus spp.: ≤ 2 µg/ml susceptible
• Neisseria gonorrhoeae: ≤ 0,5 µg/ml susceptible
• Streptococcus pneumoniae: ≤ 0,5 µg/ml susceptible, 1 µg/ml intermedio, ≥ 2 µg/ml resistente
• Otros estreptococos susceptibles a la penicilina (CMI90 ≤ 0,12 µg/ml) pueden considerarse susceptibles a la cefpodoxima.

Susceptibilidad:
La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies, por lo que es conveniente contar con información local sobre la resistencia, especialmente al tratar infecciones graves. Según sea necesario, se debe buscar asesoramiento especializado cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

Especies comúnmente susceptibles

Aerobios, Gram positivos:
Staphylococcus aureus (sensible a la meticilina)
Estafilococos coagulasa negativos (sensibles a la meticilina)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Aerobios, Gram negativos:
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Especies de Klebsiella
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Proteus mirabilis
Proteus rettgeri

Anaerobios:
Especies de Peptococcus
Especies de Peptostreptococcus

Especies para las que la resistencia puede ser un problema:
Especies de Acinetobacter
Especies de Citrobacter
Especies de Enterobacter
Morganella morganii

Resistentes:
Bacteroides fragilis
Clostridium difficile
Enterococos
Listeria monocytogenes
Proteus vulgaris
Especies de Pseudomonas
Especies de Serratia

Propiedades farmacocinéticas

La cefpodoxima proxetilo se absorbe en el intestino y se hidroliza a su metabolito activo, cefpodoxima. Cuando se administra cefpodoxima proxetilo por vía oral a sujetos en ayunas en forma de comprimidos equivalentes a 100 mg de cefpodoxima, se absorbe el 51,1%, y la absorción aumenta con la ingesta de alimentos. El volumen de distribución es de 32,3 L y los niveles máximos de cefpodoxima se alcanzan de 2 a 3 horas después de la administración. La concentración plasmática máxima es de 1,2 mg/L y 2,5 mg/L tras dosis de 100 mg y 200 mg, respectivamente.
Tras la administración de 100 mg y 200 mg dos veces al día durante 14,5 días, los parámetros farmacocinéticos plasmáticos de cefpodoxima se mantienen inalterados.

Unión de cefpodoxima a proteínas séricas, 40% principalmente a albúmina. Esta unión es de tipo no saturable.

Se pueden alcanzar concentraciones de cefpodoxima superiores a los niveles inhibitorios mínimos (CMI) para patógenos comunes en el parénquima pulmonar, la mucosa bronquial, el líquido pleural, las amígdalas, el líquido intersticial y el tejido prostático.

Estudios en voluntarios sanos muestran que las concentraciones medias de cefpodoxima en el eyaculado total 6-12 horas después de la administración de una dosis única de 200 mg son superiores a la CMI90 de N. gonorrhoeae.

Dado que la mayor parte de la cefpodoxima se elimina por la orina, su concentración es elevada. (Las concentraciones en las fracciones de 0-4, 4-8 y 8-12 horas tras una dosis única superan la CMI90 de los patógenos urinarios comunes). También se observa una buena difusión de la cefpodoxima en el tejido renal, con concentraciones superiores a la CMI90 de los patógenos urinarios comunes entre 3 y 12 horas tras la administración de una dosis única de 200 mg (1,6-3,1 µg/g). Las concentraciones de cefpodoxima en los tejidos medular y cortical son similares.

La principal vía de excreción es renal, el 80% se excreta inalterado en la orina con una vida media de eliminación de aproximadamente 2,4 horas.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero observadas en animales en niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica y con posible relevancia para el uso clínico fueron las siguientes:

Toxicidad aguda:
La dosis letal media en ratones y ratas fue superior a 8 g/kg y 4 g/kg de peso corporal, respectivamente. En ratas Fisher, dosis de 1 g/kg de peso corporal o superiores influyeron en la consistencia de las heces y el aumento de peso. Dosis únicas de 800 mg/kg de peso corporal no resultaron tóxicas en perros.

Toxicidad por dosis repetidas:
Se realizaron estudios de toxicidad crónica durante 12 meses en ratas y 6 meses en perros. Las dosis diarias máximas (1000 mg/kg de peso corporal por vía oral en ratas y 400 mg/kg por vía oral en perros) fueron considerablemente superiores a las dosis terapéuticas recomendadas (3-8 mg/kg de peso corporal). No se observó mortalidad en ratas que recibieron 250, 500 o 1000 mg/kg durante 12 meses. Solo con 1000 mg/kg se observaron efectos en el tracto gastrointestinal, heces blandas y dilatación del ciego. Los efectos secundarios intestinales, que fueron más pronunciados en ratas Fisher, se deben a la alteración de la flora intestinal causada por el pronunciado efecto antibacteriano de la cefpodoxima. La administración diaria de 0, 25, 100 y 400 mg/kg de peso corporal a perros no reveló mortalidad. Se detectó cefpodoxima inalterada en las heces.

Toxicidad reproductiva:
Los estudios de embriotoxicidad en ratas y conejos no han revelado signos de potencial teratogénico. La cefpodoxima no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad ni sobre la toxicidad peri/postnatal en ratas. La cefpodoxima o sus metabolitos atraviesan la placenta y se excretan en la leche materna de ratas. No se dispone de experiencia sobre el uso de cefpodoxima durante el embarazo y la lactancia en humanos.

Mutagenicidad:
Las pruebas exhaustivas de mutagenicidad realizadas en diferentes modelos de prueba dieron resultados negativos.

Indicaciones:

CEFIRAX SAVAL está indicado para el tratamiento oral de infecciones del tracto respiratorio provocadas por microorganismos susceptibles.
• Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.
• Neumonía adquirida de la comunidad.
• Sinusitis maxilar aguda.
• Otitis media aguda.
• Faringitis y tonsilitis causadas por estreptococo pyogenes.

Se indica también en infecciones por microorganismos susceptibles en:
• Gonorrea no complicada.
• Infecciones no complicadas de la piel o estructuras de la piel.
• Infecciones no complicadas del tracto urinario.

La cefpodoxima no es el antibiótico de elección para el tratamiento de la neumonía estafilocócica y no debe utilizarse en el tratamiento de la neumonía atípica causada por microorganismos como Legionella, Mycoplasma y Chlamydia.
Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de antibacterianos.

Posología y Administración:

Posología

La dosis de Cefpodoxima proxetilo es calculada en términos de Cefpodoxima.

En adultos y niños mayores de 12 años:
Infecciones del tracto respiratorio : 200 mg cada 12 horas por 10 a 14 días
Faringitis y Tonsilitis : 100 mg cada 12 horas por 5 a 10 días
Gonorrea no complicada : Dosis única de 200 mg.
Piel y estructuras de la piel : 400 mg cada 12 horas por 7 a 14 días
Tracto urinario : 100 mg cada 12 horas por 7 días.
Sinusitis maxilar aguda : 200 mg cada 12 horas por 10 días.

Niños de 2 meses a 12 años:
Otitis media aguda : 10 mg / Kg (no más de 400 mg) cada 12 horas por 5 días o 5 mg/Kg (no más de 200 mg) cada 12 horas por 10 días.
Faringitis y Tonsilitis : 5 mg / Kg (no más de 100 mg) cada 12 horas por 5 a 10 días
Sinusitis maxilar aguda : 5 mg / Kg (no más de 100 mg) cada 12 horas por 5 a 10 días.

Pacientes de edad avanzada:
No es necesario modificar la dosis en pacientes de edad avanzada con función renal normal.

Dosis en daño renal y hepática:
Pacientes con clearance de creatinina de 30 ml/min o más, pueden recibir las dosis usuales de Cefpodoxima.
Pacientes con clearance de creatinina menores de 30 ml/min podrían recibir la dosis usual de Cefpodoxima, pero administrada cada 24 horas. Pacientes sometidos a diálisis pueden recibir la dosis usual, pero administrada 3 veces a la semana posterior a la diálisis.

No es necesario modificar la dosis en casos de insuficiencia hepática.

Duración:
La duración del tratamiento depende del paciente, la indicación y el/los patógeno(s) causante(s).

Método de administración
Administración oral.
Las dosis deben tomarse con alimentos para una absorción óptima.

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de su administración.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a alguna de las cefalosporinas o a alguno de los excipientes del comprimido.
Reacción previa de hipersensibilidad inmediata o grave a una penicilina o a cualquier otro tipo de fármaco betalactámico.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas se definen como sigue:
Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)
Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000)
Muy raras (< 1/10 000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000)	Muy raras (< 1/10 000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones					Puede producirse multiplicación de microorganismos no sensibles
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trastornos hematológicos, como reducción de la hemoglobina, trombocitosis, trombocitopenia, leucopenia y eosinofilia	Anemia hemolítica	
Trastornos del sistema inmunitario Se han observado reacciones de hipersensibilidad de todos los grados de gravedad		Reacciones alérgicas, como reacciones mucocutáneas, erupciones cutáneas, urticaria y prurito		Reacciones cutáneas con formación de ampollas (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell). Se debe suspender el tratamiento si se presentan estos síntomas. Al igual que con otras cefalosporinas, se han notificado casos muy raros de reacciones	

				anafilácticas, broncoespasmo, púrpura y angioedema	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Pérdida de apetito				
Trastornos del sistema nervioso		Dolores de cabeza, parestesia, mareos	Neurotoxicidad: encefalopatía (confusión, cambios de comportamiento, pérdida de memoria), convulsiones y/o mioclonías (contracciones breves y bruscas de un músculo o un grupo de músculos)		
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus			
Trastornos gastrointestinales	Presión gástrica, náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, diarrea		La diarrea sanguinolenta puede presentarse como síntoma de enterocolitis. Se debe considerar la posibilidad de enterocolitis pseudomembranosa si se produce diarrea grave o persistente durante o después del tratamiento		
Trastornos hepatobiliares			Elevaciones moderadas transitorias de ASAT, ALAT y fosfatasa alcalina o bilirrubina. Estas anomalías de laboratorio, que pueden explicarse por la infección, rara vez superan el doble del límite superior del rango mencionado y provocan un patrón de lesión hepática, generalmente colestásica y, con mayor frecuencia, asintomática		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacción medicamentosa

			con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos renales y urinarios		Ligeros aumentos de urea y creatinina en sangre	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia o malestar		

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 Vigilancia Integrada (SVI) del Instituto de Salud Pública de Chile: https://svi.ispch.gob.cl/.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:
Antes de iniciar el tratamiento con cefpodoxima, se debe realizar una investigación exhaustiva para determinar si el paciente ha presentado reacciones de hipersensibilidad previas a la cefpodoxima, cefalosporinas, penicilinas u otros betalactámicos.
La cefpodoxima está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquier cefalosporina.
También está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad inmediata o grave a cualquier penicilina o a cualquier otro betalactámico.
La cefpodoxima debe administrarse con precaución a pacientes que hayan presentado cualquier otro tipo de reacción de hipersensibilidad a la penicilina o a cualquier otro fármaco betalactámico.
Las reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia) observadas con antibióticos betalactámicos pueden ser graves y, en ocasiones, mortales.
La aparición de cualquier manifestación de hipersensibilidad indica que se debe suspender el tratamiento.

Insuficiencia renal
En casos de insuficiencia renal grave, puede ser necesario reducir la pauta posológica en función del aclaramiento de creatinina.

Enfermedad gastrointestinal
La cefpodoxima debe usarse siempre con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, en particular colitis. Se han notificado casos de diarrea, colitis y colitis pseudomembranosa asociadas a antibióticos con el uso de cefpodoxima. Estos diagnósticos deben considerarse en cualquier paciente que presente diarrea durante o poco después del tratamiento. Si se produce diarrea grave o sanguinolenta durante el tratamiento, se debe suspender el tratamiento con cefpodoxima e instaurar el tratamiento adecuado.

Monitoreo sanguíneo:
Al igual que con todos los antibióticos betalactámicos, puede aparecer neutropenia y, con menor frecuencia, agranulocitosis, especialmente durante tratamientos prolongados. En casos de tratamientos que duren más de 10 días, se debe monitorizar el hemograma y suspender el tratamiento si se detecta neutropenia.
Las cefalosporinas pueden absorberse en la superficie de las membranas de los glóbulos rojos y reaccionar con anticuerpos dirigidos contra el fármaco. Esto puede producir una prueba de Coombs positiva y, en raras ocasiones, anemia hemolítica. Puede presentarse reactividad cruzada con la penicilina para esta reacción.

Función renal:

Se han observado cambios en la función renal con el uso de cefalosporinas, especialmente cuando se administran simultáneamente con fármacos potencialmente nefrotóxicos, como aminoglucósidos o diuréticos potentes. En estos casos, se debe monitorizar la función renal.

Uso prolongado:
Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado de cefpodoxima proxetilo puede provocar la proliferación de microorganismos no sensibles. Con los antibióticos orales, la flora colónica normal puede verse alterada, lo que permite la proliferación de clostridios y la consiguiente colitis pseudomembranosa. Es fundamental la evaluación repetida del paciente y, si se produce una sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas pertinentes.

Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR):
Se han notificado con una frecuencia desconocida reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, asociadas al tratamiento con cefpodoxima. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con cefpodoxima y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave, como SSJ, NET, DRESS o PEGA, con el uso de cefpodoxima, no se debe reiniciar el tratamiento con cefpodoxima en ningún momento.

Neurotoxicidad:
Se han notificado casos de neurotoxicidad con cefpodoxima. Los síntomas incluyen encefalopatía, convulsiones y/o mioclonías.
Los factores de riesgo incluyen edad avanzada, insuficiencia renal y/o trastornos del sistema nervioso central y administración intravenosa.
Se debe considerar la administración de cefpodoxima como una posible causa de neurotoxicidad en pacientes con estos factores de riesgo y/o una afección neurológica inexplicable de nueva aparición.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La cefpodoxima proxetilo tiene una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
Se han notificado mareos durante el tratamiento con cefpodoxima, lo que puede afectar la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar maquinaria.

Embarazo y Lactancia:

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a cefpodoxima proxetilo durante el embarazo.
Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en relación con el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal.
Se debe tener precaución al prescribir a mujeres embarazadas.
Estudios realizados en diversas especies animales no han mostrado efectos teratogénicos ni fetotóxicos. Sin embargo, no se ha establecido la seguridad de cefpodoxima proxetilo durante el embarazo y, como ocurre con todos los medicamentos, debe administrarse con precaución durante los primeros meses de gestación.

La cefpodoxima se excreta en la leche materna. Las madres deben suspender la lactancia durante el tratamiento con cefpodoxima.

Interacciones:

No se han reportado interacciones medicamentosas clínicamente significativas durante el curso de los estudios clínicos.

Los antagonistas H2 de la histamina y los antiácidos reducen la biodisponibilidad de la cefpodoxima. El probenecid reduce la excreción de cefalosporinas. Estas últimas pueden potenciar el efecto anticoagulante de las

cumarinas.

Antiácidos y bloqueadores H2:
Estudios han demostrado que la biodisponibilidad disminuye aproximadamente un 30% cuando se administra cefpodoxima junto con fármacos que neutralizan el pH gástrico o inhiben la secreción ácida. Por lo tanto, fármacos como los antiácidos de tipo mineral y los bloqueadores H2 como la ranitidina, que pueden causar un aumento del pH gástrico, deben tomarse de 2 a 3 horas después de la administración de cefpodoxima.

Influencia en las pruebas diagnósticas de laboratorio:
Puede producirse una reacción falsamente positiva de glucosa en orina con la solución de Benedict o de Fehling o con tabletas de prueba de sulfato de cobre, pero no con pruebas basadas en reacciones enzimáticas de glucosa oxidasa.

Sobredosificación:

En caso de sobredosis con cefpodoxima proxetilo, se indica tratamiento sintomático y de soporte.
En casos de sobredosis, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, puede producirse encefalopatía. Esta suele ser reversible una vez que disminuyen los niveles plasmáticos de cefpodoxima.

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.

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.

Descripcion:

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

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

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

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

Presentaciones:

Celltium 10 mg: Envase con 30 y 60 comprimidos recubiertos
Celltium 20 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

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

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

Escitalopram posee una baja o nula afinidad por una serie de receptores como el 5-HT1A, el 5-HT2, los receptores dopaminérgicos D1 y D2, el a1-, el a2-, los ß-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 Sobredosis).

Eficacia clínica:
Episodios depresivos mayores:
Escitalopram demostró ser eficaz en el tratamiento agudo de episodios depresivos mayores en 3 de los 4 estudios doble ciego, a corto plazo (8 semanas) comparando con placebo. En un estudio a largo plazo de prevención de recaídas, 274 pacientes que habían respondido durante una fase inicial abierta de tratamiento de 8 semanas con escitalopram 10 mg ó 20 mg al día, se distribuyeron aleatoriamente para continuar con escitalopram a la misma dosis, o placebo, hasta 36 semanas. En este estudio, en los pacientes que recibieron escitalopram 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,ß/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 (t½ß) 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 adolecentes 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 des 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 frase 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 revaluarse 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 monoaminooxidasa (inhibidores de la MAO) está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con agitación, temblor, hipertermia, etc (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

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

Reacciones Adversas:

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

Tabla de reacciones adversas:
Las reacciones adversas conocidas de los ISRSs y también comunicadas para escitalopram en estudios clínicos controlados con placebo o como reacciones espontáneas postcomercialización se enumeran más abajo por sistemas orgánicos y frecuencia.
Las frecuencias se han obtenido de estudios clínicos; no son controladas con placebo.
Las frecuencias se definen como: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100, <1/10), poco frecuente (>1/1.000, <1/100), rara (>1/10.000, <1/1.000), muy rara (<1/10.000) o no conocida (no puede estimarse a partir de datos

disponibles).

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

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

(1) Estos acontecimientos se han notificado para la clase terapéutica de los ISRS
(2) Se han comunicado casos de ideas suicidas y conductas suicidas durante el tratamiento con escitalopram o poco después de la discontinuación del tratamiento (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
(3) Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Fertilidad, embarazo y Lactancia”).

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

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

Síntomas de retirada durante la suspensión del tratamiento:
La suspensión del tratamiento con ISRS/IRSN (particularmente si se realiza de forma brusca), frecuentemente, conlleva síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales.
En general, estos efectos son de leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto, se recomienda que se debería reducir la dosis gradualmente al suspender el tratamiento con escitalopram (ver secciones “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

En estudios clínicos placebo controlados (incluye un total de 295 estudios de corto plazo - 2 meses promedio) con 11 antidepresivos en más de 77,000 pacientes) en adultos con trastorno depresivo mayor u otros desórdenes psiquiátricos, hubo una variación considerable en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad) entre los antidepresivos estudiados; se observó una tendencia hacía 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 desordenes convulsivos, sin embargo se recomienda que el inicio de la terapia con escitalopram se introduzca con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos.

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

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

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

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

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

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

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

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram, pueden también asociarse con un incremento de hechos relacionados con el suicidio. Además, estas patologías pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor, deben realizarse cuando se traten pacientes con otros trastornos psiquiátricos.
Pacientes con historial de hechos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideas suicidas previo al inicio del tratamiento, se conoce que poseen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberían ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta análisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados con placebo en pacientes menores de 25 años. Un seguimiento cercano de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, debería acompañar al tratamiento farmacológico, especialmente, al inicio del tratamiento así como después de un cambio de dosis.

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

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

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

Hemorragia:
Con fármacos pertenecientes al grupo de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina se han descrito alteraciones hemorrágicas cutáneas, como equimosis y púrpura. Se recomienda precaución en pacientes tratados con ISRS, especialmente en aquellos tratados concomitantemente con anticoagulantes orales, con medicamentos que se conoce que afectan la función plaquetaria (p.ej. antipsicóticos atípicos y fenotiacinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y 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 cardiacas.
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, hipertonía, 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 (linezolida):
El antibiótico linezolida es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y no debería administrarse a pacientes tratados con escitalopram. Si la combinación demuestra ser necesaria, debería darse a mínimas dosis y bajo estrecha monitorización clínica (ver “Contraindicaciones”).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interacciones farmacocinéticas
Influencia de otros medicamentos en la farmacocinética de escitalopram.
El metabolismo de escitalopram está mediado principalmente por la CYP2C19. Las CYP3A4 y CYP2D6 pueden también contribuir en menor grado a su metabolismo. El metabolismo de su metabolito principal, el S-DCT (desmetil escitalopram), parece ser parcialmente catalizado por la CYP2D6.
La administración conjunta de escitalopram con omeprazol 30 mg una vez al día (inhibidor de la CYP2C19) produjo un incremento moderado (aproximadamente 50%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram.
La administración conjunta de escitalopram con cimetidina 400 mg dos veces al día (inhibidor enzimático general moderadamente potente) produjo un incremento moderado (aproximadamente 70%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram. Se recomienda precaución al administrar escitalopram y cimetidina. Puede ser necesario un ajuste de dosis.
Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de la CYP2C19 (e.j. omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Puede ser necesario reducir la dosis de escitalopram según la monitorización de efectos adversos durante el tratamiento concomitante (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

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

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



Descripcion:

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
Kiebsiella 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 parpados, 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 gotario 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 / Corticoide



Descripcion:

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.

Deaxametasona 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, ciclooxigenasa 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 ± 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 ± 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 esta 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 carginogenico 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 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 evidencio 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 oidos.

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 abría 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 OFTÁLMICO

Antibiótico oftálmico



Bibliografia:

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

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

Descripcion:

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

Composición:

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

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

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

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

Presentaciones:

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

Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Indicaciones:

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

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

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

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

Posología y Administración:

CIPROVAL® solución oftálmica:

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

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

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

CIPROVAL® ungüento oftálmico:

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

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

Contraindicaciones:

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

Reacciones Adversas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Embarazo y Lactancia:

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

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

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

Interacciones:

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

Sobredosificación:

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

Almacenaje:

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

CIPROVAL ÓTICO

Antibiótico ótico



Descripcion:

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

Composición:

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

Presentaciones:

Frasco gotario de 5 mL

Propiedades Farmacológicas:

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

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

• Staphylococcus aureus
• Pseudomonas aeruginosa.

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

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

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

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

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

Indicaciones:

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

Posología y Administración:

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

Contraindicaciones:

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

Carcinogenesis:

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

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

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

Reacciones Adversas:

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Embarazo y Lactancia:

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

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

Interacciones:

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

Sobredosificación:

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

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

Almacenaje:

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

CLAVINEX DUO CD

Antibiótico



Composición:

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

Presentaciones:

Clavinex Duo CD: Envase con 14 comprimidos dispersables

Propiedades Farmacológicas:

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

MECANISMO DE ACCIÓN

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

PERFIL FARMACOCINÉTICO

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

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

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

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

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

Indicaciones:

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

Posología y Administración:

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

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

Contraindicaciones:

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

Reacciones Adversas:

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

Precauciones y Advertencias:

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

Embarazo y Lactancia:

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

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

Interacciones:

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

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

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

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

Sobredosificación:

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

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

Almacenaje:

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

CLAVINEX DUO y CLAVINEX DUO FORTE



Antibiótico

Descripcion:

CLAVINEX Duo y CLAVINEX Duo FORTE son una combinación de ácido clavulánico y amoxicilina. El ácido clavulánico es un inhibidor de las betalactamasas y su asociación con antibióticos beta-lactámicos, permite ser activo frente a bacterias cuya resistencia se debe a la producción de esta enzima.

Composición:

COMPOSICIÓN SUSPENSIONES
Cada 5 mL de suspensión de CLAVINEX DUO 400/57 contiene:
Amoxicilina trihidrato 400 mg
Ácido Clavulánico 57 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución para reconstituir contiene:
Benzoato de sodio, ácido cítrico, agua purificada.

Cada 5 mL de suspensión de CLAVINEX DUO FORTE 800/57 contiene:
Amoxicilina trihidrato 800 mg
Ácido Clavulánico 57 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución para reconstituir contiene:
Benzoato de sodio, ácido cítrico anhidro, agua purificada.

Presentaciones:

Clavinex Duo 400/57 suspensión: Envase de 35 y 70 mL
Clavinex Duo Forte 800/57 suspensión: Envase de 70 mL

Propiedades Farmacológicas:

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

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de CLAVINEX DUO es el mismo que el de Amoxicilina por sí sola. Se sabe que Amoxicilina se une reversiblemente a una serie de enzimas que se encuentran en la membrana citoplasmática de las bacterias (PBPs); estas enzimas están involucradas en los procesos de síntesis de la pared celular y de la división celular. Amoxicilina actuaría como un análogo estructural de uno de los sustratos de estas enzimas, produciéndose una interferencia en la síntesis de la pared celular, dando como resultado una pared celular defectuosa e inestable osmóticamente. Luego de esto la muerte de la bacteria ocurre mediante un proceso de lisis mediado por autolisinas como las peptidoglicano hidrolasas.

El ácido Clavulánico es un beta-lactámico, estructuralmente relacionado con las penicilinas, que posee la capacidad de inactivar una gran variedad de enzimas beta-lactamasas que normalmente son producidas por microorganismos resistentes a penicilinas y cefalosporinas. Concretamente, presenta buena actividad frente a las beta-lactamasas mediadas por plásmidos más importantes desde el punto de vista clínico, frecuentemente responsables de las resistencias al fármaco. Generalmente es menos eficaz frente a beta-lactamasas tipo I mediadas por cromosomas.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción
• La absorción de CLAVINEX DUO después de la administración oral del medicamento es buena. La administración de clavulanato de potasio concomitante con amoxicilina no afecta la farmacocinética de esta última, sin embargo, la administración concomitante de amoxicilina puede reportar un incremento en la absorción gastrointestinal y eliminación renal de clavulanato de potasio comparado con la administración de clavulanato de potasio solo. Amoxicilina trihidrato y clavulanato de potasio son generalmente estables en presencia de secreciones gástricas ácidas y son bien absorbidos después de una administración oral. La ingesta concomitante de alimentos aumenta la absorción y disminuye las intolerancias gastrointestinales de la asociación.

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

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

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

Indicaciones:

Tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, tracto urinario, de piel y tejidos blandos, sepsis intraabdominal, osteomielitis, producidos por microorganismos sensibles y productores de beta lactamasas demostrado por antibiograma.

Usado en infecciones causadas por microorganismos sensibles a Amoxicilina e infecciones causadas por microorganismos sensibles a Amoxicilina y productores de beta-lactamasas, como:

• Infecciones del tracto respiratorio alto: ej. tonsilitis, sinusitis, otitis media.
• Infecciones del tracto respiratorio bajo: ej. bronquitis crónicas agudas con exacerbaciones, bronco-neumonía.
• Infecciones del tracto genito-urinario: ej. cistitis, uretritis, pielonefritis, infecciones genitales femeninas.
• Infecciones cutáneas y de tejidos blandos.
• Infecciones óseas y de articulaciones: ej. osteomielitis
• Otras infecciones: ej. aborto séptico, sepsis puerperal, sepsis intra-abdominal, septicemia, peritonitis, infecciones post-quirúrgicas.
• Profilaxis contra infecciones asociadas con procedimientos quirúrgicos mayores, tales como, cirugías gastro-intestinales, pelvis, cabeza y cuello, cardiacas, renales, reemplazo óseo y tracto biliar.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
Adultos y niños de 40 Kg o más: 1 comprimido 2 veces al día para infecciones leves o moderadas.
Para infecciones del tracto respiratorio bajo, infecciones del tracto urinario complicadas o infecciones severas en otros sitios: 1 – 2 comprimidos 3 veces al día.

Profilaxis quirúrgica: procedimientos en adultos de menos de 1 hora de duración son efectivamente cubiertos con 1,2 g intravenoso administrado durante la inducción de la anestesia. Operaciones más largas requieren dosis repetitivas de varios días si el procedimiento tiene un riesgo significactivo de infección. Signos claros de infección en la operación requieren una terapia I.V. u oral post-operatoria.

Dosificación en falla renal: el ajuste de dosis debe realizarse de acuerdo al nivel máximo recomendado de Amoxicilina para adultos y niños.

Dosificación en falla hepática: monitorear la falla hepática en intervalos regulares para adultos y niños.

Dosificación en ancianos: no se necesita ajustar la dosis.

Dosis pediátrica usual:
La dosis usual recomendada es:

Niños mayores de 2 años de edad:

- 25/3,6 mg/Kg/día:
  2-6 años (13-21 Kg): 2,5 mL de Amoxicilina / Ac. Clavulánico 400/57 polvo para suspensión oral, dos veces al día.
  7-12 años (22-40 Kg): 5,0 mL de Amoxicilina / Ac. Clavulánico 400/57 polvo para suspensión oral, dos veces al día.

- 45/6,4 mg/Kg/día:
  2-6 años (13-21 Kg): 5,0 mL de Amoxicilina / Ac. Clavulánico 400/57 polvo para suspensión oral, dos veces al día.
  7-12 años (22-40 Kg): 10,0 mL de Amoxicilina / Ac. Clavulánico 400/57 polvo para suspensión oral, dos veces al día.

- 90/6,4 mg/Kg/día:
  2-6 años (13 -21 Kg): 5,0 mL de Amoxicilina / Ac. Clavulánico 800/57 polvo para suspensión oral, dos veces al día.
  7-12 años (22-40 Kg): 10,0 mL de Amoxicilina / Ac. Clavulánico 800/57 polvo para suspensión oral, dos veces al día.

Niños de 3 meses a 2 años de edad:
En los niños menores de 2 años de edad, la dosis debe ajustarse de acuerdo al peso corporal:

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

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

Contraindicaciones:

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

Carcinogenesis:

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

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

Deterioro de la fertilidad
Estudios con dosis orales de hasta 1.200 mg / kg / día (5,7 veces la dosis humana máxima, 1.480 mg/m2/día,

basándose en el área de superficie corporal) no encontraron efecto sobre la fertilidad y la actividad reproductora en ratas.

Reacciones Adversas:

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

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

Otras reacciones adversas, que se han asociado a la administración de antibióticos del tipo ampicilina, son indigestión, gastritis, estomatitis, glositis, lengua oscurecida, candidiasis muco cutánea, enterocolitis, colitis hemorrágica / pseudomembranosa, incremento moderado de las SGOT, SGPT, bilirrubina sérica y fosfatasa alcalina, disfunción hepática (incluyendo hepatitis y ictericia colestásica), anemia, trombocitopenia, trombocitopenia purpúrea, eosinofília, leucopenia, agranulocitosis. Se ha descrito reacciones de hipersensibilidad que incluyen prurito, angioedema, eritema multiforme, pustulosis exantemática aguda generalizada, vasculitis, dermatitis. Otros efectos adversos reportados son los de tipo neurológico, donde se describe agitación, ansiedad, cambios de animo, confusión convulsiones, mareos, insomnio, hiperactividad reversible.

Raramente se ha reportado nefritis intersticial, hematuria, cristaluria y decoloración dental.

Precauciones y Advertencias:

Existe riesgo de experimentar reacciones alérgicas cruzadas con cefalosporinas si el paciente es alérgico a estas últimas.

Se han reportado casos de colitis pseudomembranosa tras la administración de casi todos los agentes antibacterianos, incluidos aquellos que poseen amoxicilina y ácido clavulánico, variando en severidad de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea tras la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con antibióticos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobre crecimiento de *Clostridium difficile* cuya toxina es una causa primaria de colitis asociada a la administración de antibióticos.

Después de haberse diagnosticado colitis pseudomembranosa, se deben tomar las medidas terapéuticas correspondientes. Los casos leves de colitis pseudomembranosa generalmente responden a la interrupción del tratamiento. En casos moderados a graves, se debe considerar la restitución de líquidos y electrolitos, suplementos de proteínas y el tratamiento farmacológico clínicamente efectivo contra la colitis por *C. difficile.*

A pacientes con mononucleosis no se aconseja administrar CLAVINEX DUO por aumento en la probabilidad de aparición de rash eritematoso. Debe administrarse con precaución en pacientes con falla hepática.

Durante el tratamiento con amoxicilina / ácido clavulánico debe tenerse presente que existe la posibilidad de que se produzca una superinfección con patógenos micóticos o bacterianos resistentes a este antibiótico. Si se producen sobreinfecciones, el medicamento debe interrumpirse y / o iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría B. Estudios en animales no han demostrado efectos fetotóxicos, estos estudios no han sido confirmados en humanos, por ende no hay información suficiente para determinar su seguridad cuando se administra en mujeres embarazadas. CLAVINEX DUO puede administrarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

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

Interacciones:

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

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

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

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

Sobredosificación:

Los primeros signos clínicos de una sobredosificación son dolor abdominal, vómitos, diarrea, rash, hiperactividad o somnolencia.

Existen pacientes donde se reporto nefritis intersticial resultando en oliguria, y en algunos casos se ha producido cristaluria que puede conducir a falla renal, producto de una sobredosis de la asociación.

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

Almacenaje:

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

DERMABIOTICO

Antiséptico uso externo



Descripcion:

DERMABIÓTICO es un antiséptico de uso externo.

Composición:

Cada gr de ungüento contiene:
Polimixina B (Como sulfato): 10000U.I
Bacitracina (Como Bacitracina Zinc): 500 U.I
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Pomo con 15 g de ungüento dérmico

Propiedades Farmacológicas:

DERMABIOTICO es una asociación de: polimixina B, bacitracina zinc, que produce una acción antibiótica, para uso dérmico.

Indicaciones:

Asociación antibiótica de uso tópico indicada en la prevención de infecciones en cortes, abrasiones, rasguños y quemaduras menores, dermatosis bacterianas sensibles a los antibióticos; componente esencial de un botiquín de primeros auxilios.

Posología y Administración:

Sólo para uso tópico (no aplicar en los ojos).
Aplicar dos a cinco veces al día según necesidad.
Aplicar directamente en la zona afectada y cubrir con una gasa estéril, si es necesario.

Contraindicaciones:

Contraindicado en personas sensibles a los componentes.

Reacciones Adversas:

En casos aislados pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por prurito, dermatitis y alergia, que desaparecen al suspender el tratamiento.

Precauciones y Advertencias:

El uso indiscriminado de DERMABIÓTICO ungüento dérmico puede producir proliferación de hongos o microorganismos no susceptibles.

Interacciones:

No se han descrito.

Sobredosificación:

No se ha descrito.

Almacenaje:

Almacenar por debajo de 25°C.
No congelar.

DERMOSONA

Corticoide tópico



Descripcion:

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

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 causo 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.

DIABELINA

Inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4



Descripcion:

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

Composición:

BIOEQUIVALENCIA: Este producto ha demostrado equivalencia terapéutica.
Cada comprimido recubierto contiene:
Sitagliptina (como clorhidrato) 100 mg
Excipiente c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

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

Propiedades farmacocinéticas:
BIOEQUIVALENCIA: Este producto ha demostrado equivalencia terapéutica.

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

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

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

Biotransformación:
Sitagliptina se elimina fundamentalmente sin modificar en la orina, siendo su metabolismo una vía menor. Aproximadamente el 79 % de sitagliptina se excreta sin modificar en la orina.
Tras una dosis oral de [14C] sitagliptina, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos en niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibitoria de la DPP-4 en plasma que ejerce sitagliptina. Los ensayos in vitro indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina fue la CYP3A4, con participación de la CYP2C8. Datos in vitro muestran que sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es un inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

Eliminación:
Tras la administración de una dosis oral de [14C] sitagliptina a pacientes sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o en la orina (87 %) durante la semana siguiente a la administración. La t1/2 terminal aparente tras una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. Sitagliptina sólo se acumula de forma mínima tras dosis repetidas. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.
La eliminación de sitagliptina se produce principalmente por excreción renal y comporta secreción tubular activa. Sitagliptina es un substrato del transportador de aniones orgánicos 3 humano (hOAT-3), que puede participar en la eliminación renal de sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica del hOAT-3 en el transporte de sitagliptina. Sitagliptina también es sustrato de la glucoproteína p, que también podría intervenir mediando la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína p, no redujo el aclaramiento renal de sitagliptina. Sitagliptina no es un sustrato de OCT2, OAT1 ni de los transportadores PEPT1/2. In vitro, sitagliptina no inhibió OAT3 (CI50=160 µM), ni el transporte mediado por la glucoproteína p (hasta 250 µM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, sitagliptina tuvo poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que sitagliptina puede ser un ligero inhibidor de la glucoproteína p.

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

Insuficiencia renal:
Se ha realizado un ensayo abierto de dosis únicas para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica, en comparación con pacientes sanos normales como control. El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, así como pacientes con ERT en hemodiálisis. Además, los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (incluida la ERT) fueron evaluados mediante análisis de farmacocinética poblacional.
Comparado con los voluntarios sanos normales de control, el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces y 1,6 veces en pacientes con insuficiencia renal leve (TFG ≥ 60 a < 90 ml/min) y pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), respectivamente. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente significativos, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

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

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

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

Población pediátrica:
No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos < 10 años.

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

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

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

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

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

Indicaciones:

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

Posología y Administración:

Posología
La dosis es de 100 mg de sitagliptina una vez al día.
Cuando Diabelina se usa en combinación con un secretagogo de la insulina (como por ejemplo sulfonilurea) o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja del secretagogo o de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.
Si se omite una dosis de Diabelina, debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día.

Poblaciones especiales:
Insuficiencia renal:
Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.
En pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 60 a < 90 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.
En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), la dosis de diabelina es de 50 mg una vez al día.
En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min) la dosis de sitagliptina es de 50 mg una vez al día.
En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG ≥ 15 a < 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) (TFG < 15 ml/min), incluidos aquellos que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de sitagliptina es de 25 mg una vez al día. El tratamiento puede ser administrado sin tener en cuenta el tiempo de diálisis.
Debido a que hay un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con Diabelina y posteriormente de forma periódica.

Insuficiencia hepática:
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado Diabelina en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener cuidado.
Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de sitagliptina.

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

Población pediátrica:
Sitagliptina no se debe utilizar en niños y adolescentes de 10 a 17 debido a su escasa eficacia.
No se ha estudiado el uso de sitagliptina en pacientes pediátricos menos de 10 años.

Forma de administración:

Diabelina puede tomarse con o sin alimentos.

Contraindicaciones:

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

Reacciones Adversas:

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

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

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas

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

Urticaria	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea	Frecuencia no conocida
Enfermedad exfoliativa de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson	Frecuencia no conocida
Penfigoide bulloso	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia	Poco frecuente
Mialgia	Frecuencia no conocida
Dolor de espalda	Frecuencia no conocida
Artropatía	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
Función renal alterada	Poco frecuente
Insuficiencia renal aguda	Frecuencia no conocida

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

Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), gripe (frecuente con insulina (con o sin metformina)), náusea y vómitos (frecuentes con metformina), flatulencia (frecuente con metformina o pioglitazona), estreñimiento (frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), edema periférico (frecuente con pioglitazona o la combinación de pioglitazona y metformina), somnolencia y diarrea (poco frecuentes con metformina) y sequedad de boca (poco frecuente con insulina (con o sin metformina)).

Población pediátrica
En ensayos clínicos realizados con sitagliptina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue comparable al observado en adultos.

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

Insuficiencia renal:
Sitagliptina se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con TFG < 45 ml/min, así como en pacientes con ERT que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal.
Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas:
La influencia de Diabelina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.
Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia.
Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa Diabelina en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

Embarazo y Lactancia:

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

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

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

Interacciones:

Efectos de otros fármacos sobre sitagliptina:
Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la coadministración de medicamentos es bajo.

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

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

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

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

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

Efectos de sitagliptina sobre otros fármacos:
Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina.
Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la Cmax plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

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

Sobredosificación:

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

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

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original y fuera del alcance de los niños
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona
Almacenar a no más de 30°C

DIABELINA M

Hipoglicemiante Antidiabético



Bibliografia:

Ficha técnica producto sitagliptina/metformina comprimidos recubiertos publicado por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) Revisión: mayo 2025

Composición:

Cada comprimido recubierto de DIABELINA® M 50/500 contiene:
Sitagliptina (como clorhidrato) 50 mg
Metformina clorhidrato 500 mg
Excipientes: povidona k30, lauril sulfato de sodio, ácido esteárico, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3000, talco, colorante rojo FD&C n°40 (40%) en laca alumínica, colorante amarillo D&C n°10 (18%) en laca alumínica, behenato de glicerilo, celulosa microcristalina PH 102 c.s.

Cada comprimido recubierto de DIABELINA® M 50/850 contiene:
Sitagliptina (como clorhidrato) 50 mg
Metformina clorhidrato 850 mg
Excipientes: povidona k30, lauril sulfato de sodio, ácido esteárico, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3000, talco, colorante rojo FD&C n°40 (40%) en laca alumínica, colorante óxido de hierro rojo, colorante amarillo D&C n°10 (18%) en laca alumínica, behenato de glicerilo, celulosa microcristalina PH 102 c.s.

Cada comprimido recubierto de DIABELINA® M 50/1000 contiene:
Sitagliptina (como clorhidrato) 50 mg
Metformina clorhidrato 1000 mg
Excipientes: povidona k30, lauril sulfato de sodio, ácido esteárico, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3000, talco, colorante rojo FD&C n°40 (40%) en laca alumínica, colorante óxido de hierro rojo, colorante amarillo D&C n°10 (18%) en laca alumínica, behenato de glicerilo, celulosa microcristalina PH 102 c.s.

Presentaciones:

Diabelina® M 50/500 comprimidos recubiertos
Estuche impreso que contiene blisters con 30 comprimidos.

Diabelina® M 50/850 comprimidos recubiertos
Estuche impreso que contiene blisters con 30 comprimidos.

Diabelina® M 50/1000 comprimidos recubiertos
Estuche impreso que contiene blisters con 30 comprimidos.

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD07

Diabelina® M combina dos medicamentos antihiperglucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa (DPP-4) y metformina hidrocloruro, un miembro de la clase de las biguanidas.

Sitagliptina
Mecanismo de acción
Sitagliptina es un inhibidor muy selectivo, potente y activo por vía oral de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-4 son una clase de medicamentos que actúan como potenciadores de la incretina. Al inhibir la enzima DPP-4, la sitagliptina aumenta los niveles de dos hormonas incretinas activas conocidas, el péptido-1 parecido al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas son parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa.
Cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son normales o elevadas, GLP-1 y GIP aumentan la síntesis y la liberación de insulina de las células beta pancreáticas. La GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, conduciendo a una reducción de la producción de glucosa hepática. Cuando los niveles de glucemia son bajos, no se potencia la liberación de insulina y no se suprime la secreción de glucagón. La sitagliptina es un inhibidor potente y muy selectivo de la enzima DPP-4 y, a concentraciones terapéuticas, no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 ó DPP-9. La sitagliptina difiere en estructura química y acción farmacológica de los análogos de la GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o las meglitinidas, las biguanidas, los agonistas del receptor gamma activado por proliferadores del peroxisoma (PPAR), los inhibidores de la alfa-glucosidasa y los análogos de la amilina.

En un ensayo de dos días en pacientes sanos, la administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incrementó las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en un grado similar. La co-administración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo.

Metformina
Mecanismo de acción
La metformina es una biguanida con efectos antihiperglucémicos, que reduce la glucosa plasmática tanto basal como posprandial. No estimula la secreción de insulina y por tanto, no produce hipoglucemia.

La metformina puede actuar a través de tres mecanismos:
- Mediante reducción de la producción de glucosa hepática, inhibiendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis.
- En el músculo, aumentando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y la utilización de glucosa periférica
- Retrasando la absorción de glucosa intestinal.

La metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular actuando sobre la sintetasa de glucógeno.
La metformina aumenta la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de glucosa de la membrana (GLUT-1 y GLUT-4).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Las siguientes afirmaciones reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de Diabelina® M.

Sitagliptina
Absorción
Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a pacientes sanos, la sitagliptina se absorbió rápidamente, produciéndose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de Tmáx) de 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 µM h , la Cmáx fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. Como la administración de sitagliptina con una comida rica en grasas no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética del fármaco, la sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

El AUC plasmático de la sitagliptina aumentó de forma proporcional a la dosis. No se estableció la proporcionalidad a la dosis para Cmáx y C24hr (la Cmáx aumentó más que lo proporcional a la dosis y la C24hr aumentó menos que lo proporcional a la dosis).

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

Biotransformación
La sitagliptina se elimina mayoritariamente de forma inalterada en la orina y el metabolismo es una vía menor. Aproximadamente, el 79 % de la sitagliptina se excreta inalterada en la orina.

Después de una dosis oral de [14C] sitagliptina, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó como metabolitos de la sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos a niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de la sitagliptina. Los estudios in vitro indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es CYP3A4, con contribución de CYP2C8.

Los datos in vitro demostraron que la sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

Eliminación
Después de la administración de una dosis oral de [14C]sitagliptina a pacientes sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o la orina (87 %) en la semana siguiente a la administración. La semivida (t½) terminal aparente después de una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. La sitagliptina se acumula sólo mínimamente con múltiples dosis. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de la sitagliptina se produce fundamentalmente por excreción renal y conlleva secreción tubular activa. La sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos humano 3 (hOAT-3) que puede participar en la eliminación renal de la sitagliptina. No se ha establecido la importancia clínica de hOAT-3 en el transporte de la sitagliptina. La sitagliptina es también un sustrato de la glucoproteína P, que puede estar implicada también en la mediación de la eliminación renal de la sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína P, no redujo el aclaramiento renal de la sitagliptina. La sitagliptina no es un sustrato de los transportadores OCT2 o OAT1 o PEP1T1/2. In vitro, la sitagliptina no inhibió el transporte mediado por OAT3 (CI50 = 160 µM) o la glucoproteína P (hasta 250 µM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, la sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que la sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P.

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

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

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

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min), el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces y aproximadamente 4 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min), incluso en los pacientes con ERT en hemodiálisis. La sitagliptina se eliminó moderadamente

por hemodiálisis (13,5 % durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración comenzando 4 horas después de la dosis).

Insuficiencia hepática
No es necesario realizar un ajuste de la dosis de sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación ≤ 9 en la escala Child-Pugh). No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación > 9 en la escala Child-Pugh). Sin embargo, como la sitagliptina se elimina fundamentalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de la sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada
No se requiere realizar un ajuste de la dosis en base a la edad de los pacientes. La edad no tuvo un impacto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II. Los pacientes de edad avanzada (de 65 a 80 años) tuvieron unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % superior a las obtenidas en pacientes más jóvenes.

Población pediátrica
Se investigó la farmacocinética de sitagliptina (dosis única de 50 mg, 100 mg o 200 mg) en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años) con diabetes tipo 2. En esta población, el AUC ajustado a la dosis de sitagliptina en plasma fue aproximadamente un 18 % menor en comparación con el de pacientes adultos con diabetes tipo 2 para una dosis de 100 mg. No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos < 10 años.

Otras características de los pacientes
No se necesita realizar ajuste de la dosis en función del género, la raza o el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes. Estas características no tuvieron efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético combinado de los datos obtenidos en fase I y con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II.

Metformina
Absorción
Después de una dosis oral de metformina, el Tmáx es de 2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina es de aproximadamente el 50-60 % en pacientes sanos.

Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %. Después de la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se supone que la farmacocinética de la absorción de la metformina no es lineal. A las dosis y pautas posológicas habituales de la metformina, se alcanzan concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio a las 24-48 horas y generalmente son menores de 1 µg/ml. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina (Cmáx) no superaron los 5 µg/ml, incluso con las dosis máximas. La comida reduce la magnitud y retrasa ligeramente la absorción de la metformina. Después de la administración de una dosis de 850 mg, se observó una concentración plasmática máxima un 40 % menor, una reducción del 25 % en el AUC y una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta la obtención de la concentración plasmática máxima. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

Distribución
La unión a proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se reparte en los eritrocitos. La concentración máxima sanguínea es menor que la concentración máxima plasmática y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos muy probablemente representan un compartimento de distribución secundario. El Vd medio varió entre 63 y 276 litros.

Biotransformación
La metformina se excreta de forma inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en los humanos.

Eliminación
El aclaramiento renal de la metformina es > 400 ml/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. Cuando la función renal está afectada, el aclaramiento renal se reduce en proporción al de la creatinina y por tanto, se prolonga la semivida de eliminación, conduciendo a niveles aumentados de metformina en el plasma.

DATOS PRÉCLINICOS SOBRE SEGURIDAD

No se han realizado estudios en animales con Diabelina® M

En un estudio de 16 semanas en el que perros fueron tratados con metformina en monoterapia o con una combinación de metformina y sitagliptina, no se observó una toxicidad adicional en los animales tratados con la combinación. El NOEL en estos estudios fue determinado a una exposición a sitagliptina de aproximadamente 6 veces la exposición en humanos y una exposición a metformina de 2,5 veces la exposición en humanos.

Los datos siguientes son hallazgos en estudios realizados con sitagliptina o metformina individualmente.

Sitagliptina
Se observaron toxicidad renal y hepática en roedores con valores de exposición sistémica de 58 veces superiores al nivel de exposición en humanos, mientras que el nivel sin efecto se encontró a 19 veces el nivel de exposición en humanos. Se observaron anomalías en los dientes incisivos en ratas a niveles de exposición 67 veces superiores al nivel de exposición clínica; el nivel sin efecto de este hallazgo fue de 58 veces, de acuerdo con el estudio de 14 semanas en ratas. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. Se observaron signos físicos transitorios relacionados con el tratamiento, algunos de los cuales sugieren toxicidad neural, como respiración con la boca abierta, salivación, vómitos blancos espumosos, ataxia, temblor, reducción de la actividad y/o postura encorvada en perros a niveles de exposición aproximadamente 23 veces superiores al nivel de exposición clínica. Además, se observó degeneración del músculo esquelético de muy leve a leve histológicamente con dosis que produjeron niveles de exposición sistémica de aproximadamente 23 veces superior al nivel de exposición en humanos. Se encontró un nivel sin efecto de estos hallazgos con una exposición de 6 veces el nivel de exposición clínico.

No se ha demostrado que la sitagliptina sea genotóxica en estudios preclínicos. La sitagliptina no resultó carcinógena en ratones. En ratas, hubo un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos y carcinoma con niveles de exposición sistémicos 58 veces superiores al nivel de exposición en humanos. Como se ha demostrado que la hepatotoxicidad se correlaciona con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en ratas, probablemente fue secundario a toxicidad hepática crónica producida por la administración de esta dosis alta. Debido al elevado margen de seguridad (19 veces a este nivel sin efecto), estos cambios neoplásicos no se consideran relevantes para la situación en humanos. No se observaron efectos sobre la fertilidad relacionados con el tratamiento en ratas macho ni en hembras que recibieron sitagliptina antes de los emparejamientos y durante los mismos.

En un estudio de desarrollo pre/posnatal realizado en ratas, la sitagliptina no mostró efectos adversos. Los estudios de toxicidad reproductiva mostraron una incidencia ligeramente aumentada relacionada con el tratamiento de malformaciones de las costillas fetales (costillas ausentes, hipoplásicas y onduladas) en la progenie de ratas expuestas a niveles de exposición sistémica más de 29 veces los niveles de exposición en humanos. Se observó toxicidad materna en conejos a más de 29 veces los niveles de exposición en humanos. Debido a los altos márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana. La sitagliptina se secreta en cantidades considerables en la leche de las ratas lactantes (cociente leche/plasma: 4:1).

Metformina
Los datos preclínicos sobre metformina no revelan riesgo especial para los seres humanos de acuerdo con los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno, toxicidad para la reproducción.

Indicaciones:

Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

Dibelina M está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando el tratamiento con sitagliptina y metformina sea apropiado.

Sitagliptina/Metformina no debe ser utilizado por pacientes con diabetes tipo I o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Posología y Administración:

Posología
La dosis del tratamiento antihiperglucémico con Diabelina® M se debe individualizar basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

Adultos con función renal normal (TFG ≥90 ml/min)
Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.
En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina.
En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, Diabelina® M se debe iniciar a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea.
La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Diabelina® M se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR .
La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina.
La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Diabelina® M se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Todos los pacientes deben continuar con su dieta recomendada con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 60 ml/min). Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de Diabelina® M, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

TFG ml/min	Metformina	Sitagliptina
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal	La dosis máxima diaria es 100 mg

45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es 100 mg
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima	La dosis máxima diaria es 50 mg
< 30	Metformina está contraindicada	La dosis máxima diaria es 35 mg

Insuficiencia hepática
No se debe usar Diabelina® M en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada
Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, Diabelina® M se debe usar con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos.

Población pediátrica
Diabelina® M no se debe utilizar en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a su escasa eficacia. No se ha estudiado el uso de Diabelina® M en pacientes pediátricos menores de 10 años.

Forma de administración
Diabelina® M se debe administrar dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina.

Contraindicaciones:

Diabelina® M está contraindicado en pacientes con:
- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- pre-coma diabético
- insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min)
- problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:
- deshidratación
- infección grave
- shock
- administración intravascular de agentes de contraste yodados
- enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como:
- insuficiencia cardiaca o respiratoria
- infarto de miocardio reciente
- shock
- insuficiencia hepática
- intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo
- lactancia

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad
Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %).

Sitagliptina y metformina
Tabla de reacciones adversas
A continuación, se enumeran las reacciones adversas por término preferido de MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy

raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Mayores antecedentes en el **PDF adjunto**

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.

Precauciones y Advertencias:

General
Diabelina® M no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

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

Acidosis láctica
La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (< 7,35), niveles de lactato plasmático aumentados (> 5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

Pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas o con sospecha de enfermedades mitocondriales:
En los pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas, como el síndrome de encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus (MELAS) y la diabetes de herencia materna y sordera (MIDD), no se recomienda el uso de metformina debido al riesgo de exacerbación de la acidosis láctica y de complicaciones neurológicas que pueden provocar un empeoramiento de la enfermedad. En caso de signos y síntomas indicativos de síndrome de MELAS o de MIDD tras la toma de metformina, se debe retirar inmediatamente el tratamiento con metformina y realizar una rápida evaluación diagnóstica.

Función renal:
Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de. Diabelina® M está contraindicado en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de

trastornos que alteren la función renal.

Hipoglucemia:
Los pacientes que reciben Diabelina® M en combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden tener el riesgo de padecer hipoglucemia. Por tanto, puede ser necesario realizar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina.

Reacciones de hipersensibilidad:
Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina en informes postcomercialización. Entre estas reacciones están anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento con Diabelina® M, se debe valorar las posibles causas del acontecimiento y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes.

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

Cirugía:
Diabelina® M se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Administración de medios de contraste yodados:
La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de Diabelina® M se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada:
Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Diabelina® M que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) se debe evaluar rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrólitos séricos y cetonas, glucemia sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce cualquier forma de acidosis, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctoras adecuadas.

EFECTO SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS
La influencia de Diabelina® M sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia con la utilización de sitagliptina.
Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa Diabelina® M en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

Instrucciones básicas para el paciente:
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicado en el envase.
No repita, no suspenda, no aumente ni disminuya el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo
No existen datos adecuados sobre la utilización de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción con dosis altas de sitagliptina.

Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no se asocia con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal.
No se debe utilizar Diabelina® M durante el embarazo. Si la paciente desea quedarse embarazada o si se produce un embarazo, el tratamiento se debe interrumpir y cambiar a la paciente lo antes posible a un tratamiento con insulina.

Lactancia
No se han realizado estudios en animales durante la lactancia con los principios activos combinados de este medicamento. En estudios realizados con los principios activos individualmente, tanto la sitagliptina como la metformina se excretan en la leche de ratas lactantes. La metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si la sitagliptina se excreta en la leche materna. Por tanto, no se debe usar Diabelina® M en mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

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

Interacciones:

La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) junto con metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.
No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de Diabelina® M con otros medicamentos; sin embargo, sí se han realizado dichos estudios con los principios activos individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado.

Uso concomitante no recomendado
Alcohol
La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados
La administración de Diabelina® M se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo
Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., el transportador 2 de catión orgánico [OCT2]/inhibidores de extrusión de multifármacos y toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante.
Cuando se coadministran tales medicamentos, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.
Los glucocorticoides (administrados tanto por vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se debe realizar una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos.

Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo.

Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina
Los datos in vitro y clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo.

Los estudios in vitro indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico.

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

Ciclosporina: Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la Cmáx de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y un 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no serían de esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P.

Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos
Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina.
Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la Cmáx plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

Los datos in vitro sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, aportando pruebas in vivo de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P in vivo.

Sobredosificación:

Durante ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En uno de los ensayos clínicos, se observaron aumentos mínimos del QTc, no considerados clínicamente relevantes, con una dosis de 800 mg de sitagliptina. No se dispone de experiencia de tratamiento en ensayos clínicos con dosis superiores a 800 mg. En ensayos a dosis múltiples fase I, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con la administración de sitagliptina a dosis de hasta 600 mg al día durante períodos de hasta 10 días y 400 mg al día durante períodos de hasta 28 días.

Una sobredosis elevada de metformina (o riesgos coexistentes de acidosis láctica) puede producir acidosis láctica, que se considera una emergencia médica y se debe tratar en el hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

En ensayos clínicos, aproximadamente el 13,5 % de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de duración de 3 a 4 horas. Puede valorarse la necesidad de realizar una hemodiálisis prolongada si se considera

clínicamente adecuado. Se desconoce si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

En caso de que se produzca una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, emplear monitorización clínica (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) e instaurar tratamiento de apoyo si es necesario.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.

DIAREN

Antidiarreico



Bibliografia:

1. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, ATAPULGITA; MAYO 2009.

2. Monografía del producto ERCEFURYL®, producto registrado en FRANCIA www.afssaps.fr.

Descripcion:

DIAREN pertenece a la clase terapéutica antidiarreico. Es una asociación de nifuroxazida y atapulgita.

Composición:

Cada comprimido contiene:
Nifuroxazida: 200 mg
Atapulgita: 350 mg
Excipientes c.s.

Cada 5 mL de suspensión contiene:
Nifuroxazida: 200 mg
Atapulgita: 500 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Comprimidos: envase con 20 comprimidos
Suspensión: frasco con 100 ml

Propiedades Farmacológicas:

DIAREN es una asociación de nifuroxazida y atapulgita. El primero es un derivado nitrofurano, antiséptico intestinal con acción antibacteriana estrictamente local, por otra parte atapulgita corresponde a un silicato de aluminio – magnesio con acción adsorbente a nivel intestinal.

MECANISMO DE ACCIÓN
Los nitrofuranos, como nifuroxazida, son reducidos por enzimas bacterianas a intermediarios que inactivan o alteran proteínas ribosomales y otras macromoléculas de las bacterias. Como resultado de tales inactivaciones, la bioquímica de los procesos vitales de las bacterias, como es la síntesis de proteínas, el metabolismo aeróbico para la obtención de energía, la síntesis del ADN, síntesis de ARN y síntesis de la pared celular están inhibidas.

El mecanismo de acción de Atapulgita en la diarrea no está claro, aunque se asocia directamente a sus propiedades adsorbentes sobre bacterias y toxinas, y también ayudaría a disminuir la perdida de agua.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
La absorción de este medicamento es extremadamente baja, casi nula, para ambos compuestos: nifuroxazida y atapulgita.

Indicaciones:

Tratamiento de las diarreas agudas de origen bacteriano, en ausencia de sospecha de gérmenes invasivos.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos.
Adultos y niños mayores de 13 años un comprimido o una cucharadita de 5 mL de suspensión cada 6 horas (cuatro veces al día).

Dosis pediátrica usual:
Niños de 2 a 12 años una cucharadita de 5 mL cada 8 horas (3 veces al día).

Contraindicaciones:

No administrar a menores de 2 años de edad. No usar en caso de hipersensibilidad a algunos de los componentes de la fórmula o hipersensibilidad a los derivados nitrofuranos. No administrar a pacientes con obstrucción intestinal o sospecha de esta.

Reacciones Adversas:

Las posibles reacciones adversas más comunes son: erupciones cutáneas, urticaria, edema, desequilibrio en los electrolitos plasmáticos, constipación, dispepsia, flatulencia, náuseas y vómitos. Shock anafiláctico podría ocurrir en el caso de pacientes alérgicos a algún componente de la formulación.
También se ha descrito mareos y dolor de cabeza como reacciones adversas, aunque estas son consideradas raras.

Precauciones y Advertencias:

Si después de 3 días de tratamiento la diarrea persiste, el tratamiento debe ser re-evaluado.

En los casos de diarrea infecciosa con características clínicas invasivas (síndrome disentérico) se recomienda la administración de antibacterianos de uso sistémico.

Concomitantemente con la administración de DIAREN, se debe mantener una rehidratación para compensar la pérdida de líquido debida a la diarrea. También se recomienda una dieta que excluya verduras crudas, frutas, alimentos irritantes, alimentos congelados o bebidas gaseosas.

Se recomienda usar con precaución en pacientes geriátricos, pues habitualmente tienen un tránsito intestinal enlentecido y podrían presentar constipación luego del tratamiento.

Debido a las propiedades adsorbentes de DIAREN, su uso podría disminuir la absorción de otros medicamentos, por lo que se recomienda administrarlos con 2 o 3 horas de distancia en relación a la toma de DIAREN.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Los estudios en animales no han mostrado teratogenicidad.
No hay suficientes datos disponibles para descartar un posible efecto fetotóxico con el uso de DIAREN cuando se administra durante el embarazo, por lo que no se recomienda su uso.

Lactancia: No hay datos sobre la distribución de Nifuroxazida ni Atapulgita a al leche materna. Considerando que ambos activos se absorben en muy baja proporción, se estima que no debería haber presencia de alguno de ellos en la leche. Sin embargo, se recomienda administrar con precaución y evaluando que los beneficios esperados sobrepasen los riesgos potenciales.

Interacciones:

Debido a las propiedades adsorbentes de DIAREN, éste podría disminuir la absorción de otros medicamentos si se administran de manera concomitante. Por lo que en estos casos, se recomienda dejar un lapso de 2 o 3 horas antes o después de administrar DIAREN, para tomar otros medicamentos.

Se han reportado interacciones de DIAREN con alcohol, lincomicina y digoxina.

Sobredosificación:

No existe información de sobredosificación por DIAREN. En caso de ocurrir, se debe implementar las medidas de cuidado y soporte necesarias, de acuerdo a la situación clínica.

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

DOLOVERINA

Antiespasmódico-Musculotrópico



Descripcion:

DOLOVERINA contiene mebeverina, un antiespasmódico, musculotrópico

Composición:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:
Mebeverina clorhidrato: 200 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 20 comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Propiedades Farmacológicas:

Mebeverina es un agente antiespasmódico musculotrópico con acción directa sobre el músculo liso del tracto gastrointestinal, aliviando los espasmos sin afectar la motilidad normal del intestino. Dado que esta acción no está mediada por el sistema nervioso autónomo, no se producen los clásicos efectos secundarios anticolinérgicos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Mebeverina posee acción directa sobre el músculo liso del tracto gastro-intestinal bloqueando los canales de potasio, sodio y calcio.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

La mebeverina se absorbe rápida y completamente después de la administración oral. Posee una unión a proteínas plasmáticas del 76%. Mebeverina no se excreta como tal, sino que se metaboliza ampliamente dando como principales metabolitos el ácido verátrico y alcohol mebeverínico (éste último es un metabolito activo).

Entre un 95% y un 98% de la dosis de mebeverina es excretada dentro de las 8 posteriores a la administración.

No se produce acumulación significativa después de la administración de múltiples dosis.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Deterioro de la función hepática:
Mebeverina debe ser usada con precaución en este tipo de pacientes.

Deterioro de la función renal:

Mebeverina debe ser usada con precaución en este tipo de pacientes.

Datos preclínicos sobre seguridad
Mebeverina fue estudiada ampliamente en varias especies animales en estudios de toxicidad aguda, sub-crónica y de reproducción.

La DL50 oral fue de 902-1995 mg/kg. Los principales síntomas observados en los animales después de muy altas dosis orales y parenterales, indican la implicación del sistema nervioso central al presentar excitabilidad de la conducta.

Las dosis utilizadas en los estudios con animales excedieron varias veces las dosis utilizadas en humanos (40 mg/kg para las dosis animales, frente a los 6 mg/kg para los humanos). No se produjeron efectos mutagénicos ni clastogénicos en los estudios in vitro ni in vivo con mebeverina.

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de los dolores y molestias intestinales debidas a alteraciones funcionales del tubo digestivo y de las vías biliares.

Usos clínicos
Síndrome de colon irritable, dolores y calambres abdominales persistentes, diarrea no específica (con o sin estreñimiento alternante) sensación de plenitud. Tratamiento de espasmos gastrointestinales secundarios a enfermedades orgánicas. Enteritis.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
La dosis usual es de un comprimido 2 veces al día (en la mañana y en la noche), preferentemente antes de las comidas.
A menudo es necesario 1 mes o más de tratamiento debido al carácter crónico de las indicaciones para las que se recomienda Mebeverina.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula. Este medicamento no debe administrarse a menores de 12 años de edad.

El uso de mebeverina está contraindicado en pacientes con fibrosis quística.

Reacciones Adversas:

Aunque los efectos adversos son inusuales, se han reportado reacciones cutáneas, náuseas, mareos y cefalea.

Se ha reportado un solo caso, en un hombre de 24 años con fibrosis quística, que desarrollo peritonitis después de haber estado en tratamiento con mebeverina durante 10 días.

Precauciones y Advertencias:

Mebeverina debe usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal. Adminístrese con precaución a pacientes con problemas cardíacos.

Mebeverina puede ser administrado a pacientes con glaucoma o hipertrofia prostática. A dosis terapéuticas, mebeverina no afecta la capacidad de reacción necesaria para conducir o manejar maquinaria.

El uso en pacientes con enfermedades concomitantes
Mebeverina debe ser usada con precaución en pacientes con problemas hepáticos, renales o cardiacos.

Uso pediátrico
La administración de los comprimidos no es recomendada en menores de 12 años.

Información para los pacientes
Los comprimidos se deben tragar con agua (como mínimo 100 ml) y no se deben masticar.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No se dispone de datos sobre la administración de mebeverina a mujeres embarazadas. Los estudios con animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrional/fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Se debe administrar con precaución a mujeres embarazadas.

Lactancia: La información disponible sobre la excreción de mebeverina en la leche de las mujeres o de los animales es insuficiente para determinar el riesgo que corre el lactante cuando se administra mebeverina a la madre; por tanto no se puede excluir un posible riesgo para el lactante. Se recomienda no administrar mebeverina durante la lactancia.

Interacciones:

No se han observado interacciones clínicamente relevantes tras la administración de mebeverina.

Sobredosificación:

En caso de sobredosis puede producirse teóricamente excitabilidad del sistema nervioso central. En los casos en que se produjo una sobredosis de mebeverina, no se produjeron síntomas o éstos fueron leves y, por lo general, rápidamente reversibles.

Tratamiento general de la sobredosis:
No se conoce ningún antídoto específico; se recomienda realizar el lavado gástrico e iniciar tratamiento sintomático.

Almacenaje:

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

DRONAVAL

Inhibidor selectivo de la resorción ósea



Descripcion:

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

Composición:

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

Presentaciones:

Envase con 1 y 3 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

DRONAVAL® (ácido ibandrónico) es un bisfosfonato que contiene nitrógeno que inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos.
La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la masa ósea y un mayor riesgo de fracturas, con mayor frecuencia en la columna vertebral, caderas y muñecas. El diagnóstico se puede confirmar mediante un hallazgo de masa ósea baja, evidencia de fracturas en las radiografías, una historial de fracturas por osteoporosis, o pérdida de altura o cifosis indicativo de fractura vertebral.
El ácido Ibandrónico produce cambios bioquímicos indicativos de la inhibición dosis dependiente de la resorción ósea, incluyendo la disminución de los marcadores bioquímicos de la degradación del colágeno óseo (como la desoxipiridinolina y el c-telopéptido de colágeno tipo I).

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

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

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

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

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

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

Excreción:
La fracción de ibandronato que no se elimina de la circulación a través de la absorción ósea, se elimina inalterado por el riñón (aproximadamente 50% a 60% de la dosis absorbida). Ibandronato no absorbido se excreta inalterado en las heces.
La excreción plasmática de ibandronato es multifásica. Su aclaramiento renal y distribución en los huesos contribuye a una disminución rápida y temprana de las concentraciones plasmáticas, alcanzando el 10% de la Cmáx dentro de 3 u 8 horas después de una administración intravenosa u oral, respectivamente. El tiempo de vida media aparente para el ibandronato es generalmente dosis-dependiente. La vida media terminal para un comprimido de 150 mg después de la administración oral a mujeres post menopáusica varía de 37 a 157 horas. El aclaramiento total del ibandronato es bajo, con valores promedio en el rango de 84 a 160 mL/min. La depuración renal (aprox. 60 mL/min en mujeres post-menopáusicas sanas) alcanza el 50% al 60% de la depuración total y se relaciona con el aclaramiento de creatinina.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

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

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

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

Pacientes con deterioro de la función renal:
El aclaramiento renal del ácido ibandrónico entre pacientes con distintos grados de insuficiencia renal se relaciona linealmente con el aclaramiento de creatinina.

Pacientes con deterioro de la función hepática:
No hay datos farmacocinéticos sobre el ácido ibandrónico en pacientes con alteraciones hepáticas debido a que ibandronato no se metaboliza hepáticamente.

Indicaciones:

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

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

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

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

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

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

Contraindicaciones:

DRONAVAL® está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:
• Anormalidades esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico, como estenosis o acalasia.
• Pacientes imposibilitados de poder permanecer erguido, tanto de pie como sentado, durante al menos 60 minutos.
• Hipocalcemia
• Hipersensibilidad a ácido ibandrónico o a alguno de los excipientes. Casos de anafilaxia han sido reportados.

Carcinogenesis:

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

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

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

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

mg).

Reacciones Adversas:

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

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

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

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

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

• Potencia del bifosfonato (mayor riesgo para los compuestos más potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulada de bifosfonato.

• Cáncer, condiciones co-mórbidas (p. ej. anemia, coagulopatías, infección), paciente fumador.

• Tratamientos concomitantes: quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cabeza y cuello, corticosteroides.

• Antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procesos dentales invasivos (p. ej. extracciones dentales) y dentaduras postizas mal ajustadas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hipocalcemia y Metabolismo Mineral:
Se ha informado hipocalcemia en pacientes tratados con ácido ibandrónico. Se recomienda tratar la hipocalcemia

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

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

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

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

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

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

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

Embarazo y Lactancia:

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

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

Interacciones:

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

Aspirina/AINES

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

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

Sobredosificación:

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

Tratamiento general de la sobredosis:
Se debe administrar leche o antiácidos que se fijen al ácido ibandrónico. Dado el riesgo de irritación esofágica, no se debe inducir el vómito y el paciente deberá permanecer totalmente erguido. La diálisis podría no ser beneficiosa.

Almacenaje:

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

ENALTEN

Antihipertensivo



Descripcion:

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 esta mediada por la acción de las prostaglandinas. Al iniciar una terapia con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, se produce un aumento de la perfusión renal y la disminución de la resistencia vascular renal. Por lo tanto la tasa de filtración glomerular aumenta, este es el porqué del efecto reno-protector que posee enelapril. 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 convertidota 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 metabolisado extensamente en el hígado (70% de la dosis), siendo biotransformado a enalaprilato, esto ocurre dentro de las primeras 4 horas después de la administración oral. El metabolismo de primer paso de enalapril es del orden del 18%, bio-transformándose todo este porcentaje a enalaprilato.

Excreción
Enalapril presenta un clearance renal de 158 mL/min, mostrando un 61% de excreción renal. Un 18% de enalaprilato inalterado es recuperado en la orina. La excreción fecal representa el 33% de la eliminación total, siendo un 6% como enalapril y un 27 como enalaprilato.
Enalapril presenta un vida media de eliminación de 1,3 horas, y enalaprilato de 11 horas.

Poblaciones especiales:
Insuficiencia renal

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

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

Indicaciones:

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

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:

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

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes:
Que hayan tenido angioedema relacionado con la terapia de algún inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o que padezcan angioedema idiopático o hereditario.
Con hipersensibilidad a enalapril, a enalaprilato, a otros inhibidores de la ECA o a cualquiera de los componentes de la fórmula
Embarazo.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas comunicadas para enalapril incluyen:
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:
Infrecuentes: anemia.
Raras: neutropenia, descenso de la hemoglobina, descenso del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Infrecuentes: hipoglucemia.

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátrico:
Frecuentes: cefalea, depresión.
Infrecuentes: confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesia, vértigo
Raras: alteraciones del sueño, problemas de sueño.

Trastornos oculares:
Muy frecuentes: visión borrosa.

Trastornos cardíacos y vasculares:
Muy frecuentes: mareos.
Frecuentes: hipotensión, síncope, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una excesiva hipotensión en pacientes de alto riesgo, dolor torácico, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, taquicardia.
Infrecuentes: hipotensión ortostática, palpitaciones.
Raras: fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Muy frecuentes: tos.
Frecuentes: disnea.
Infrecuentes: rinorrea, picor de garganta y ronquera, broncoespasmo/asma.
Raras: infiltrados pulmonares, rinitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales:
Muy frecuentes: nauseas.
Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, alteración del gusto.
Infrecuentes: pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritación gástrica, boca seca, úlcera péptica.
Raras: estomatitis/aftas, glositis.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: erupción cutánea, hipersensibilidad/edema angioneurótico, edema de laringe.
Infrecuentes: diaforesis, prurito, urticaria, alopecia.
Raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, pénfigo, eritroderma. Se ha observado un complejo sintomático que puede incluir alguna de las siguientes reacciones: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, prueba de anticuerpos antinucleares positiva, aumento de la velocidad de sedimentación globular, eosinofilia y leucocitosis. También puede producirse erupción, fotosensibilidad u otras manifestaciones cutáneas.

Trastornos renales y urinarios:
Infrecuentes: disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria.
Raras: oliguria.
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas:
Infrecuentes: impotencia.
Raras: ginecomastia.

Trastornos del cuerpo en general:
Muy frecuentes: astenia.
Frecuentes: fatiga.
Infrecuentes: calambres musculares, rubor, tinnitus, malestar general, fiebre.

Alteraciones de pruebas de laboratorio:
Frecuentes: hiperpotasemia, aumento en la creatinina sérica.
Infrecuentes: aumento en la urea sanguínea, hiponatremia.
Raras: aumentos de las enzimas hepáticas, aumentos de la bilirrubina sérica.

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

Raramente se observa hipotensión ortostática en pacientes hipertensos no complicados. La hipotensión es más probable si el paciente hipertenso que recibe enalapril tiene disminuido el volumen circulante debido, por ejemplo, a tratamiento con altas dosis de diuréticos, restricción de la ingestión de sal, diálisis, diarrea o vómito. Estos casos de hipotensión pueden ir acompañados de oliguria y azotemia que puede llegar a agravarse hasta insuficiencia renal. Pacientes en diálisis, con insuficiencia 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 aortica, accidente cerebro-vascular o miocardiopatías, en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto al miocardio o un accidente cerebrovascular. El uso de enalapril debe evitarse en casos de choque 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 inmunosupresor, pacientes en tratamiento con alopurinol o con procainamida, o que presentan una combinación de estas complicaciones, sobre todo si la función renal se encuentra alterada. Si se emplea enalapril en este tipo de pacientes, se debe considerar el control periódico de los niveles de leucocitos e informar sobre cualquier signo de infección.

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

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

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

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

Embarazo y Lactancia:

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

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

Interacciones:

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

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

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

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

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

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

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

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

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

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

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

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

La concomitancia de epoetina con enalapril puede requerir dosis mayores de epoetina para poder alcanzar el hematocrito que se desea en el paciente. La concomitancia de enalapril con interferón alfa 2a puede llegar a producir anormalidades 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.

ENALTEN-D / ENALTEN-DN

Antihipertensivo / Diurético



Bibliografia:

1. Drugdex evaluations Micromedex Inc. Enalapril – Hidroclorotiazida. Febrero 2009.
2. Monografia para combinación Enalapril – Hidroclorotiazida, publicado por FDA. Marzo 2011.
3. Ficha técnica para combinación Enalapril – Hidroclorotiazida, publicado por AEMPS. Marzo 2001.

Descripcion:

ENALTEN D y ENALTEN DN son una asociación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina como enalapril, y un diurético tiazidico como es hidroclorotiazida.

Composición:

Cada comprimido de ENALTEN D contiene:
Enalapril: 10 mg
Hidroclorotiazida: 25 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido de ENALTEN DN contiene:
Enalapril: 20 mg
Hidroclorotiazida: 12.5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Enalten D: Envase con 30 comprimidos
Enalten DN: Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

ENALTEN® D y ENALTEN® DN son una asociación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina como enalapril y un diurético tiazidico como es hidroclorotiazida, esta asociación está indicada para el tratamiento de la hipertensión en aquellos pacientes en donde la monoterapia es incapaz de mantener niveles controlados de presión arterial, considerando la asociación de elección en pacientes con hipertensión grado II (160 o más mmHg /100 o más mmHg) y especialmente en aquellos que además padezcan falla cardiaca o renal.

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, que inhibe la ECA. La inhibición de la ECA produce un descenso de angiotensina II, lo que lleva a una disminución en la actividad vasopresora y una menor secreción de aldosterona.

La administración de enalapril a pacientes hipertensos disminuye la presión arterial tanto en posición decúbito como de pie, sin aumentar significativamente la frecuencia cardíaca. Aunque se cree que el mecanismo por el que enalapril disminuye la presión arterial es principalmente la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, enalapril además a demostrado acción antihipertensiva en pacientes hipertensos con renina baja.

Los diuréticos tiazidicos normalmente no disminuyen la presión en pacientes con la presión arterial normal. Hidroclorotiazida es un diurético antihipertensivo, que afecta la reabsorción tubular de los electrolitos en el túbulo distal. Hidroclorotiazida incrementa la excreción de sodio y cloro en cantidades equivalentes. La natriuresis puede ir acompañada de pérdida de potasio o bicarbonato.

A la sinergia de la acción anti-hipertensiva, se suma la conservación de potasio, lo que se da gracias al efecto antialdosterónico de enalapril que tiende a contrarrestar la acción kaliurética de hidroclorotiazida, pacientes tratados con enalapril e hidroclotiazida no mostraron cambios sustanciales en el potasio sérico. La administración concomitante de enalapril e hidroclorotiazida tiene poco o ningún efecto sobre la biodisponibilidad de ambas drogas.

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.

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 los diuréticos tiazídicos en el tratamiento de la hipertensión no está totalmente claro, se piensa que la favorable respuesta al tratamiento se basa en la alteración en el equilibrio del sodio, reducción del agua extracelular y del volumen plasmático, lo cual reduciría la precarga, y quizás un cambio en la resistencia vascular periférica.

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.

• Hidroclorotiazida: Posee una biodisponibilidad 60% a 80%; el peak de la concentración plasmática se alcanza a las 1,5 a 2,5 horas después de la administración oral.

Distribución
• Enalapril: Posee una unión a proteínas plasmáticas de entre un 50% a un 60%, unión que se comporta de manera 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.

• Hidroclorotiazida: Poseen una unión a proteínas plasmáticas de un 40%. Hidroclorotiazida se distribuye extensamente en el liquido extracelular y los riñones, cruza la placenta y posee un volumen de distribución de 3-4 L/Kg.

Metabolismo:
• Enalapril: Es metabolizado extensamente en el hígado, un 70% de la dosis se metaboliza en el hígado, 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.

• Hidroclorotiazida: No muestra metabolización alguna.

Excreción:
• Enalapril: Posee un clearance renal de 158 mL/min, siendo la excreción renal del orden del 61 %, recuperando un 18% de enalaprilato inalterado en la orina, mientras que un 33% es excretado por las heces.

• 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 después de la administración oral.

Indicaciones:

ENALTEN® D / ENALTEN® DN está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, refractaria a la monoterapia.

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: medio comprimido de ENALTEN® D, en una sola toma. Esta dosis se puede incrementar gradualmente hasta obtener el efecto deseado. Llegando a una dosis de mantenimiento de un comprimido de ENALTEN® DN al día.

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes que hayan tenido angioedema relacionado con el tratamiento de algún inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o que padezcan angioedema idiopático o hereditario. No administrar este medicamento a pacientes con anuria.

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, a otros inhibidores de la ECA o a medicamentos derivados de las sulfamidas.

Contraindicado en el embarazo.

Reacciones Adversas:

Es generalmente bien tolerado, los efectos indeseables han sido normalmente leves y transitorios, y en la mayoría de los casos no han requerido suspender el tratamiento.

Los efectos adversos más comunes son dolor de cabeza, tos, mareos y fatiga. Otros efectos indeseables (1-2%) fueron: calambres musculares, náuseas, astenia, efectos ortostáticos incluyendo hipotensión, cefalea e impotencia.

Los efectos adversos menos comunes incluyen:

- Cardiovasculares: Sincope, hipotensión no ortostática, palpitaciones, taquicardia, dolor torácico.
- Piel: Síndrome de Stevens-Johnson, rash, prurito, diaforesis.

- Gastrointestinales: Pancreatitis, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia estreñimiento.
- Otros: Disfunción renal, falla renal, disminución de la libido, sequedad de boca, gota, artralgia, tinitus.
- Sistema Nervioso/Psiquiátricos: Insomnio, somnolencia, parestesia, vértigo, nerviosismo.
- Respiratorios: Disnea.

Ha sido reportada la aparición de tos con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Característicamente, la tos es no productiva, persistente y se resuelve con el abandono de la terapia.

Rara vez se ha reportado incremento de las enzimas hepáticas o aumento de la bilirrubina producto de la administración de enalapril. Se han observado pequeñas disminuciones en el hematocrito y la hemoglobina.

Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con la combinación enalapril / hidroclorotiazida.

Pueden producirse incrementos menores en la urea en sangre, nitrógeno y creatinina sérica, incrementos que son reversibles después de la suspensión del tratamiento. El tratamiento con hidroclorotiazida puede producir una disminución en la excreción de calcio, magnesio y ácido úrico.

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 enalapril – hidroclorotiazida.

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

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

Precauciones y Advertencias:

La hipotensión excesiva ocurre raramente, sin embargo algunos pacientes hipertensos no complicados pueden experimentar hipotensión sintomática, como consecuencia del tratamiento con enalapril en pacientes con signos clínicos de desequilibrio de líquidos o de electrólitos plasmáticos (depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipocalemia que pueden presentarse durante vómitos o diarrea). Pacientes que poseen mayor probabilidad de desarrollar hipotensión sintomática son aquellos que padecen de insuficiencia cardíaca congestiva o historial de ella, asociada o no a insuficiencia renal. En algunos casos la hipotensión se ha asociado a azotemia progresiva y oliguria, las que podrían evolucionar a insuficiencia renal potencialmente grave.

Si aparece hipotensión, se debe colocar al paciente en posición decúbito supino y, si es necesario, administrarle una infusión intravenosa de suero salino. La aparición de hipotensión temporal, no constituye una contraindicación para la administración de dosis posteriores de enalapril. Tras haber restaurado el volumen sanguíneo y que la presión arterial vuelve a valores normales, se puede continuar con el tratamiento a dosis menores; o bien utilizar sólo uno de los componentes.

Se debe prestar atención al administrar enalapril a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular debido a que una disminución excesiva de la presión arterial aumenta el riesgo un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Pacientes que se someten a diálisis tienen mayor riesgo de experimentar hipotensión excesiva, asociado algunas veces a oliguria y azotemia. Pacientes con hiponatremia también tienen una mayor probabilidad de experimentar hipotensión excesiva.

En pacientes tratados con inhibidores de la enzima de convertidora, incluyendo enalapril, se ha reportado en raros casos de edema angioneurótico de cara, extremidades, párpados, lengua, glotis, y/o laringe, lo cual puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En tales circunstancias, debe suspenderse inmediatamente la administración de enalapril y tomar todas las medidas se soporte necesarias. También se ha reportado angioedema intestinal en algunos pacientes, existe un mayor riesgo de padecer este angioedema si el paciente presenta antecedentes de la enfermedad.

El uso de inhibidores de la ECA puede exacerbar la respuesta alérgica a algunos venenos de insectos. En raros casos, pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA, han sufrido reacciones anafilácticas cuando el paciente se somete a reacciones de descensibilización a venenos de insectos.

Han ocurrido reacciones anafilácticas en pacientes que se dializaban con membranas de alto flujo y que al mismo tiempo eran tratados con un inhibidor de la ECA. En esos pacientes se debe considerar el empleo de otro tipo de membrana de diálisis o de otra clase de agente antihipertensivo.

Otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, captopril, ha causado agranulocitosis y depresión de la medula, raramente en pacientes con hipertensión no complicada, pero más frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina de 30 ml/min o inferiores) particularmente en aquellos que padecen de enfermedad colágeno vascular.

Raramente se han reportado casos de ictericia colestácica y empeoramiento de la función hepática producto del tratamiento con inhibidores de la ECA. En pacientes que después del inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA experimentan un incremento en las enzimas hepáticas, el tratamiento debe de ser suspendido.

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con alteración de la función renal, en estos pacientes se puede llegar a desarrollar azotemia.

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, pues pequeñas alteraciones en los fluidos y/o electrólitos pueden precipitar un coma hepático.

En pacientes tratados con tiazidas, se han desarrollado reacciones de sensibilidad con o sin historia de alergia o asma bronquial. Se ha informado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de estos diuréticos.

Generalmente debe evitarse la concomitancia de litio con los diuréticos tiazidicos. La concomitancia puede incrementar las concentraciones plasmáticas de litio y producir toxicidad por litio.

Al igual que con todos los vasos dilatadores, enalapril debe administrarse con precaución en pacientes con obstrucción ventricular izquierda.

Como consecuencia de la inhibición de la ECA, se pueden predecir ciertos cambios en la función renal de algunos pacientes sensibles a las acciones de enalapril, como son aquellos que padecen de insuficiencia cardíaca congestiva o daño en la función renal, en estos pacientes se puede experimentar oliguria o progresiva azotemia.

Algunos pacientes con hipertensión y sin enfermedad renal previa aparente han presentado habitualmente pequeñas elevaciones temporales de la urea en sangre y de la creatinina sérica cuando se les ha administrado enalapril concomitantemente con un diurético. Si esto ocurre durante el tratamiento con este medicamento, debe suspenderse esta combinación. Puede ser posible que la continuación del tratamiento a dosis inferiores; o bien puede utilizarse uno de los componentes solo.

En aproximadamente el 1% de los pacientes tratados, hubo un incremento del potasio sérico (Por sobre los 5,7 mEq/l). Los factores de riesgo que aumenta la probabilidad de padecer hiperkalemia producto de la administración de inhibidores de la ECA son: insuficiencia renal, diabetes y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, o suplementos de sal que poseen potasio.

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.

En pacientes que se van a someter a cirugía, incluyendo la dental, durante la anestesia se puede producir una marcada hipotensión, debido a la concomitancia con enalapril.

Producto del tratamiento con diuréticos puede suscitarse hipokalemia, especialmente cuando se realizan diuresis bruscas, cuando se está en presencia de cirrosis severa o después de una terapia prolongada. La hiponatremia dilucional es más frecuente que ocurra en paciente que no ingieren una cantidad adecuada de líquidos.

Se puede desarrollar hiponatremia dilucional en pacientes edematosos tratados con diuréticos tiazidicos. El tratamiento con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Sin embargo, enalapril puede aumentar la excreción renal de ácido úrico, por tanto, atenuar el efecto hiperuricémico de la hidroclorotiazida.

Aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos pueden asociarse con el tratamiento con diuréticos tiazídicos.

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa, produciendo hiperglucemia, se debe tener especial precaución en pacientes diabéticos en donde se puede requerir un ajuste de dosis de fármacos antidiabéticos, incluida la insulina. Las tiazidas pueden disminuir la excreción del calcio urinario y elevaciones intermitentes del calcio sérico. Una hipercalcemia puede ser indicio de hiperparatiroidismo oculto. Se deben suspender las tiazidas antes de llevar a cabo las pruebas de función paratiroidea.

El efecto antihipertensivo de hidroclorotiazida puede ser mayor en pacientes que se han realizado simpaticotomía. Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar la excreción de magnesio resultando una hipomagnesemia.

Pacientes que se someten a diálisis tienen mayor riesgo de experimentar hipotensión excesiva, asociado algunas veces a oliguria y azotemia. Pacientes con hiponatremia también tienen una mayor probabilidad de experimentar 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.
Información a pacientes

Angioedema, incluido el laríngeo, puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con algún inhibidor de la ECA. Los pacientes deben ser advertidos de que en caso de hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios, lengua, dificultad para tragar o respirar; deben dejar el tratamiento con este medicamento y deberán comunicarse con su médico.

Los pacientes deberán informar a sus médicos si llegan a padecer sensación de mareo durante los primeros días de tratamiento. Si llega a ocurrir síncope, el tratamiento debe ser descontinuado.

Los pacientes podrían experimentar una excesiva caída en la presión arterial debido a una disminución en el volumen de fluidos corporales. Causas por las cuales el paciente puede sufrir una depleción de fluidos corporales son la excesiva sudoración, deshidratación, vómitos y diarrea. Los pacientes deberán tomar contacto con sus médicos si experimentan alguno de estos cuadros.

Los pacientes no deben consumir suplementos de potasio a menos que su médico lo haya indicado así. Los pacientes deben comunicar a su médico cualquier signo de infección, esto puede ser signo de una neutropenia.

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: Está contraindicado durante el embarazo, este medicamento debe ser suspendido tan pronto como sea posible cuando el embarazo sea detectado.

Los inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y/o neonatal cuando son administrados a embarazadas. El uso de inhibidores de la ECA durante este período ha causado hipotensión, insuficiencia renal, hiperpotasemia y/o hipoplasia craneal en el recién nacido.

Lactancia: No se recomienda el uso de enalapril durante la lactancia. Tanto enalapril como tiazidas aparecen en la leche materna, por lo que si se considera indispensable el tratamiento para la madre, la paciente deberá dejar de mamar.

Interacciones:

Diuréticos:
Aumentan el efecto hipotensor de enalapril.

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio:
La concomitancia de los inhibidores de la ECA con diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., 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 (tiazida 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).

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 o diuréticos. Si la combinación se considera necesaria, se deberán vigilar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):
El uso concomitante de enalapril o de hidroclorotiazida con antiinflamatorios no esteroidales podría ocasionar un descenso en los efectos antihipertensivos y natriuréticos de ambos principios activos, 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 es 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 y de los diuréticos.

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. Por el contrario la administración de hidroclorotiazida puede incrementar la glucemia, por lo que deberían ajustarse las dosis de los antidiabéticos. Estos fenómenos son más probables que ocurran durante las primeras semanas de tratamiento combinado.

La concomitancia de enalapril junto con metformina incrementa el riesgo de acidosis láctica acompañado de hiperkalemia.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos:
La concomitancia de hidroclorotiazida con alcohol, barbitúrico o narcóticos pueden potenciar la posible hipotensión ortostática.

Otras drogas antihipertensivas:
Existe la posibilidad que la combinación de hidroclorotiazida con otros medicamentos que disminuyan la presión, potencien el efecto hipotensor de ambos medicamentos.

Resinas de intercambio:
La concomitancia de hidroclorotiazida con resinas de intercambio aniónico puede disminuir la absorción del diurético.

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

La concomitancia 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 anormalidades hematológicas en los pacientes. La administra 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.

La concomitancia de hidroclorotiazida con corticosteroides puede potenciar la deplesión de electrolitos, particularmente puede aumentar el riesgo de Hipokalemia.

Sobredosificación:

No existe información específica para una sobredosificación por la asociación de enalapril e hidroclorotiazida. Si se llega a producir una sobredosificación el tratamiento con el medicamento debe suspenderse e implementar todas las medidas necesarias soporte sintomático.

El signo más característico de una sobredosificación de enalapril, administrado como monoterapia, es la hipotensión, mientras que el signo más característico de una sobredosificación hidroclorotiazida es la depleción de electrolitos que experimenta el paciente.

Almacenaje:

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

EUROCOR

Antihipertensivo



Descripcion:

EUROCOR contiene bisoprolol, un antihipertensivo bloqueador beta 1 adrenérgico selectivo

Composición:

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

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

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

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

Presentaciones:

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

Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Indicaciones:

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

Posología y Administración:

Administración: Vía oral
Dosis: según prescripción médica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Contraindicaciones:

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

Reacciones Adversas:

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

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

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

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

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

Trastornos auditivos y laberínticos
Raras: pérdida de audición

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

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

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

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

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

Trastornos generales
Frecuentes: astenia, fatiga

Trastornos hepatobiliares
Raras: hepatitis

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

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

Precauciones y Advertencias:

Bisoprolol fumarato debe ser usado con precaución en:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Embarazo y Lactancia:

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

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

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

Interacciones:

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

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

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

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

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

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

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

Insulina y antidiabéticos orales: Intensificación del efecto hipoglicemiante. El bloqueo de los beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de hipoglicemia.

Agentes anestésicos: Atenuación de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión

Glucósidos digitálicos: Reducción de la frecuencia cardiaca, aumento del tiempo de conducción aurículo-ventricular.

Medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas: Disminución del efecto hipotensor.

Derivados de la ergotamina: Exacerbación de trastornos circulatorios periféricos.

Medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs): Los AINEs pueden reducir el efecto hipotensor de Bisoprolol fumarato.

Agentes beta-simpaticomiméticos (por ejemplo, isoprenalina, dobutamina): Combinados con Bisoprolol fumarato, pueden reducir el efecto de ambos agentes.

Simpaticomiméticos que activan tanto beta como alfa-adrenérgicos (por ejemplo, noradrenalina, adrenalina): En combinación con Bisoprolol fumarato puede enmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por alfa-adrenérgicos de esos agentes causando aumento de la presión arterial y exacerbar claudicación intermitente (dolor muscular). Estas interacciones son consideradas como más probables con beta-bloqueantes no selectivos. Las dosis más altas de efedrina puede ser necesaria para el tratamiento de reacciones alérgicas.

El uso concomitante con agentes antihipertensivos, así como con otros fármacos con potencial de disminuir la presión arterial (por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Rifampicina: Puede producir ligera reducción de la vida media de Bisoprolol fumarato debido a la inducción de enzimas metabolizadoras hepáticas. Normalmente no es necesario ajustar la dosis.

Moxisylate: Puede causar hipotensión postural severa.

Combinaciones para ser consideradas:
Mefloquina: aumento del riesgo de bradicardia

Inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto los inhibidores de la MAO-B): Mayor efecto hipotensor de los beta-bloqueadores, pero también corren el riesgo de una crisis hipertensiva.

Sobredosificación:

Los signos más comunes con sobredosis de beta-bloqueadores son bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva, broncoespasmo e hipoglicemia. Hasta la fecha, unos pocos casos de sobredosis (máximo 2000 mg) con Bisoprolol fumarato han sido reportados. Bradicardia y/o hipotensión fueron observados. Se dieron en algunos casos agentes simpaticomiméticos, y todos los pacientes se recuperaron.

En general, si se produce una sobredosis, el tratamiento con Bisoprolol fumarato debe interrumpirse y el tratamiento sintomático y de soporte deben ser proporcionados.

Datos limitados sugieren que Bisoprolol fumarato no es dializable. Basado en las acciones farmacológicas esperadas y recomendaciones para otros beta-bloqueadores, las siguientes medidas generales se deben considerar cuando esté clínicamente justificado:

Bradicardia
Administrar atropina intravenosa. Si la respuesta es inadecuada, isoproterenol o cualquier otro agente con propiedades cronotrópicas positivo pueden ser administradas con cautela. En algunas circunstancias, implantación de marcapasos transvenoso puede ser necesario.

Hipotensión
Líquidos intravenosos y vasopresores debe ser administrados. Glucagón por vía intravenosa puede ser útil.

Bloqueo cardíaco (segundo o tercer grado)
Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados y tratados con infusión de isoproterenol o inserción de marcapasos transvenoso, según corresponda.

Insuficiencia cardíaca congestiva
Iniciar la terapia convencional (digitalis, diuréticos, agentes inotrópicos, vasodilatadores).

Broncoespasmo
Administrar tratamiento broncodilatador como isoproterenol y/o aminofilina.

Hipoglicemia
Administrar glucosa intravenosa.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C

EUROCOR D

Antihipertensivo / Diurético



Bibliografia:

Folleto producto Bisoprolol/Hidroclorotiazida Aurovitas 10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: Enero 2023. (MODIFICAR)

Descripcion:

Eurocor D contiene Bisoprolol e Hidroclorotiazida, un antihipertensivo bloqueador beta 1 adrenérgico selectivo más un diurético.

Composición:

Cada comprimido recubierto de EUROCOR®-D 2,5/6,25 contiene:
Bisoprolol Fumarato 2,5 mg
Hidroclorotiazida 6,25 mg
Excipientes: dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, crospovidona, estearato de magnesio, colorante FD&C azul N° (13%) en laca alumínica, behenato de glicerilo, polivinil alcohol, dióxido de titanio, macrogol 3000, talco, celulosa microcristalina PH 112 c.s.

Cada comprimido recubierto de EUROCOR®-D 5/6,25 contiene:
Bisoprolol Fumarato 5 mg
Hidroclorotiazida 6,25 mg
Excipientes: dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, crospovidona, estearato de magnesio, colorante FD&C azul N°2 (13%) en laca alumínica, behenato de glicerilo, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3000, talco, celulosa microcristalina PH 112 c.s.

Presentaciones:

Eurocor D 2,5/6,25 x 35 comprimidos recubiertos
Eurocor D 5/6,25 x 35 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Sistema cardiovascular- Agentes betabloqueantes - Agentes betabloqueantes y tiazidas- Agentes betabloqueantes, selectivos y tiazidas.
Código ATC: C07B B07

Bisoprolol
Bisoprolol es un bloqueante de los receptores beta, que tiene una posición intermedia con respecto a la lipofilia e hidrofilia. Bisoprolol es un agente bloqueante altamente selectivo por receptores adrenérgicos beta1 debido a la

actividad simpaticomimética intrínseca y sin ninguna actividad relevante estabilizante de la membrana. Por bloqueo de los receptores beta cardiacos, bisoprolol disminuye las reacciones al efecto simpaticoadrenérgico. Esto conduce a una bajada de la frecuencia cardiaca y la contractilidad y por tanto la reducción en la demanda de oxigeno del miocardio.

Hidroclotiazida
Hidroclorotiazida es un derivado de la benzotiadiazina, que primeramente produce un aumento en la excreción de electrolitos y que secundariamente, incrementa el flujo urinario por ósmosis.
Hidroclorotiazida principalmente inhibe la absorción de sodio en el túbulo distal, en el que aproximadamente no más del 15% del sodio filtrado a través del glomérulo está disponible para ser excretado. El cloruro se excreta aproximadamente en la misma medida que el sodio.
Hidroclorotiazida conduce también al aumento en la excreción de potasio. Esto se determina principalmente por la secreción de potasio en el túbulo distal y en los tubos colectores (aumento del intercambio entre los iones sodio y potasio). El efecto salurético o diurético de hidroclorotiazida no está sustancialmente afectado por acidosis o alcalosis.
La tasa de filtración glomerular se reduce mínimamente al comienzo. La excreción del calcio a través de los riñones se reduce durante el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida, aunque eventualmente conduce a hipercalcemia.
Hidroclorotiazida tiene un efecto relajante del músculo liso vascular y reduce por lo tanto la resistencia periférica.
Hidroclorotiazida es prácticamente inefectiva en pacientes con insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min y/o creatinina sérica por encima de 1,8 mg/100 ml). Hidroclorotiazida tiene un efecto antidiurético en pacientes con diabetes insípida sensible a ADH y renal.
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 (≥ 50.000 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 muéstrelo 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).

Propiedades farmacocinéticas
Bisoprolol
La biodisponibilidad de los comprimidos recubiertos con película de bisoprolol es aproximadamente 90%. Tras su administración, bisoprolol se absorbe casi completamente (> 90%) desde el tracto gastrointestinal. Esto conduce, junto con el extremadamente bajo efecto de primer paso en el hígado (< 10 %) a una biodisponibilidad absoluta del 88%. Bisoprolol puede tomarse tanto con el estómago vacío como con el desayuno sin alteración en la absorción o biodisponibilidad. Bisoprolol se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 30%. La farmacocinética de bisoprolol no está afectada por cambios fisiopatológicos en proteínas plasmáticas tales como 1-glucoproteinas. Los picos en los niveles plasmáticos se miden normalmente de 1-3 horas después de la administración. Siendo solo una sustancia moderadamente lipófila y uniéndose a proteínas plasmáticas solo en bajo grado, bisoprolol tiene un volumen de distribución de 226 ± 11 l (x ± SEM).
Bisoprolol se elimina del organismo por dos rutas de aclaramiento iguales: 50% se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos y luego se excreta renalmente. El 50% restante se excreta inalterado a través de los riñones. Bisoprolol tiene una vida media de eliminación plasmática de 10-12 horas. En relación con la Cmax y el AUC de bisoprolol en el estado estacionario, la preparación combinada con hidroclorotiazida y la preparación en monoterapia son bioequivalentes.

Hidroclorotiazida
Tras la administración oral, hidroclorotiazida se absorbe del tracto gastrointestinal en aproximadamente el 80%. Su disponibilidad sistémica es 71 ± 15 %.
La unión de hidroclorotiazida a proteínas plasmáticas es del 64%; el volumen de distribución relativo es 0,5-1,1 l/kg.
En individuos sanos, la hidroclorotiazida se excreta en forma inalterada en más del 95% vía renal.
Cuando la función renal no está dañada, la vida media de eliminación se encuentra en 2,5 horas. Los picos en los niveles plasmáticos se miden normalmente después de 2-5 horas. Este periodo se incrementa en casos en que la función renal está dañada y permanece aproximadamente 20 horas en pacientes con insuficiencia renal

terminal.
El aclaramiento renal de hidroclorotiazida se reduce y la vida media de eliminación se prolonga en pacientes con insuficiencia cardiaca y/o renal. Lo mismo se aplica en ancianos, que también muestran un incremento en la Cmax.
El efecto diurético comienza entre 1-2 horas y dura, dependiendo de la dosis, de 10-12 horas; el efecto antihipertensivo dura hasta 24 horas.

Farmacocinética en grupos especiales

Insuficiencia hepática
Se observaron alteraciones mínimas en la farmacocinética del bisoprolol en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con cirrosis hepática, la tasa de eliminación de bisoprolol es más variable y significativamente más lenta que en individuos sanos, con un rango de t1/2 de 8-22 h.
La combinación bisoprolol/hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia de la función hepática o enfermedad hepática progresiva. Las tiazidas pueden alterar el desequilibrio de fluidos y electrolitos, lo que puede precipitar un coma hepático.

Insuficiencia renal
La exposición a bisoprolol se incrementó aproximadamente 2 veces en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 0,6 l/h) o anuria. En sujetos con aclaramiento de creatinina menor de 40 l/min, la semivida plasmática de bisoprolol fumarato se incrementa hasta 3 veces, comparado con sujetos sanos.
Las concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida en pacientes con enfermedad renal se incrementan y se prolonga el t1/2. Pueden desarrollarse efectos acumulativos en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, las tiazidas pueden precipitar azoemia. El régimen de dosificación necesita ajustarse en función de la realización del aclaramiento individual.
Si la insuficiencia renal progresiva llega a ser aparente, debe interrumpirse la combinación bisoprolol/hidroclorotiazida.

Pacientes ancianos
La farmacocinética del bisoprolol es similar en jóvenes en comparación con pacientes ancianos que padecen hipertensión. En general no se observaron diferencias en cuanto a eficacia o seguridad entre estos pacientes y los pacientes jóvenes.

Niños
No hay datos farmacocinéticos en relación al uso de bisoprolol/hidroclorotiazida en pacientes pediátricos.

Datos preclínicos sobre seguridad
Durante los test preclínicos estándar de toxicidad (test de toxicidad a largo plazo, mutagenicidad, genotoxicidad o carcinogenicidad), no se ha encontrado que bisoprolol e hidroclorotiazida sean dañinos en humanos. Al igual que otros betabloqueantes, bisoprolol administrado a altas dosis durante los estudios en animales tiene efectos tóxicos en la madre (ingesta de alimentos reducida y aumento de peso), y en el embrión y/o feto (aumento en el número de reabsorciones, reducción en el peso al nacer de la progenie, retraso en el desarrollo físico hasta el final de la lactancia). Sin embargo, tanto bisoprolol como hidroclorotiazida no tienen efectos teratogénicos. No se ha observado empeoramiento de la toxicidad cuando los dos principios activos se han administrado simultáneamente.

Indicaciones:

EUROCOR®-D (fumarato de bisoprolol e hidroclorotiazida) está indicado en el tratamiento de la hipertensión.

Posología y Administración:

Posología
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.

Población pediátrica
No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de Bisoprolol/ Hidroclorotiazida en niños de 0 a 18 años por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Forma de administración
Los comprimidos recubiertos tienen que tomarse a la hora del desayuno. Tienen que tragarse enteros con un poco de líquido y no masticarlos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos u otras tiazidas, sulfonamidas, o a alguno de los excipientes.
* Insuficiencia cardiaca aguda o durante la insuficiencia cardiaca descompensada que requiera tratamiento inotrópico intravenoso.
* Shock cardiogénico.
* Bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado (sin un marcapasos).
* Síndrome del seno enfermo.
* Bloqueo sinoatrial.
* Bradicardia con menos de 60 latidos por minuto antes del inicio del tratamiento.
* Asma bronquial grave o disfunción pulmonar obstructiva crónica grave.
* Estados tardíos de enfermedad vascular periférica o síndrome de Raynaud.
* Feocromocitoma no tratado.
* Acidosis metabólica.
* Insuficiencia renal grave con oliguria o anuria (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min y/o creatinina sérica mayor de 1,8 mg/100 ml).).
* Glomerulonefritis aguda.
* Coma y precoma hepático.
* Hipopotasemia resistente a tratamiento.
* Hiponatremia grave
* 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:

Lista de reacciones adversas:
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).

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)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Raras leucopenia, trombocitopenia
Muy raras agranulocitosis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Frecuentes hiperglucemia e hiperuricemia, desequilibrio de fluidos y electrolitos (en particular hipopotasemia e hiponatremia, también hipomagnesemia e hipocloremia así como hipercalcemia), acidosis metabólica
Poco frecuentes pérdida de apetito
Muy raros alcalosis metabólica

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

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes mareos*, cefalea*

Trastornos oculares:
Raras flujo lagrimal reducido (debe tenerse en cuenta en pacientes que usan lentes de contacto), trastornos visuales
Muy raras conjuntivitis
Frecuencia no conocida derrame coroideo miopatía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado

Trastornos del oído y del laberinto:
Raras trastornos auditivos

Trastornos cardiacos y vasculares:
Poco frecuentes bradicardia, trastornos en la conducción AV, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca
Muy raras dolor en el pecho

Trastornos vasculares:
Frecuentes sensación de frío ó adormecimiento en las extremidades
Poco frecuentes hipotensión ortostática
Raras síncope

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Poco frecuentes broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Raras rinitis alérgica
Muy raras síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)
Frecuencia no conocida enfermedad pulmonar intersticial

Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes nauseas, vómitos, diarrea, estreñimiento
Poco frecuentes dolor abdominal, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:
Raras hepatitis, ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Raras reacciones de hipersensibilidad (prurito, rubor, eritema, fotosensibilización, púrpura, urticaria y angioedema)
Muy raras los betabloqueantes pueden inducir o empeorar la psoriasis o inducir una erupción tipo psoriasis, alopecia o lupus eritematoso cutáneo

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Raras disfunción eréctil

Trastornos generales:
Frecuentes fatiga*
Poco frecuentes astenia
Muy raras dolor en el pecho

Exploraciones complementarias:
Frecuentes: aumento de los niveles de triglicéridos y colesterol, glucosuria
Poco frecuentes: aumento de amilasa, aumento reversible de la creatinina sérica y urea
Raras: aumento de las enzimas hepáticos (ASAT, ALAT)

*Estos síntomas aparecen en particular al inicio del tratamiento. Son generalmente leves y normalmente desaparecen en 1-2 semanas.

Nota destacada:
Signos clínicos de hipopotasemia: fatiga, agotamiento, debilidad muscular, parestesia, paresia, apatía, adinamia de los músculos lisos acompañado de estreñimiento, meteorismo o arritmia cardiaca, íleo paralítico, consciencia dañada, coma y cambios en el electrocardiograma.

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas de medicamentos tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento con bisoprolol no de ser retirado bruscamente a menos que esté claramente indicado, dado que la retirada brusca de bisoprolol puede conducir a un deterioro agudo de la condición del paciente, en particular en pacientes con cardiopatía isquémica.
Particularmente, en los siguientes casos se requiere una estrecha monitorización médica:
* Insuficiencia cardiaca (en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable concomitante, debe iniciarse un tratamiento sólo con bisoprolol siguiendo una fase de ajuste de la dosis recomendada).
* Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedad obstructiva de vías aéreas).
- Anestesia general: En los pacientes sometidos a anestesia general los beta-bloqueantes reducen la incidencia de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción y la intubación, y el período post- operatorio. Actualmente se recomienda que el mantenimiento de los beta-bloqueantes continúe en el peri-operatorio. El anestesista deber ser advertido del uso del beta-bloqueante debido a las potenciales interacciones con otros medicamentos, resultando en bradiarritmias, atenuación de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad refleja para compensar la pérdida de sangre. Si se considera necesario suspender el tratamiento con beta-bloqueantes antes de la cirugía, debe hacerse poco a poco y terminar alrededor de 48 horas antes de la anestesia.
* Diabetes mellitus con grandes fluctuaciones de los valores de glucosa en sangre; los síntomas de hipoglucemia pueden enmascararse.
* Ayuno estricto.

* Terapia de desensibilización en curso: al igual que con otros beta-bloqueantes, bisoprolol puede incrementar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la severidad de la reacciones anafilácticas. Esto también aplica a la terapia de desensibilización. El tratamiento con adrenalina no siempre puede producir el efecto terapéutico deseado.
* Bloqueo AV de primer grado.
* Angina de Prinzmetal; se han observado casos de vasoespasmo coronario. A pesar de su alta selectividad beta-1, no se pueden exluir completamente ataques de angina cuando se administra bisoprolol a pacientes con angina de Prinzmetal.
* Enfermedad vascular periférica (puede aparecer intensificación de las dolencias particularmente al inicio de la terapia).
* Hipovolemia.
* Disfunción hepática.

Aunque los bloqueantes cardioselectivos beta-1 pueden tener menos efecto sobre la función pulmonar que los bloqueadores beta no selectivos, como ocurre con todos los beta-bloqueantes, éstos deber evitarse en pacientes con trastornos obstructivos del tracto respiratorio, a menos que existan razones clínicas convincentes para hacerlo. Cuando existan tales razones, bisoprolol/hidroclorotiazida puede utilizarse con precaución. En asma bronquial u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden producir síntomas, debe administrarse concomitantemente una terapia broncodilatadora. Ocasionalmente, puede aparecer un aumento en la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, y por lo tanto debe incrementarse la dosis de estimulantes beta.-2

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 este medicamento y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Alteración del equilibrio de electrolitos y fluidos
Debido al componente hidroclorotiazida, la administración continuada y a largo plazo de bisoprolol/hidroclorotiazida puede conducir a un desequilibrio electrolítico y de fluidos, en particular hipopotasemia e hiponatremia, así como hipomagnesemia, hipocloremia e hipercalcemia.
La hipopotasemia facilita el desarrollo de arritmia grave y en algunos casos se prolongue a torsades de pointes letales.
La acidosis metabólica puede empeorar como resultado de un desequilibrio de fluidos y de electrolitos.
Es imperativo en ancianos un estricto cumplimiento de todas las contraindicaciones. Los pacientes ancianos deben empezar con una dosis baja con estrecho control.
En pacientes con hiperuricemia, puede incrementarse el riesgo de ataques de gota. Debe ajustarse la posología en función de las concentraciones de ácido úrico plasmáticos.
Se han notificado casos de colecistitis aguda en pacientes con colelitiasis.

Durante el tratamiento a largo plazo con bisoprolol/hidroclorotiazida, deben monitorizarse regularmente los electrolitos séricos (en particular potasio, sodio y calcio), creatinina y urea, lípidos en sangre (colesterol y triglicéridos), ácido úrico y glucosa en sangre.
Durante el tratamiento con bisoprolol/hidroclorotiazida los pacientes deben tener cuidado de tomar suficientes líquidos y tomar alimentos ricos en potasio (ej.: plátanos, verduras, frutos secos), debido al incremento de la pérdida de potasio. La pérdida de potasio puede reducirse o prevenirse mediante el tratamiento simultáneo con diuréticos ahorradores de potasio.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado
Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un inicio agudo de pérdida de agudeza visual o dolor ocular y y generalmente ocurren a las horas o semanas del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración del medicamento tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión intraocular se pueden considerar otros tratamientos médicos o quirúrgicos. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o penicilina.

Fotosensibilidad
Se han notificado reacciones de fotosensiblidad con diuréticos tiazídicos. Si se producen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a lámparas artificiales de luz UVA. En casos severos puede ser necesario interrumpir el tratamiento.

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.
Se informará a los pacientes tratados con HCTZ 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 HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.
Los pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis solo deben tratarse con betabloqueantes (ej.:bisoprolol) tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.
En pacientes con feocromocitoma, los betabloqueantes (ej.: bisoprolol) no deben administrarse hasta después del bloqueo del alfa-receptor.
El tratamiento con betabloqueantes (ej.: bisoprolol) puede enmascarar los síntomas de tirotoxicosis.
Bisoprolol puede reducir el lagrimeo. Los usuarios de lentes de contacto deben saberlo.
Los atletas en competición deben saber que este medicamento contiene un agente que puede dar una reacción positiva en los análisis de dopaje.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Información general:
Hay que considerar que ciertos medicamentos pueden estar influidos como consecuencia de los niveles alterados de potasio sérico.

Combinaciones no recomendadas
Antagonistas del calcio de tipo verapamilo y tipo diltiazem: influencia negativa en la contractilidad y en la conducción atrioventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes con tratamiento betabloqueante puede conducir a hipotensión grave y bloqueo atrioventricular.
Agentes antihipertensivos de acción central (p.e., clonidina, alfa-metildopda, reserpina, moxonidina): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede conducir a la reducción de la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco y en una vasodilatación. La retirada brusca, especialmente si se produce antes de la interrupción de los betabloqueantes, puede aumentar el riesgo de “hipertensión de rebote“.
Litio: Bisoprolol/Hidroclorotiazida puede intensificar los efectos cardiotóxicos y neurotóxicos del litio mediante reducción en la excreción de litio.

Combinaciones que deben usarse con precaución
Antagonistas del calcio del tipo de dihidropiridina (ej.: nifedipino, amlodipino): el uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de un mayor deterioro de la función de bombeo ventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca.
El uso concomitante con otros medicamentos antihipertensivos o con otros medicamentos con potencial de disminuir la presión arterial puede incrementar el riesgo de hipotensión.
Inhibidores de la ECA (ej.: captopril, enalapril), antagonistas de la angiotensina II: riesgo de caída significativa de la presión arterial y/o insuficiencia aguda renal durante la iniciación del tratamiento con un inhibidor de la ECA en pacientes con depleción de sodio preexistente (particularmente en pacientes con estenosis de la arteria renal). Si anteriormente al tratamiento diurético se ha producido depleción de sodio, o bien interrumpe el diurético 3 días antes de comenzar el tratamiento con el inhibidor de la ECA o inicia el tratamiento con inhibidor de la ECA con una dosis baja.
Agentes antiarrítmicos de clase I (ej.: disopiramida, quinidina, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): puede intensificarse el efecto en el tiempo de conducción atrioventricular y el efecto inotrópico negativo.
Agentes antiarritmicos de clase III (ej.: amiodarona): puede potenciarse el efecto en el tiempo de conducción atrioventricular.
Ciertos agentes antiarritmicos pueden desencadenar torsades de pointes: sustancias de clase IA (quinidina,

disopiramida) y sustancias clase III (ej.: amiodarona y sotalol). La hipopotasemia puede facilitar la aparición de torsades de pointes y por tanto debe evitarse y, si es necesario, corregirse. El intervalo QT debe monitorizarse. En caso de torsades de pointes, no administrar agentes antiarrítmicos (tratamiento con marcapasos).
Medicamentos no antiarrítmicos que pueden inducir torsades de pontes: astemizol, eritromicina i.v., halofantrina, pentamidina, esparfloxacino, terfendadina y vincamina. En caso de hipopotasemia (que puede facilitar la aparición de torsades de pointes), se tienen que utilizar medicamentos que no inducen torsades de pointes.
Agentes parasimpáticomiméticos (incluyendo tacrina): posible prolongación en el tiempo de conducción AV y del riesgo de bradicardia.
Beta-bloqueantes tópicos (p.e., colirios para el tratamiento del glaucoma), pueden sumarse a los efectos sistémicos de bisoprolol.

La insulina y agentes antidiabéticos orales: intensificación del efecto hipoglucémico. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede enmascarar los signos de hipoglucemia.
Agentes anestésicos: atenuación de la taquicardia refleja e incremento del riesgo de hipotensión. El bloqueo continuado de receptores beta reduce el riesgo de arritmia durante la inducción de la anestesia y la intubación. El anestesista debe ser informado de cualquier tratamiento con betabloqueantes (ej.: bisoprolol).
Glucósidos digitálicos: prolongación en el tiempo de conducción atrioventricular, reducción de la frecuencia cardiaca. Si se produce hipopotasemia y/o hipomagnesemia durante el tratamiento con Bisoprolol/Hidroclorotiazida, el miocardio puede ser más sensible a glucósidos cardiacos y como resultado pueden intensificarse sus efectos y reacciones adversas.
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): AINEs pueden reducir el efecto hipotensivo. Adicionalmente, el uso concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes que desarrollan hipovolemia puede conducir a insuficiencia renal aguda.
Derivados de ergotamina: aumento de las alteraciones de la circulación sanguínea periférica.
Beta-simpaticomiméticos: la combinación con bisoprolol puede reducir el efecto de ambos medicamentos. Pueden ser necesarias dosis más altas de adrenalina para el tratamiento de reacciones alérgicas.
Agentes simpaticomiméticos que activan tanto beta como alfa adrenérgicos (ej.: adrenalina, noradrenalina): la combinación con bisoprolol puede provocar un aumento de la presión arterial y claudicación intermitente exacerbada. Se consideran que estas interacciones son más probables con beta-bloqueantes no selectivos. Puede requerirse una dosis mayor de adrenalina.
Antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazina: efecto antihipertensivo intensificado.
Puede reducirse el efecto de los agentes reductores del ácido úrico en la administración concomitante con Bisoprolol/Hidroclorotiazida.
El uso concomitante de bisoprolol/ hidroclorotiazida con glucocorticoides, ACTH, furosemida, laxantes anfotericina B o carbenoxolona, pueden conducir a un incremento en la pérdida de potasio.
Agentes citostáticos (ej.: ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato): se espera aumento en la toxicidad de la médula ósea.
Colestiramina, colestipol: reduce la absorción del componente hidroclorotiazida en Bisoprolol/Hidroclorotiazida.
Metildopa: se han notificado casos aislados de hemólisis como resultado de la formación de anticuerpos a hidroclorotiazida.

Combinaciones que deben ser consideradas
Mefloquina: riesgo aumentado de bradicardia.
Corticosteroides: reducen el efecto antihipertensivo.
Inhibidores de la monoaminooxidasa (excepto inhibidores de MAO B): incremento en el efecto antihipertensivo de los betabloqueantes y también el riesgo de crisis hipertensiva.
Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas: efecto antihipertensivo reducido. Cuando se administra a dosis altas, puede intensificarse el efecto tóxico de los salicilatos en el SNC.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Bisoprolol/Hidroclorotiazida no 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:

Bisoprolol
Bisoprolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo y/o en el feto/neonato. En general, los agentes bloqueantes de receptores B-adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado a retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse reacciones adversas (p. ej. hipoglucemia, bradicardia) en el y en el neonato. Si el tratamiento con bloqueantes B-adrenérgicos es necesario, son preferibles los bloqueantes de los receptores selectivos beta 1.

Hidroclorotiazida
Existe una experiencia limitada con hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.
Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo farmacológico de acción de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y el tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placentaria y puede causar daños fetales y neonatales como ictericia, alteración en el balance electrolítico y trombocitopenia.
No debe utilizarse hidroclorotiazida para el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen del plasma e hipoperfusión placental, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.
No debe utilizarse hidroclorotiazida para tratar la hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en aquellas situaciones donde no puede ser utilizado otro tratamiento.
El uso de bisoprolol/hidroclorotiazdia no está recomendado durante el embarazo porque contiene un diurético tiazídico.

Lactancia
El bisoprolol puede excretarse en la leche materna. La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas en dosis altas que causan diuresis intensa pueden inhibir la producción de leche.
No se recomienda el uso de Bisoprolol/Hidroclorotiazida en mujeres lactantes.

Fertilidad
No se dispone de datos sobre el uso del medicamento combinado y su efecto sobre la fertilidad en humanos.
Bisoprolol e hidroclorotiazida no mostraron efectos sobre la fertilidad en estudios con animales.

Interacciones:

El litio tiene un efecto cardiotóxico y neurotóxico. Este efecto puede intensificarse a través de la hidroclorotiazida ya que puede conducir a una reducción de la excreción del litio.

Eurocor-D puede potenciar la acción de otros agentes antihipertensivos usados concomitantemente. Eurocor-D no se debe combinar con otros beta-bloqueadores. Los pacientes que reciben fármacos que reducen las catecolaminas, tales como reserpina o guanetidina se deben supervisar de cerca debido a la acción de bloqueo beta-adrenérgica adicionada de bisoprolol fumarato puede producir un descenso excesivo de actividad simpática. En pacientes que reciben terapia concomitante con clonidina, si la terapia se interrumpe, se sugiere que Eurocor-D sea interrumpido por varios días antes del retiro de clonidina.

Eurocor-D debe usarse con precaución cuando depresores del miocardio o inhibidores de la conducción AV, tales como determinados antagonistas de calcio (en particular de la clase de fenilalquilamina [verapamilo] y benzotiazepina [diltiazem]), o agentes antiarrítmicos, tales como disopiramida, se utilizan al mismo tiempo.

Tanto los glucósidos digitálicos y betabloqueadores enlentecen la conducción atrioventricular y la velocidad cardiaca decrece. El uso concomitante puede aumentar el riesgo de bradicardia.

Antiinflamatorios No Esteroidales (AINEs): En algunos pacientes, la administración de un agente antiinflamatorio no esteroidal puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos del asa, ahorradores de potasio y tiazídicos. Por lo tanto, cuando se administren de forma concomitante Eurocor-D y antiinflamatorios no esteroidales, se deberá observar estrictamente al paciente con el fin de determinar si se obtiene el efecto deseado del diurético.

Interacciones con los análisis de laboratorio: Sobre la base de informes de diuréticos tiazídicos, Eurocor-D puede disminuir los niveles séricos de yodo ligado a proteínas sin signos de trastorno tiroideos.

Debido a que contiene un diurético tiazídico, deberá discontinuarse la administración de Eurocor-D antes de realizar determinaciones de la función paratiroidea.

Sobredosificación:

Síntomas
Los signos de sobredosis más comunes esperados por sobredosis de un beta-bloqueante son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardiaca aguda, hipoglucemia y trastornos de la conducción en el ECG. Hay una amplia variación entre individuos en la sensibilidad a una sola dosis alta de bisoprolol y los pacientes con insuficiencia cardiaca son probablemente más sensibles.
El cuadro clínico por sobredosis aguda o crónica de hidroclorotiazida se caracteriza por el grado de pérdida de fluidos y electrolitos. Los signos más frecuentes son mareos, náuseas, somnolencia, hipovolemia, hipotensión hipopotasemia.

Tratamiento
En general, si se produce una sobredosis, se recomienda la interrupción de bisoprolol/hidroclorotiazida y un tratamiento sintomático.
Los datos limitados sugieren que bisoprolol no es dializable. El grado en que bisoprolol es eliminado por hemodiálisis no ha sido establecido.
La bradicardia derivada de una sobredosis se trata con atropina (1-2 mg por vía intravenosa), isoprenalina o temporalmente con un marcapasos. La disminución de la presión arterial se trata con líquidos intravenosos y, si es necesario, con vasopresores como las catecolaminas.
Los broncoespasmos pueden tratarse con teofilina, derivados de la teofilina o medicamentos beta-simpaticomiméticos.
Si ha transcurrido poco tiempo (0-2 h) desde la sobredosis, se administra carbón activo al paciente y puede considerarse la posibilidad de realizar un lavado gástrico. Hay que vigilar la frecuencia cardiaca, la tensión arterial y el equilibrio de electrolitos y glucosa.

Almacenaje:

Condición de Almacenamiento
- No dejar al alcance de los niños.
- Almacenar a no más de 30°C.
- Mantener en su envase original.
- 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.

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.

Descripcion:

Eurofloxa contiene levofloxacino, un antibiótico de amplio espectro.

Composición:

Cada comprimido recubierto de Eurofloxa 500 contiene:
Levofloxacino (como hemidrato) 500 mg
Excipientes: c.s.

Cada comprimido recubierto de Eurofloxa 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 ± 1,4 y 0,5 ± 0,2 mcg / mL después de las dosis de 500 mg, y 8,6 ± 1,9 y 1,1 ± 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 ± 0,8 y 0,6 ± 0,2 mcg / ml después de la dosis de 500 mg. dosis y 12,1 ± 4,1 y 1,3 ± 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 ± 1.0 mcg / mL después de una dosis de 500 mg infundida durante 60 minutos y 11,5 ± 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 probenecid da 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 (≥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 (*incluído 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 ≥2 mcg/mL), cefalosporinas de segunda generación, por ejemplo, cefuroxima, macrólidos, tetraciclinas y sulfametoxazol/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 S*taphylococcus 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 carbunco 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 carbunco 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 Posologia 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 levofloxacino 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 ≥ 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 ≥ 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 Þ, ß	500 mg véase la Tabla 2 a continuación (2.2)	60ß 60ß
Peste, pacientes adultos y pediátricos> 50 kg à	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.*
Þ 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.
ß 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 carbunco 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 ≥ 50 mL/min.
En pacientes con una insuficiencia en la función renal (aclaramiento de creatinina <50 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 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 fotocarcinogenicidad. 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 cilíndruria 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 empezado 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 intracraneal (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 debido una etiología no conocida, han sido reportadas raramente en pacientes que recibieron terapia con fluoroquinolonas, incluido 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 / hinchazón), 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 identificada. 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 la administración de los agentes antibacterianos.
Si se sospechosa 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 Levofloxacino, 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 Levofloxacino. Levofloxacino debe evitarse en pacientes con una prolongación del intervalo QT conocida, en pacientes con hipocalemia 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 carbunco 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 levofloxacino resultó en un aumento de la osteocondrosis. El examen histopatológico de las articulaciones de soporte de peso en los perros jóvenes dosificados con levofloxacino 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 levofloxacino, 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 Levofloxacino, 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 levofloxacino 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 carbunco 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 asi 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, asi 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: (021) 220 – 418. Asunción – Paraguay.

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.

EUROPRES D

Antihipertensivo / Diurético



Bibliografia:

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

Descripcion:

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

Composición:

Cada comprimido recubierto de EUROPRES D 160/12,5 contiene:
Valsartán 160 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de EUROPRES D 160/25 contiene:
Valsartán 160 mg
Hidroclorotiazida 25 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de EUROPRES D 80/12,5 contiene:
Valsartán 80 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

MECANISMO DE ACCIÓN

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

receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular. Valsartán no inhibe la ECA (también conocida como quininasa II) que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos. En ensayos clínicos en que se comparó valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior (P < 0,05) en pacientes tratados con valsartán que en los tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9% respectivamente). En un ensayo clínico, en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de los tratados con el inhibidor de la ECA (P < 0,05).
La administración de valsartán a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca. En la mayoría de pacientes, tras la administración de una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial suele ocurrir entre la 2–4 semana con todas las dosis y se mantiene durante el tratamiento prolongado. Si se añade hidroclorotiazida, se observa una reducción adicional y significativa de la presión arterial.

Hidroclorotiazida
El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na+Cl-, tal vez compitiendo por el lugar del Cl-, por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico. El enlace renina-aldosterona está mediado por la angiotensina II, de manera que con la administración concomitante de valsartán, la reducción de potasio sérico es menos marcada que la observada con la monoterapia con hidroclorotiazida.
En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 160 mg de valsartán, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/25 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (14,6/11,9 mmHg) y 160/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (12,4/10,4 mmHg) en comparación con 160 mg de valsartán (8,7/8,8 mmHg).
En un ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de diseño factorial que comparó varias dosis de combinaciones de valsartán/hidroclorotiazida con sus respectivos componentes, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) y 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) de valsartán/hidroclorotiazida en comparación a placebo (1,9/4,1 mmHg) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (7,3/7,2 mmHg), 25 mg de hidroclorotiazida (12,7/9,3 mmHg) y 160 mg de valsartán (12,1/9,4 mmHg).
Actualmente se desconocen los efectos beneficiosos de valsartán en combinación con hidroclorotiazida sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.
Los estudios epidemiológicos han mostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

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

Absorción:
Valsartán
Tras la administración oral de valsartán en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartán en 2–4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de valsartán en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima (Cmáx) en un 50% aproximadamente, aunque a partir de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de

valsartán son similares en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico y por tanto valsartán puede administrarse con o sin comida.
Hidroclorotiazida:
La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (tmáx de aprox. 2 horas) después de una dosis oral. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si existe, tiene una importancia clínica mínima. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es del 70%.

Distribución:
Valsartán
El volumen de distribución de valsartán en estado estacionario tras su administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que valsartán no se distribuye ampliamente a los tejidos. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94–97%), principalmente a la albúmina sérica.
Hidroclorotiazida
El volumen aparente de distribución es de 4-8 L/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

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

Excreción:
Valsartán
La cinética de eliminación de valsartán es multiexponencial (t½ <1 h y t½ß aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina principalmente en las heces (aproximadamente el 83% de la dosis) y en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis), en su mayor parte como compuesto inalterado. Tras su administración intravenosa, el aclaramiento plasmático es de 2 L/h aproximadamente, y su aclaramiento renal es de 0,62 L/h (aproximadamente el 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.
Hidroclorotiazida
Se elimina predominantemente como producto inalterado. La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media de entre 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de la hidroclorotiazida a dosis repetidas, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal.

Farmacocinética en poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada:
Algunas personas de edad avanzada muestran una exposición sistémica de valsartán algo más elevada que los sujetos jóvenes; sin embargo, esta diferencia no ha demostrado tener importancia clínica.
Los limitados datos disponibles sugieren que la eliminación de hidroclorotiazida disminuye tanto en personas de edad avanzada sanas como en ancianos hipertensos, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

Insuficiencia renal:
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con un clearance de creatinina de 30–70 mL/min. No se dispone de datos sobre la administración de la combinación valsartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 mL/min) ni en pacientes sometidos a diálisis. Valsartán presenta una elevada fijación a proteínas plasmáticas y no puede eliminarse por diálisis, mientras que hidroclorotiazida sí.
En presencia de insuficiencia renal, el pico medio de los niveles en plasma y los valores de AUC de hidroclorotiazida se ven aumentados y la tasa de excreción urinaria se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado una AUC de hidroclorotiazida 3 veces superior. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado una AUC 8 veces mayor. La hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave.

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

no afecta de forma significativa la farmacocinética de hidroclorotiazida.

Indicaciones:

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

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual:
La dosis recomendada de EUROPRES®-D es de un comprimido recubierto una vez al día.

Es recomendable el ajuste individual de la dosis de los monocomponentes. En cada caso, se debe realizar el ajuste individual de los monocomponentes hasta la siguiente dosis a fin de reducir el riesgo de hipotensión y de otras reacciones adversas. Cuando se considere clínicamente adecuado se puede considerar un cambio directo de la monoterapia a la combinación fija en aquellos pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con valsartán o con hidroclorotiazida en monoterapia, siempre y cuando se siga la secuencia recomendada para ajustar la dosis individual de los monocomponentes.
El efecto antihipertensivo es claramente apreciable luego de 2 semanas. En la mayoría de los pacientes los efectos máximos se observan en 4 semanas. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar 4-8 semanas de tratamiento para alcanzar el máximo efecto del medicamento.
EUROPRES®-D se puede tomar con o sin alimentos y se debe administrar con agua.

Dosificación en Insuficiencia renal:
No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina ≥30 ml/min). Debido al componente hidroclorotiazida, EUROPRES®-D está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30mL/min) y anuria.

Dosificación en Insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg.
No se requiere ajuste de la dosis de hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.
Debido al componente valsartán, EUROPRES®-D está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave o con cirrosis biliar y colestasis.

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

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

Contraindicaciones:

• Hipersensibilidad a valsartán, hidroclorotiazida, a otros medicamentos derivados de la sulfonamida o a alguno de los excipientes.
• Embarazo y Lactancia.
• Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
• Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), anuria.
• Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
• El uso concomitante de EURPRES®-D con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m2).

Carcinogenesis:

Se investigó la toxicidad potencial de la combinación de valsartán - hidroclorotiazida tras la administración oral en ratas y monos titíes en estudios de hasta seis meses de duración. No surgieron hallazgos que excluyeran su uso a dosis terapéuticas en el hombre.
Los cambios producidos por la combinación en los estudios de toxicidad crónica parecen causados probablemente por valsartán. El órgano diana toxicológico era el riñón, siendo la reacción más marcada en monos titíes que en ratas. La combinación dio lugar a una lesión renal (nefropatía con basofilia tubular, aumentos de la urea plasmática, la creatinina plasmática y el potasio sérico, aumentos del volumen de orina y de electrolitos urinarios desde 30 mg/kg/día de valsartán + 9 mg/kg/día de hidroclorotiazida en ratas y 10 + 3 mg/kg/día en monos titíes), probablemente debido a una hemodinamia renal alterada. Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m2. En monos titíes, estas dosis representan, respectivamente, 0,3 y 1,2 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m2 (los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

Dosis altas de la combinación valsartán – hidroclorotiazida causaron disminuciones en los índices eritrocitarios (recuento de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, a partir de 100 + 31 mg/kg/día en ratas y 30 + 9 mg/kg/día en monos titíes). Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 3,0 y 12 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m2. En monos titíes, estas dosis representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m2 (los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

En monos titíes, se observó daño en la mucosa gástrica (a partir de 30 + 9 mg/kg/día).
La combinación también dio lugar a hiperplasia de las arteriolas aferentes renales (con 600 + 188 mg/kg/día en ratas y a partir de 30 + 9 mg/kg/día en monos titíes). Estas dosis en monos titíes representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida en base a mg/m2. Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 18 y 73 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m2 (los cálculos consideran una dosis oral de 320 mg/día de valsartán en combinación con 25 mg/día de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

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

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

En ratas, unas dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) en la descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m2 (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). Hallazgos similares se observaron con valsartán/ hidroclorotiazida en ratas y en conejos. En estudios sobre el desarrollo embrio-fetal (segmento II) con valsartán/hidroclorotiazida en ratas y conejos, no hubo evidencia de teratogénesis; sin embargo, se observó fetotoxicidad asociada a toxicidad maternal.

Reacciones Adversas:

A continuación se presentan las reacciones adversas al medicamento clasificadas por sistemas de órganos notificadas más frecuentemente en los ensayos clínicos o en los hallazgos de laboratorio con valsartán más

hidroclorotiazida frente a placebo o procedentes de informes de casos individuales postcomercialización. Durante el tratamiento con valsartán/ hidroclorotiazida pueden aparecer reacciones adversas al medicamento debidas a la administración de solamente uno de sus componentes, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Reacciones adversas al medicamento
Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 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).

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

Frecuencia de reacciones adversas con valsartán/hidroclorotiazida:
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Poco frecuentes: deshidratación.
Trastornos del sistema nervioso
Muy raras: mareo; Poco frecuentes: parestesia; Frecuencia no conocida: síncope.
Trastornos oculares
Poco frecuentes: visión borrosa.
Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuentes: tinnitus.
Trastornos vasculares
Poco frecuentes: hipotensión.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: tos; Frecuencia no conocida: edema pulmonar de origen no cardiogénico.
Trastornos gastrointestinales
Muy raras: diarrea.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco frecuentes: mialgia; Muy raras: artralgia.
Trastornos renales y urinarios
Frecuencia no conocida: deterioro de la función renal.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Poco frecuentes: fatiga.
Exploraciones complementarias
Frecuencia no conocida: aumento de los niveles séricos de ácido úrico, aumento de la creatinina y de la bilirrubina en suero, hipopotasemia, hiponatremia, elevación de los niveles del nitrógeno ureico en sangre, neutropenia.

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

Frecuencia de reacciones adversas con valsartán:
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Frecuencia no conocida: disminución de los niveles de hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico
Frecuencia no conocida: otras reacciones de hipersensibilidad/alérgicas incluyendo enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuencia no conocida: aumento de los niveles séricos de potasio, hiponatremia.
Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuentes: vértigo.
Trastornos vasculares
Frecuencia no conocida: vasculitis.
Trastornos gastrointestinales
Poco frecuentes: dolor abdominal.
Trastornos hepatobiliares:

Frecuencia no conocida: elevación de los valores de la función hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuencia no conocida: angioedema, dermatitis bullosa, rash, prurito.
Trastornos renales y urinarios
Frecuencia no conocida: insuficiencia renal.

Frecuencia de reacciones adversas con hidroclorotiazida:
La hidroclorotiazida ha sido prescrita ampliamente durante muchos años, frecuentemente a dosis más altas de las administradas con EUROPRES®-D. Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes tratados con diuréticos tiazídicos en monoterapia, incluyendo hidroclorotiazida:
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Raras: trombocitopenia, a veces con púrpura;
Muy raras: agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, insuficiencia de la médula ósea; Frecuencia no conocida: anemia aplásica.
Trastornos del sistema inmunológico
Muy raras: reacciones de hipersensibilidad.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Muy frecuentes: hipopotasemia, aumento de lípidos en sangre (principalmente a dosis altas);
Frecuentes: hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia;
Raras: hipercalcemia, hiperglucemia, glicosuria y empeoramiento del estado metabólico diabético;
Muy raras: alcalosis hipoclorémica.
Trastornos psiquiátricos
Raras: depresión, alteraciones del sueño.
Trastornos del sistema nervioso
Raras: dolor de cabeza, mareos, parestesia.
Trastornos oculares
Raras: deterioro visual;
Frecuencia no conocida: glaucoma de ángulo cerrado agudo.
Trastornos cardíacos
Raras: arritmias cardíacas.
Trastornos vasculares
Frecuentes: hipotensión postural.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Muy raras: distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar.
Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: pérdida de apetito, ligeras náuseas y vómitos;
Raras: estreñimiento, molestias gastrointestinales, diarrea;
Muy raras: pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares
Raras: colestasis intrahepática o ictericia.
Trastornos renales y urinarios
Frecuencia no conocida: disfunción renal, insuficiencia renal aguda.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: urticaria y otras formas de erupción cutánea;
Raras: fotosensibilización;
Muy raras: vasculitis necrotizante y necrólisis tóxica epidérmica, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo;
Frecuencia no conocida: eritema multiforme.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuencia no conocida: pirexia, astenia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuencia no conocida: espasmo muscular.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Frecuentes: impotencia.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos). Frecuencia "no conocida":
Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Descripción de determinadas reacciones adversas:
Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una

población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (–25000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (–100000 mg).

Precauciones y Advertencias:

Alteraciones de las concentraciones séricas de electrolitos:
Valsartán
No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros agentes que puedan aumentar los niveles de potasio (p.ej., heparina). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.
Hidroclorotiazida
Se han notificado casos de hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida. Se recomienda monitorizar con frecuencia los niveles séricos de potasio. El tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede conducir a una hipomagnesemia. La excreción de calcio disminuye con los diuréticos tiazídicos, lo que puede dar lugar a hipercalcemia. Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados en aquellos pacientes sometidos a un tratamiento con diuréticos.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen:
En los pacientes que reciben diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, debe observarse si aparecen signos clínicos de desequilibrio de líquidos o electrolitos.
Los pacientes con una depleción grave de sodio y/o volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en casos raros, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con Valsartán/Hidroclorotiazida. La depleción de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con Valsartán/Hidroclorotiazida.
Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave u otras situaciones clínicas con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona
En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto al miocardio debe incluir siempre una valoración de la función renal. No se ha establecido el uso de EUROPRES®-D en pacientes con insuficiencia cardíaca grave crónica.
Por tanto, no puede excluirse que debido a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona la administración de EUROPRES®-D también pueda estar asociada a la alteración de la función renal. EUROPRES®-D no debe utilizarse en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, EUROPRES®-D debe utilizarse con precaución.
Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con la función hepática alterada o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones de los fluidos y del balance electrolítico podrían precipitar un coma hepático.

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

Hiperaldosteronismo primario:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glaucoma de ángulo cerrado agudo:
La hidroclorotiazida es una sulfonamida que se ha asociado con una reacción idiosincrática que resulta en una miopía aguda transitoria y un glaucoma de ángulo cerrado agudo. Los síntomas incluyen la aparición aguda de una disminución de la agudeza visual o un dolor ocular y, de forma característica, sucede durante un período de tiempo que oscila entre varias horas y una semana tras el inicio de la administración del fármaco. El glaucoma de ángulo cerrado agudo no tratado puede llevar a la pérdida permanente de la visión.
El tratamiento principal consiste en la interrupción inmediata de la hidroclorotiazida. Si no se logra controlar la presión intraocular podría ser necesario considerar sin demora un tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo de aparición de un glaucoma de ángulo cerrado agudo se pueden incluir los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal

(incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén.
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.
Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

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

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

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Como todos los fármacos que actúan directamente en el SRAA, EUROPRES®-D no se debe emplear durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARAII y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

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

Interacciones:

Interacciones relacionadas con valsartán e hidroclorotiazida.

Uso concomitante no recomendado:
Litio
Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II o tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida. Dado que las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con EUROPRES®-D. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante que requiere precaución:
Otros agentes antihipertensivos
VALAX®-D puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (p.ej., guanetidina,

metildopa, vasodilatadores, inhibidor de la ECA, ARAII, betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio e inhibidores de la recaptación de dopamina).
Aminas presoras (p.ej., noradrenalina, adrenalina): posible disminución de la respuesta a las aminas presoras. La relevancia clínica de este efecto es incierta y no es suficiente para descartar su uso.
Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos: los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los antagonistas de la angiotensina II y de la hidroclorotiazida cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante de EUROPRES®-D y AINEs puede dar lugar a un deterioro de la función renal y a un aumento de los niveles séricos de potasio. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

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

Uso concomitante no recomendado
Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio. Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte a los niveles de potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

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

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

Interacciones relacionadas con hidroclorotiazida.
Uso concomitante que requiere precaución
Medicamentos que afectan los niveles séricos de potasio
El efecto hipopotasémico de la hidroclorotiazida se puede ver aumentado con la administración concomitante de diuréticos caliuréticos, corticosteriodes, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, ácido salicílico y sus derivados.
Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos se han de prescribir con la combinación de hidroclorotiazida-valsartán.

Medicamentos que pueden inducir torsades de pointes
Debido al riesgo de hipopotasemia, hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocie con medicamentos que pueden inducir torsades de pointes, en particular con antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y con algunos antipsicóticos.
Medicamentos que afectan los niveles séricos de sodio
El efecto hiponatrémico de los diuréticos se podría ver intensificado con la administración concomitante de medicamentos como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución en la administración prolongada de estos medicamentos.

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

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

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

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

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol)
Puede ser necesario un ajuste de la dosis de la medicación uricosúrica, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

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

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

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

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

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p.ej., tubocurarina):
Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes musculoesqueléticos, tales como los derivados del curare.

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

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

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

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

Sobredosificación:

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

Tratamiento:
Las medidas terapéuticas dependen del momento de la ingestión y del tipo y gravedad de los síntomas; siendo de suma importancia la estabilización del estado circulatorio.
Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y deben administrarse rápidamente suplementos de sal y de volumen.
Valsartán no se puede eliminar por hemodiálisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas, pero la hidroclorotiazida sí puede depurarse por diálisis.

Almacenaje:

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

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 suspension 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 EUROVIR 400 contiene:
Aciclovir: 400 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido de EUROVIR 800 contiene:
Aciclovir: 800 mg
Excipientes c.s.

Cada 5 mL (1 cucharadita) de EUROVIR suspensión oral contiene:
Aciclovir: 200
Excipientes c.s.

Cada 5 mL (1 cucharadita) de EUROVIR Forte suspensión oral contiene:
Aciclovir: 400 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

EUROVIR 400: Envase con 15 comprimidos
EUROVIR 800: Envase con 5 y 35 comprimidos
EUROVIR Suspensión: Frasco de 100 mL
EUROVIR 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 µM (0,7 µg/ml) y los niveles plasmáticos mínimos ($C_{ssmín}$) fueron de 1,8 µM (0,4 µg/ml). Los correspondientes niveles $C_{ssmáx}$ tras la administración de dosis de 400 mg y 800 mg cada cuatro horas fueron de 5,3 µM (1,2 µg/ml) y 8 µM (1,8 µg/ml) respectivamente, y los niveles equivalentes de Cssmin fueron de 2,7 µM (0,6 µg/ml) y 4 µM (0,9 µg/ml).

Para la suspensión, la media de las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de 0,4 µg/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 µg/ml (3,1 uM) 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 µg/ml (5,3 uM) y 1,8 µg/ml (8 uM), 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 µM (5,1 µg/ml), 43,6 µM (9,8 µg/ml), 92 µM (20,7 µg/ml) y 105 µM (23,6 µg/ml). Los niveles correspondientes mínimos ($C_{ssmín}$) 7 horas más tarde fueron de 2,2 µM (0,5 µg/ml), 3,1 µM (0,7 µg/ml), 10,2 µM (2,3 µg/ml) y 8,8 µM (2,0 µg/ml), respectivamente.

En niños mayores de 1 año, se observaron niveles en las medias de los picos ($C_{ssmáx}$) y (Cssmin) similares cuando la administración de una dosis de 250 mg/m2 se sustituyó por 5 mg/kg y una dosis de 500 mg/m2 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 µM (13,8 µg/ml) y la $C_{ssmín}$ de 10,1 µM (2,3 µg/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 µM (18,8 µg/ml) y Cmin de 14,1 µM (3,2 µg/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 embriotóxicos 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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000).

Trastornos 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 padezcan 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 anormalidades 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.

EUROVIR CREMA

Antiviral



Descripcion:

Aciclovir es 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 gramo de EUROVIR crema 5 % contiene:
Aciclovir 50 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Pomo de 5 y 15 g

Propiedades Farmacológicas:

Aciclovir es 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).

Posee una baja toxicidad para las células infectadas del hombre y los mamíferos, lo que es atribuible a que aciclovir debe ser activado a través de una fosforilación realizada por la enzima específica viral timidina kinasa(TK). La afinidad de aciclovir por timidina quinasa no viral es aproximadamente 200 veces menor que la que presenta por la timidina quinasa codificada por el VHS y VZZ, permitiendo que las concentraciones inhibitorias necesarias de aciclovir trifosfato se produzcan principalmente al interior de las células infectadas por el virus.

Se cree que aciclovir, aciclovir monofosfato y aciclovir difosfato tienen un mínimo o ningún efecto sobre la ADN polimerasa y por lo tanto no tienen actividad antiviral.

MECANISMO DE ACCIÓN
Aciclovir es un análogo nucleósido de la guanosina, con una actividad inhibitoria muy selectiva.

La enzima timidina kinasa (TK) convierte aciclovir en aciclovir monofosfato, un análogo nucleótido. El monofosfato es convertido al difosfato por la enzima celular guanilato cinasa y posteriormente al trifosfato por una serie de enzimas celulares. In vitro, el aciclovir trifosfato detiene la replicación del ADN viral gracias a:

• La inhibición competitiva de la ADN polimerasa viral
• La incorporación y finalización del crecimiento de la cadena de ADN viral
• La inactivación de la DNA polimerasa viral.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
La absorción sistémica de aciclovir es pobre tras su aplicación tópica de la crema al 5%, los niveles plasmáticos son generalmente indetectables.

Indicaciones:

EUROVIR está indicado para el tratamiento de las infecciones muco-cutáneas causadas por el virus herpes simplex Tipo I y II (labial y genital) y como coadyuvante en el tratamiento de herpes zoster.

Posología y Administración:

Vía tópica
Dosis: según prescripción médica.

Posología:
Aciclovir crema debe ser aplicado cada 4 horas, exceptuando las horas de sueño, la cantidad suficiente para cubrir la superficie afectada, cinco veces al día. Es importante iniciar el tratamiento lo antes posible en cuanto aparecen los primeros síntomas de la infección (periodo prodómico).

Se debe continuar el tratamiento durante 5 días. Si no se ha producido la curación en 5 días, el tratamiento puede prolongarse durante 5 días más hasta un total de 10 días.

Si no se 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.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a aciclovir, a valacilovir o a cualquier otro componente de la fórmula.

Carcinogenesis:

El aciclovir ha sido probado en bioensayos de por vida en ratas y ratones con dosis diarias de hasta 450 mg / kg administrada por sonda. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de tumores entre los animales tratados y los de control, aciclovir no acortar la latencia de los tumores.

El aciclovir ha sido probado en 16 ensayos de toxicidad genética, tanto in vitro como in vivo. El aciclovir dio positivo en 5 de los ensayos.

Aciclovir no perjudicó la fertilidad o la reproducción en ratones (450 mg / kg / día por vía oral) o en ratas (25 mg / kg / día). En dosis más altas (50 mg / kg / día, sc) en ratas y conejos (11 a 22 y 16 a 31 veces la dosis recomendada en humanos, respectivamente) la eficacia de la implantación, pero no el tamaño de camada, fue disminuido. Estudios de post-natal con dosis de 50 mg / kg / día, sc, mostraron una diferencia estadísticamente significativa, se vio una disminución en el promedio de número de cuerpos amarillos, sitios de implantación y fetos vivos.

No se observaron anomalías testiculares en perros que recibieron 50 mg / kg / día, IV durante 1 mes (21 a 41 veces la dosis en humanos) o en perros que recibieron 60 mg / kg / día por vía oral durante 1 año (6 a 12 veces la dosis en humanos). Atrofia testicular y espermatogénesis se observó en ratas y perros a dosis mayores.

Reacciones Adversas:

La aplicación tópica de aciclovir generalmente es bien tolerada, las reacciones adversas más comunes reportadas son: labios secos, descamación, sequedad de la piel, labios partidos, ardor en la piel, prurito, picazón en la piel; cada evento ocurrió en menos del 1% de los pacientes.

Se han reportado otras reacciones adversas que se han descrito tras la administración de aciclovir por vía tópica, sin embargo no se ha podido establecer una relación causal con el tratamiento. Estas reacciones son:

General: anafilaxis, angioedema.
Piel: Dermatitis de contacto, eczema, reacciones lugar de aplicación incluidos los signos y síntomas de inflamación.

Precauciones y Advertencias:

Aciclovir crema está destinado para ser usado sobre la piel y no debe ser aplicado en el ojo, dentro de la boca o en la nariz. Aciclovir crema sólo debe usarse para el tratamiento del herpes labial y como coadyuvante en el tratamiento del herpes genital.

Aciclovir crema tiene un potencial de irritación y de de producir sensibilización al contacto. El efecto de aciclovir crema no se ha establecido en pacientes inmunocomprometidos.

Lactantes y niños
Aciclovir no debe ser utilizado por niños menores de 2 años. La administración de este medicamento en niños menores de 12 años debe ser bajo indicación y control de su pediatra.

Precauciones especiales
La primera dosis del medicamento, debe aplicarla lo antes posible, en el caso de las infecciones recurrentes, es mejor comenzar el tratamiento al primer síntoma o apenas aparezca las lesiones.
Las mujeres con herpes genital recurrente corren el riesgo de desarrollar cáncer cervical, por lo que debe realizarse un PAP por lo menos una vez al año.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en animales no han demostrado riesgo para el feto, sin embargo no hay estudios controlados en mujeres embarazadas que hayan demostrado la ausencia de efectos adversos para el feto. Debido a la baja tasa de absorción de aciclovir tras la aplicación tópica, la administración a mujeres embarazadas puede realizarse, prefiriendo hacerlo sólo cuando sea estrictamente necesario.

Lactancia: La absorción sistémica de aciclovir es pobre tras la aplicación tópica de la crema al 5%, los niveles plasmáticos son generalmente indetectable. La aplicación tópica es totalmente compatible con la lactancia.

Interacciones:

No se han identificado interacciones medicamentosas tras la administración de aciclovir por vía tópica.

Sobredosificación:

La sobredosis por aplicación tópica de aciclovir crema es poco probable debido a la mínima absorción que tiene tras la aplicación en la piel.

Si llegase a producirse la ingesta accidental del contenido del pomo, se recomienda implementar los cuidados generales y las medidas de soporte necesarias para revertir los síntomas. Sin embargo esto es poco probable

que la ingesta del contenido del pomo cauce reacciones adversas debido al escaso contenido del pomo (menos de 20 gramos).

Almacenaje:

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

EVOCAZ CD

Inhibidor de la colinesterasa



Bibliografia:

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

Descripcion:

Evocaz CD contiene Donepezilo, un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa.
Indicado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Composición:

Cada comprimido dispersable contiene:
Donepezilo clorhidrato 5 mg
Excipientes c.s.

Donepezilo clorhidrato 10 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

EVOCAZ CD 5 mg: envase con 30 comprimidos dispersables
EVOCAZ CD 10 mg: envase con 30 comprimidos dispersables

Propiedades Farmacológicas:

Donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, una enzima predominante en el cerebro. En estudios in vitro, Donepezilo es 1.000 veces más potente como inhibidor de la acetilcolinesterasa que de la butirilcolinesterasa, enzima que se encuentra principalmente fuera del Sistema Nervioso Central.

En pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5mg ó 10mg produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa en el estado estacionario (medida en la membrana de los eritrocitos). Se ha demostrado que la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) en los eritrocitos por Donepezilo está relacionada con los cambios en la ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos selectivos de la cognición. El potencial de donepezilo para alterar el curso de la neuropatía subyacente no ha sido estudiado. Por tanto, no hay evidencia que donepezilo tenga efecto sobre el progreso de la enfermedad.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción: Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente a las 3 - 4 horas tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se incrementan proporcionalmente con la dosis.
La vida media de eliminación es aproximadamente de 70 horas, por tanto, la administración de dosis únicas diarias múltiples da lugar a una aproximación gradual al estado estacionario. La aproximación al estado estable se alcanza en el intervalo de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Una vez se alcanza el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día. Los alimentos no afectaron la absorción de donepezilo.

Distribución: Aproximadamente el 95% de donepezilo está unido a las proteínas plasmáticas humanas. No se conoce la unión a las proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepezilo.

Metabolismo y excreción: donepezilo se excreta en la orina inalterado y se metaboliza por el sistema citocromo P450 dando lugar a múltiples metabolitos, no todos ellos identificados. Tras la administración de una dosis única de 5mg de donepezilo14C-radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de donepezilo), como donepezilo-cis-N-óxido (9%), como 5-O-desmetil donepezilo (7%) y como el conjugado glucurónido del 5-O-desmetil donepezilo (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada fue recuperada en la orina (17% como donepezilo inalterado) y un 14.5% fue recuperada en las heces, indicando que la biotransformación y la excreción urinaria son las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de donepezilo y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Género, efecto de la raza y edad: El sexo, la raza y el hábito de fumar no tienen una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de donepezilo. La farmacocinética de donepezilo no ha sido estudiada formalmente en voluntarios ancianos sanos o en pacientes con Alzheimer. Sin embargo los niveles plasmáticos medios de los pacientes concuerdan estrechamente con los de los voluntarios sanos jóvenes.

Deterioro de la función hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada tuvieron concentraciones de donepezilo en el estado estacionario incrementadas; área bajo la curva (AUC) media entorno al 48% y la concentración máxima (Cmax) media entorno al 39%.

Indicaciones:

EVOCAZ CD está indicado para el tratamiento de la demencia leve, moderadamente severa y severa de tipo Alzheimer.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
El tratamiento se inicia con 5 mg/día (administrados en una sola dosis al día). EVOCAZ® CD se debe administrar por vía oral, por la noche, inmediatamente antes de acostarse. En caso de trastornos del sueño, incluidos sueños anormales, pesadillas o insomnio (Reacciones adversas), se puede considerar la ingesta de EVOCAZ® CD por la mañana. El comprimido dispersable debe dejar que se disuelva con un poco de agua en un vaso, agitando levemente y una vez disuelto, ingerirse. Conforme prefiera el paciente el comprimido dispersable puede situarse en la lengua y dejar que se disuelva antes de ingerirlo. La dosis de 5 mg/día se debe mantener durante al menos un mes, con el fin de permitir evaluar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y para permitir que se alcancen las concentraciones del estado estable de donepezilo. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de EVOCAZ® CD puede incrementarse hasta 10 mg/día (administrados en una sola dosis al día). La dosis diaria máxima recomendada es de 10 mg. Dosis mayores de 10 mg/día no han sido estudiadas en los ensayos clínicos.

Tras la interrupción del tratamiento se ha observado una reducción gradual de los efectos beneficiosos de EVOCAZ® CD. No hay evidencia de un efecto rebote tras una interrupción brusca del tratamiento.

Insuficiencia renal y hepática: Se puede seguir una pauta de dosis similar en pacientes con insuficiencia renal, dado que el aclaramiento de donepezilo no se ve alterado por esta enfermedad. Debido a un posible incremento de la exposición en insuficiencia hepática de intensidad leve a moderada, el incremento de la dosis debe realizarse de acuerdo a la tolerabilidad individual. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica: No se recomienda el uso de EVOCAZ® CD en niños.

Contraindicaciones:

EVOCAZ CD está contraindicado en hipersensibilidad conocida a Donepezilo, derivados de la piperidina o a cualquiera otro componente de la fórmula y durante el embarazo.

Carcinogenesis:

Numerosos ensayos en animales de experimentación han demostrado que este compuesto causa otros efectos aparte de los efectos farmacológicos previstos, consistentes con su acción colinomimética. Donepezilo no es mutagénico en ensayos de mutación de células de mamíferos o bacterianas. Se observaron algunos efectos clastogénicos in vitro a concentraciones claramente tóxicas para las células y a más de 3000 veces las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario. No se observaron efectos clastogénicos u otros efectos genotóxicos en el modelo de micronúcleo de ratón in vivo. En estudios de carcinogénesis a largo plazo realizados tanto en ratas como en ratones no hay evidencia alguna de potencial oncogénico.

Donepezilo no tuvo efectos sobre la fertilidad de las ratas, y no fue teratogénico ni en ratas ni en conejos, sin embargo produjo un ligero incremento de los nacidos muertos y un leve descenso de la supervivencia de las crías el día 4 post parto cuando se administró a ratas preñadas a dosis 50 veces superiores a la dosis en humanos.

Reacciones Adversas:

Los acontecimientos adversos más frecuentes son: diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

A continuación, se relacionan las reacciones adversas que se han notificado en más de un solo caso aislado ordenadas por sistema de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones: Frecuentes: resfriado común.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: anorexia.
Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: alucinaciones, agitación, comportamiento agresivo, sueños anormales y pesadillas. Frecuencia no conocida: líbido aumentada, hipersexualidad.
Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: síncope, mareos, insomnio. Poco frecuentes: convulsiones. Raras: síntomas extrapiramidales. Muy raras: síndrome neuroléptico maligno. Frecuencia no conocida: pleurotótonos (síndrome de Pisa).
Trastornos cardiacos: Poco frecuentes: bradicardia. Raras: bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular. Frecuencia no conocida: Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiogama.
Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: diarrea, náuseas. Frecuentes: vómitos, molestias abdominales. Poco frecuentes: hemorragia gastrointestinal, úlceras gástrica y duodenal.
Trastornos hepatobiliares: Raras: disfunción hepática que incluye hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: calambres musculares. Muy raras: Rabdomiólisis.
Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: incontinencia urinaria.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: dolor de cabeza. Frecuentes: fatiga, dolor.
Exploraciones complementarias: Poco frecuentes: pequeño incremento en la concentración sérica de la creatininquinasa muscular.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Frecuentes: accidentes, incluidas caídas

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El tratamiento con donepezilo solamente debe iniciarse si hay un cuidador disponible para que controle regularmente la toma del fármaco por el paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuar mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de donepezilo debe ser reevaluado de forma regular. La interrupción del tratamiento debe ser considerada cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico. No se puede predecir la respuesta individual a donepezilo. No se ha investigado el uso de Donepezilo en pacientes con otros tipos de demencia, ni con otros tipos de alteración de la memoria (p.ej.: deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

Anestesia: al ser inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Procesos Cardiovasculares: Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardiaca (por ejemplo, bradicardia). El potencial para esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con “síndrome del nodo sinusal enfermo” u otras alteraciones de la conducción cardiaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

Se han notificado casos de síncope y convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco y pausas sinusales prolongadas.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes después de la comercialización. Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente o que tengan antecedentes familiares de esta afección, en pacientes tratados con medicamentos que afectan al intervalo QTc o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente (p. ej., insuficiencia cardiaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias) o alteraciones electrolíticas (hipocalemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

Procesos Gastrointestinales: Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o aquellos que estén recibiendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma concomitante, deben ser controlados en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los estudios clínicos con donepezilo no demostraron un incremento, en comparación con placebo, en la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica o de hemorragia gastrointestinal.

Aparato Genitourinario: los colinomiméticos pueden causar la obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

Procesos Neurológicos:
Convulsiones: se cree que los colinomiméticos tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, las convulsiones pueden ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. Los colinomiméticos pueden tener la capacidad de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.
Síndrome neuroléptico maligno: se ha notificado que en pacientes tratados con donepezilo, particularmente en aquellos medicados simultáneamente con algún antipsicótico, puede producirse un cuadro denominado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia, agitación, delirio, rigidez muscular que puede potencialmente conducir a rabdomiólisis. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable, se debe interrumpir el tratamiento.

Rabdomiólisis: es una condición caracterizada por la destrucción del músculo estriado, cuyos síntomas clínicos pueden incluir dolor muscular, fiebre, debilidad, náusea y orina de color oscuro. Rabdomiólisis puede provocar anormalidades potencialmente mortales del ritmo cardiaco e insuficiencia renal. El tratamiento con donepezilo debe ser discontinuado si se produce dolor muscular o se detecta niveles elevados de mioglobina en sangre u orina o se produce una falla renal aguda.

Procesos Pulmonares: Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva. Debe evitarse la administración de EVOCAZ® CD concomitantemente con otros inhibidores de la acetilcolilnesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Daño hepático grave: No existen datos respecto a los pacientes que sufren un daño hepático grave.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinas. Además, donepezilo puede provocar fatiga, mareos, somnolencia y calambres musculares, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. La influencia de donepezilo sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas es leve o moderada. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No existen datos adecuados del uso de donepezilo en mujeres embarazadas. Estudios llevados a cabo en animales no han mostrado efecto teratogénico pero sí han mostrado toxicidad peri y postnatal. El riesgo potencial en humanos es desconocido. EVOCAZ CD no debe usarse durante el embarazo, salvo que sea estrictamente necesario.

Lactancia: donepezilo se excreta en la leche en las ratas. Se desconoce si donepezilo se elimina en la leche materna humana y no se han hecho estudios en mujeres en período de lactancia. Por tanto, las mujeres que estén tomando EVOCAZ® CD no deben proporcionar lactancia natural.

Interacciones:

Donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina, digoxina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa, sertralina o ketoconazol en humanos. La administración concomitante de digoxina, cimetidina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa o sertralina no afecta al metabolismo de donepezilo. Estudios in vitro han demostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y en menor proporción la 2D6 están involucradas en el metabolismo de donepezilo. Los estudios de interacción del fármaco llevados a cabo in vitro demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de CYP3A4 y de 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de donepezilo. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores de CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de donepezilo.

En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de donepezilo en un 30% aproximadamente. Según dos estudios in vitro, donepezilo muestra poca o ninguna evidencia de inhibición directa de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19 en concentraciones clínicamente relevantes.

Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de donepezilo. Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución. Donepezilo puede interferir potencialmente con fármacos que presenten actividad anticolinérgica. También tiene el potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros fármacos bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o fármacos beta bloqueantes que tienen efectos sobre la conducción cardiaca. En un estudio in vitro, se observó que donepezilo no era un sustrato de la glicoproteína P.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes con donepezilo. Se recomienda precaución cuando se utilice donepezilo en combinación con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc y puede ser necesaria la monitorización clínica (ECG). Algunos ejemplos son:

- Antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina)
- Antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol)
- Ciertos antidepresivos (p. ej., citalopram, escitalopram, amitriptilina)
- Otros antipsicóticos (p. ej., derivados de la fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona)
- Ciertos antibióticos (p. ej., claritromicina, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino)

Sobredosificación:

La mediana estimada de la dosis letal de donepezilo, tras la administración de una dosis oral única a ratones y a ratas es de 45 y de 32 mg/kg, respectivamente, es decir, aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10mg/día. Se observaron en animales signos de estimulación colinérgica relacionada con las dosis, que incluyeron reducción de los movimientos espontáneos, posición en decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, insuficiencia respiratoria, salivación, miosis, fasciculación e hipotermia en la superficie corporal.

La sobredosificación con inhibidores de la colinesterasa puede dar lugar a crisis colinérgicas, caracterizadas por náuseas violentas, vómitos, salivación, sudores, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria, colapso y convulsiones. Es posible que se observe un incremento de la debilidad muscular, que podría conducir a la muerte si los músculos respiratorios están involucrados.

Tratamiento general de la sobredosis:
Como en cualquier caso de sobredosificación, se deben utilizar medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios tales como la atropina pueden ser utilizados como antídotos en la sobredosificación con EVOCAZ® CD. Se recomienda administrar una inyección intravenosa de sulfato de atropina de forma titulada: una dosis inicial de 1.0 a 2.0 mg i.v., con dosis posteriores basadas en la respuesta clínica. Se han comunicado respuestas atípicas en la tensión arterial y en la frecuencia cardiaca con otros colinomiméticos cuando se administran conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios como el glucopirrolato. Se desconoce si donepezilo y/o sus metabolitos pueden ser eliminados mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal, o hemofiltración).

Almacenaje:

Condiciones de almacenamiento de Evocaz CD de 5 y 10 mg es de 25°C, con un periodo de eficacia de 24 meses.

FIBROTINA LIDOSE

Hipolipemiante



Bibliografia:

1. Folleto producto Pravastatina/Fenofibrato (PRAVAFENIX), publicado por la EMA con fecha Mayo de 2011.

Descripcion:

FIBROTINA LIDOSE contiene fenofibrato y pravastatina, que tienen mecanismos de acción diferentes y efectos aditivos en la reducción de los lípidos séricos.

Composición:

Cada cápsula contiene:
Fenofibrato 160 mg
Pravastatina sódica 40 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 cápsulas (Lidoses)

Propiedades Farmacológicas:

FIBROTINA LIDOSE contiene fenofibrato y pravastatina, que tienen mecanismos de acción diferentes y efectos aditivos en la reducción de los lípidos séricos.

Fenofibrato
El fenofibrato es un derivado del ácido fíbrico cuyos efectos hipolipemiantes descritos en el ser humano están mediados por la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo alfa (PPAR). Los estudios de los efectos del fenofibrato en las fracciones de lipoproteínas indican un descenso de los valores de colesterol LDL y colesterol VLDL. Los valores de colesterol HDL se elevan con frecuencia. Los valores de LDL, VLDL y triglicéridos disminuyen. El efecto global es una menor proporción entre las lipoproteínas de baja y muy baja densidad y las lipoproteínas de alta densidad.

Las propiedades hipolipemiantes del fenofibrato observadas en la práctica clínica se han explicado in vivo en ratones transgénicos y en cultivos de hepatocitos humanos por la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo alfa (PPAR). Por medio de este mecanismo, el fenofibrato aumenta la lipólisis y elimina del plasma las partículas ricas en triglicéridos debido a la activación de la lipoproteína lipasa y a la inhibición de la producción de la apoproteína C-III. La activación de los receptores PPAR aumenta también la síntesis de apoproteínas A-I, A-II y colesterol HDL.

La concentración plasmática de ácido úrico aumenta aproximadamente un 20 % en los pacientes con hiperlipidemia, especialmente en los que presentan la enfermedad tipo IV. El fenofibrato tiene un efecto uricosúrico y, por consiguiente, ofrece un beneficio adicional a esos pacientes.

Pravastatina
La pravastatina es un inhibidor competitivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que cataliza el paso inicial limitante de la biosíntesis del colesterol, y produce un efecto hipolipemiante por dos vías. En primer lugar, reduce ligeramente la síntesis del colesterol intracelular como consecuencia de la inhibición reversible y competitiva específica de la HMG-CoA reductasa. El resultado es un incremento del número de receptores LDL en la superficie celular y un aumento del catabolismo mediado por esos receptores y del aclaramiento del colesterol LDL circulante.

En segundo lugar, la pravastatina inhibe la producción de LDL al inhibir la síntesis hepática de colesterol VLDL, precursor del colesterol LDL.

Tanto en sujetos sanos como en pacientes con hipercolesterolemia, la pravastatina reduce los valores de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B, colesterol VLDL y triglicéridos; y eleva los valores de colesterol HDL y apolipoproteína A.

FIBROTINA LIDOSE
Los efectos respectivos de la pravastatina y el fenofibrato son complementarios. La pravastatina es más eficaz para conseguir un descenso de los valores de colesterol LDL y colesterol total, pero sus efectos en los TG y el colesterol HDL son modestos, mientras que el fenofibrato es muy eficaz para conseguir un descenso de los TG y una elevación del colesterol HDL, pero tiene pocos efectos en el colesterol LDL.

Por su parte, los fibratos tienen la propiedad de que modifican el tamaño y la densidad de las partículas de colesterol LDL para hacerlo menos aterógeno.

Se ha demostrado también que la combinación de fibratos y estatinas aumenta de manera sinérgica las actividades de transcripción de los receptores PPAR .

PERFIL FARMACOCINÉTICO
No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró fenofibrato conjuntamente con pravastatina.

Absorción:
En un estudio de dosis únicas, se demostró la bioequivalencia de FIBROTINA LIDOSE y la administración conjunta de fenofibrato y pravastatina. Sin embargo, los resultados de un estudio de dosis múltiples indicaron que el producto no es bioequivalente porque la biodisponibilidad tras la administración reiterada es un 20 % menor para el componente fenofibrato de la combinación. Esa diferencia se debe al contenido de grasas de la comida. Por consiguiente, no se puede considerar que la CDF (FIBROTINA) sea intercambiable por la administración conjunta de sendos preparados de fenofibrato y pravastatina como únicos principios activos.
Se ha realizado un estudio farmacocinético después de la administración de una dosis única de FIBROTINA LIDOSE en condiciones postprandiales y de ayuno. Los resultados de dicho estudio indican que los alimentos afectan tanto a la velocidad como al grado de absorción en la CDF. La biodisponibilidad de ácido fenofíbrico es menor en condiciones de ayuno después de la administración de una dosis única de la combinación de fenofibrato-pravastatina 160/40 mg. La disminución de los valores de AUCt, AUC y Cmáx del ácido fenofíbrico (estimación puntual) es del 30,94 %, el 10,9 % y el 68,71 % respectivamente.
La biodisponibilidad de la pravastatina es mayor tras la administración de una dosis única del producto de ensayo fenofibrato/pravastatina 160/40 mg en condiciones de ayuno que tras la administración de una dosis única de dicho producto en condiciones postprandiales. El aumento de AUC , AUCt y Cmáx es del 111,88 %, 114,06 % y 115,28 %, respectivamente. Al igual que con otras formulaciones que contienen fenofibrato, se recomienda tomar la combinación fija con alimentos, ya que la biodisponibilidad del fenofibrato aumenta cuando se administra con alimentos, sin que se altere la eficacia hipolipemiante de la pravastatina.

Pravastatina
La pravastatina se administra por vía oral en su forma activa. Se absorbe rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1 y 1,5 horas después de su ingestión. Por término medio, se absorbe el 34 % de la dosis administrada por vía oral, con una biodisponibilidad absoluta del 17 %.
La presencia de alimentos en el tubo digestivo reduce la biodisponibilidad, pero el efecto hipocolesterolemiante

de la pravastatina es el mismo se tome con o sin alimentos.
Tras su absorción, el 66 % de la pravastatina experimenta un metabolismo de primer paso en el hígado, que es su principal lugar de acción y el lugar principal de la síntesis de colesterol y del aclaramiento de colesterol LDL. Los estudios in vitro han demostrado que la pravastatina es transportada al interior de los hepatocitos en mucha mayor medida que al interior de otras células. Debido a este importante metabolismo de primer paso en el hígado, las concentraciones plasmáticas de pravastatina tienen sólo un valor limitado en la predicción del efecto hipolipemiante. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a las dosis administradas.

Fenofibrato
Las concentraciones plasmáticas máximas (Cmáx) se alcanzan en el plazo de 4 a 5 horas después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas se mantienen estables si el paciente recibe un tratamiento continuo.
La absorción de fenofibrato aumenta cuando se administra conjuntamente con alimentos. El efecto de los alimentos aumenta con el contenido de grasas: cuanto mayor sea el contenido de lípidos, mayor es la biodisponibilidad del fenofibrato.

Distribución:
Pravastatina
Aproximadamente el 50 % de la pravastatina circulante se une a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de aproximadamente 0,5 l/kg. Una pequeña cantidad de pravastatina pasa a la leche materna.

Fenofibrato
El ácido fenofíbrico se une fuertemente a la albúmina plasmática (más de 99 %).

Metabolismo y excreción:
Pravastatina
La pravastatina no es metabolizada significativamente por el citocromo P450, ni parece ser un sustrato ni un inhibidor de la glicoproteína-P, pero sí es un sustrato de otras proteínas transportadoras. Tras su administración oral, el 20 % de la dosis inicial se elimina en la orina y el 70 % en las heces. La semivida de eliminación plasmática de la pravastatina oral es de 1,5 a 2 horas.
Tras su administración intravenosa, el 47 % de la dosis se elimina por vía renal y otro 53 % por excreción biliar y biotransformación. El principal producto de degradación de la pravastatina es el metabolito isomérico 3- -hidroxi, que exhibe entre la décima y la cuadragésima parte de la actividad inhibidora de la HMG CoA-reductasa que la del compuesto original.
El aclaramiento sistémico de pravastatina es de 0,81 l/h/kg y el aclaramiento renal de 0,38 l/h/kg, lo que indica secreción tubular.

Fenofibrato
No se puede detectar fenofibrato intacto en el plasma, donde el metabolito principal es el ácido fenofíbrico. El fármaco se elimina principalmente en la orina. Prácticamente todo el medicamento se elimina en 6 días. El fenofibrato se excreta principalmente en forma de ácido fenofíbrico y su conjugado glucurónido. En pacientes de edad avanzada, no se modifica el aclaramiento plasmático total aparente de ácido fenofíbrico. La semivida de eliminación plasmática del ácido fenofíbrico es de 20 horas aproximadamente.
Los estudios cinéticos realizados tras la administración de una dosis única o un tratamiento continuo han demostrado que el fármaco no se acumula. El ácido fenofíbrico no se elimina mediante hemodiálisis.

Indicaciones:

FIBROTINA LIDOSE está indicado como complemento para dietas y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio, reducción de peso) para el tratamiento de la hiperlipidemia mixta en pacientes adultos con un alto riesgo cardiovascular para reducir los triglicéridos y aumentar el nivel del colesterol HDL cuando los valores de colesterol LDL se controlan suficientemente cuando reciben tratamiento con pravastatina 40 mg en monoterapia.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis:
Antes de iniciar el tratamiento con FIBROTINA LIDOSE, se deben descartar otras causas secundarias de dislipidemia y prescribir a los pacientes una dieta estándar para reducir el colesterol y los triglicéridos, que deberán seguir durante todo el tratamiento.

Dosis usual:
Adultos: La dosis recomendada es de una cápsula al día. Los pacientes deben mantener las restricciones dietéticas instituidas antes del tratamiento.

La respuesta al tratamiento debe vigilarse mediante la determinación de los valores de lípidos séricos.
El tratamiento con FIBROTINA LIDOSE suele ir seguido de una rápida reducción de dichos valores y, si en el plazo de tres meses no ha conseguido una respuesta suficiente, deberá suspenderse.

Adultos mayores: El tratamiento con FIBROTINA LIDOSE se debe prescribir después de haber evaluado la función renal. Se dispone de datos limitados sobre la seguridad de FIBROTINA LIDOSE en pacientes mayores de 75 años, por lo que se recomienda administrarlo con precaución.

Pacientes pediátricos: El uso de FIBROTINA LIDOSE en la población pediátrica no es relevante para la indicación de dislipidemia mixta.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario modificar la posología en pacientes con insuficiencia renal leve.
FIBROTINA LIDOSE está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (definida como un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. FIBROTINA LIDOSE no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Forma de administración: La dosis recomendada es de una cápsula diaria en la cena. Dado que con el estómago vacío se absorbe peor, FIBROTINA LIDOSE debe tomarse con alimentos.

Contraindicaciones:

FIBROTINA LIDOSE está contraindicado en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de este medicamento.
- Insuficiencia hepática grave como cirrosis biliar o hepatopatía activa, con elevaciones persistentes e inexplicadas de los resultados obtenidos en las pruebas de la función hepática (incluida la elevación de las transaminasas séricas) más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN).
- Insuficiencia renal moderada o grave (definida como un aclaramiento estimado de creatinina < 60 ml/min.)
- Reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Pancreatitis aguda o crónica, con excepción de la pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia intensa.
- Antecedentes personales de miopatía o rabdomiólisis con estatinas o fibratos, o elevación confirmada de la creatina fosfocinasa (CK) más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) con un tratamiento previo de estatinas.
- Embarazo y lactancia.
- Niños y adolescentes (menores de 18 años).

Reacciones Adversas:

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a ≤1/100); raras (≥1/10.000 a ≤1/1.000); muy raras (≤1/10.000).

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Diabetesmellitus agravada, obesidad	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Alteración del sueño como insomnio y pesadillas	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, parestesia	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, eructos, flatulencia, náuseas, molestias abdominales, vómitos	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Elevación de transaminasas. Dolor hepático, elevación de gammaglutamiltransferasa	Frecuentes Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, urticaria	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Artralgia, dolor de espalda, elevación de creatina fosfocinasa sérica, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Elevación de la creatinina sérica, disminución del aclaramiento renal de creatinina, aumento de aclaramiento renal de creatinina. Insuficiencia renal	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, cansancio, enfermedad pseudogripal	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Elevación del colesterol en sangre, elevación de los triglicéridos en sangre, aumento de las lipoproteínas de baja densidad, ganancia de peso	Poco frecuentes

Descripción de algunos acontecimientos adversos:

Musculoesqueléticos:Rara vez se han notificado elevaciones marcadas y persistentes de la creatina fosfocinasa (CK). En estudios clínicos, la incidencia de elevaciones importantes de la creatina fosfocinasa (CK ≥ 3 veces el LSN, ≤ 5 veces el LSN) fue del 1,92% en los pacientes tratados con FIBROTINA LIDOSE. En el 0,38% de los pacientes tratados con FIBROTINA LIDOSE se observaron elevaciones clínicamente relevantes de la creatina fosfocinasa (CK ≥ 5 veces el LSN, ≤ 10 veces el LSN sin síntomas musculares). En el 0,06% de los pacientes tratados con FIBROTINA LIDOSE se observaron elevaciones clínicamente relevantes (CK ≥ 10 veces el LSN sin síntomas musculares).

Reacciones hepáticas: Rara vez se han notificado elevaciones marcadas y persistentes de las transaminasas séricas. En estudios clínicos, la incidencia de elevaciones de las transaminasas séricas (ALT o AST ≥ 3 veces el

LSN, ≤ 5 veces el LSN) fue del 0,83% en los pacientes tratados con FIBROTINA LIDOSE. En el 0,38% de los pacientes tratados con FIBROTINA LIDOSE se observaron elevaciones clínicamente relevantes de las transaminasas séricas (ALT o AST ≥ 5 veces el LSN).

Información adicional sobre los principios activos respectivos de la combinación en dosis fijas: FIBROTINA LIDOSE contiene pravastatina y fenofibrato. A continuación se indican otras reacciones adversas relacionadas con otros medicamentos que contienen pravastatina o fenofibrato y observadas en ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización, y que podrían ocurrir con FIBROTINA LIDOSE. Las categorías de frecuencia se basan en la información de la Ficha Técnica o Resumen de las características del Producto de la pravastatina y el fenofibrato disponibles.

Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones Adversas (Fenofibrato)	Reacciones Adversas (Pravastatina)	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Aumento de la hemoglobina, disminución del recuento de leucocitos		Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cansancio y vértigo		Muy raras
		Polineuropatía periférica	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Tromboembolia (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda)*		Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumopatía intersticial		No se conoce
Trastornos hepatobiliares	Colelitiasis		Poco frecuentes
		Ictericia, necrosis hepática fulminante	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, reacciones de fotosensibilidad		Raras
		Erupción cutánea, anomalías del cuero cabelludo/cabello (incluida la alopecia)	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conjuntivo y de los huesos	Trastornos musculares (por ejemplo, miositis, debilidad muscular)		Poco frecuentes
		Rabdomiólisis, que pueden acompañarse de insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, miopatía; miositis, polimiositis. Casos aislados de trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con rotura.	Muy raras
	Rabdomiólisis		No se conoce
Trastornos renales y urinarios		Micción anormal (como disuria, frecuencia, nicturia)	Poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción sexual	Disfunción sexual	Poco frecuentes
Trastornos generales		Cansancio	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Elevación de la urea en sangre		Raras

*En el estudio FIELD (estudio del fenofibrato), un ensayo aleatorizado y controlado con placebo realizado en 9,795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó un aumento estadísticamente significativo de los casos de pancreatitis en los pacientes que recibieron fenofibrato frente a los que recibieron placebo (0,8% frente al 0,5%; p=0,031). En ese mismo estudio, se notificó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de trombosis venosa profunda (1,0% [48/4900 sujetos] en el grupo de placebo frente a 1,4 en el grupo de fenofibrato [67/4895 pacientes]; p = 0,074).

Con algunas estatinas se han comunicado los siguientes acontecimientos adversos:
- Pesadillas
- Pérdida de memoria
- Depresión
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración.
- Diabetes mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas ≥ 5,6mmol/l, IMC > 30 kg/m^2, hipertrigliceridemia, antecedentes de hipertensión arterial.

Precauciones y Advertencias:

Las propiedades farmacocinéticas de FIBROTINA LIDOSE no son totalmente idénticas a las observadas con la administración conjunta de las monoterapias existentes junto con una comida rica en grasas o en condiciones de ayuno. Los pacientes no deben pasar de la administración conjunta de sendos preparados de fenofibrato y pravastatina a FIBROTINA LIDOSE.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Al igual que con otros fármacos hipolipemiantes, la pravastatina y el fenofibrato se han asociado a la aparición de mialgia, miopatía y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal secundaria. La rabdomiólisis es un trastorno agudo y potencialmente mortal de la musculatura esquelética, que puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento y se caracteriza por una destrucción muscular masiva asociada a una elevación importante de la CK (normalmente entre 30 y 40 veces por encima del LSN) que termina produciendo mioglobinuria.

El riesgo de toxicidad muscular aumenta con la administración conjunta de un fibrato y un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasa. En todos los pacientes que presenten síntomas musculares inexplicados, como dolor o hipersensibilidad, debilidad muscular o calambres musculares, se tiene que considerar la posibilidad de una miopatía y se recomienda medir los valores de CK.

Por consiguiente, antes de iniciar el tratamiento se debe sopesar con cuidado la relación entre el beneficio potencial y el riesgo de FIBROTINA LIDOSE y vigilar en los pacientes la aparición de signos de toxicidad muscular. Algunos factores de predisposición, como una edad > 70 años, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipotiroidismo, antecedentes personales de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato, antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias o abuso de alcohol, pueden aumentar el riesgo de toxicidad muscular, por lo que en esos pacientes se recomienda medir los valores de CK antes de iniciar el tratamiento combinado.

No se debe administrar simultáneamente pravastatina con ácido fusídico sistémico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (con algunos casos de fallecimientos) en pacientes que recibieron esta combinación. Se debe interrumpir el tratamiento con estatinas a los pacientes para los que el uso sistémico de ácido fusídico sea imprescindible, durante todo el período de tratamiento con el ácido fusídico. Se debe advertir al paciente de que acuda al médico de inmediato si nota algún síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular.

El tratamiento con estatinas se podrá reiniciar transcurridos siete días tras la última dosis de ácido fusídico. En casos excepcionales en los que se precise un tratamiento sistémico prolongado con ácido fusídico (p. ej., para el tratamiento de infecciones graves), únicamente se debe considerar la administración simultánea de pravastatina y ácido fusídico caso por caso y bajo una supervisión médica intensiva.

Antes del inicio del tratamiento:
Se deben medir los valores de CK antes del inicio del tratamiento. Los valores basales de CK obtenidos antes del inicio del tratamiento pueden servir de referencia en el caso de que se produzca posteriormente una elevación durante el tratamiento combinado. Los valores obtenidos de CK deben interpretarse teniendo en cuenta otros

factores potenciales que pueden causar daño muscular transitorio, como ejercicio físico intenso o traumatismo muscular, y la medición de estos valores debe repetirse cuando sea necesario. Si el valor basal de CK está significativamente elevado más de 5 veces por encima del LSN, se tendrá que repetir la medición al cabo de 5-7 días. Si se confirma la elevación, el tratamiento no se podrá instaurar definitivamente (ver sección 4.3).

Durante el tratamiento:
En todos los pacientes se recomienda realizar controles de rutina de la CK cada 3 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento combinado y posteriormente con la frecuencia que el médico considere oportuna. Se debe pedir a los pacientes que informen a su médico de inmediato si presentan dolor, hipersensibilidad, debilidad o calambres musculares inexplicados. En esos casos deben medirse los valores de CK.
Si se detecta y confirma una marcada elevación de los valores de CK (más de 5 veces el LSN), tendrá que interrumpirse el tratamiento con FIBROTINA LIDOSE. Se debe considerar también la interrupción del tratamiento si los síntomas musculares son intensos y causan un malestar continuo (con independencia de cuáles sean los valores de CK). Si se sospecha una enfermedad muscular hereditaria en esos pacientes, no se recomienda reanudar el tratamiento con FIBROTINA LIDOSE.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina kinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

Trastornos hepatobiliares:
Al igual que con otros productos hipolipemiantes, se han observado incrementos moderados de los valores de las transaminasas en algunos pacientes tratados con pravastatina o fenofibrato. En la mayoría de los casos, las transaminasas vuelven a su valor basal sin necesidad de suspender el tratamiento.
Se recomienda vigilar los valores de las transaminasas cada tres meses durante los 12 primeros meses de tratamiento y posteriormente con la frecuencia que el médico considere necesaria.
Los pacientes con elevación de las transaminasas deben recibir una atención especial y suspender el tratamiento si la elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) excede en más de 3 veces el LSN y es persistente.
Se recomienda precaución cuando se administre FIBROTINA LIDOSE a pacientes con antecedentes de hepatopatía o consumo elevado de alcohol.

Pancreatitis:
Se han notificado algunos casos de pancreatitis en pacientes tratados con fenofibrato o pravastatina. Ese hecho puede deberse a su falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia intensa, a un efecto directo del medicamento o a un fenómeno secundario mediado por la formación de cálculos o sedimentos en los conductos biliares que producen la obstrucción del colédoco.

Trastornos renales y urinarios:
FIBROTINA LIDOSE está contraindicado en la insuficiencia renal moderada o grave. En todos los pacientes se recomienda evaluar el aclaramiento de creatinina al inicio del tratamiento, cada 3 meses durante los 12 primeros meses de tratamiento combinado y posteriormente con la frecuencia que el médico considere necesaria.
El tratamiento debe suspenderse si se estima que el aclaramiento de la creatinina es mayor de 60 ml/min.

Neumopatía intersticial:
Se han notificado casos excepcionales de neumopatía intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos de larga duración. Las manifestaciones iniciales pueden consistir en disnea, tos no productiva y deterioro del estado de salud general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente presenta neumopatía intersticial, se debe suspender el tratamiento con FIBROTINA LIDOSE.

Colelitiasis:
El fenofibrato puede aumentar la eliminación de colesterol en la bilis y llegar a producir una colelitiasis. Si se sospecha la presencia de colelitiasis, habrá que realizar estudios de la vesícula biliar. La administración de FIBROTINA LIDOSE debe interrumpirse si se encuentran cálculos biliares.

Episodios venotromboembólicos:
En el estudio FIELD se observó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de embolia pulmonar (0,7 % en el grupo de placebo frente a 1,1 % en el grupo de fenofibrato; p = 0,022) y un incremento estadísticamente no significativo de la incidencia de trombosis venosa profunda (1,0 % en el grupo de placebo

(48/4900 pacientes) frente a 1,4 % en el grupo de fenofibrato (67/4895); p = 0,074). Ese mayor riesgo de episodios trombóticos venosos puede deberse a un aumento de la concentración de homocisteína, que es un factor de riesgo para la trombosis y otros factores no identificados. La importancia clínica de este hecho no está clara. Por consiguiente, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de embolia pulmonar.

Diabetes mellitus:
Algunas evidencias sugieren que las estatinas elevan la glucemia y en algunos pacientes, con elevado riesgo de desarrollar diabetes, pueden originar niveles de hiperglucemia que requieran cuidados propios de la diabetes. Este riesgo, sin embargo es en parte contrarrestado por la reducción del riesgo vascular que se obtiene con las estatinas y, por tanto, no debe haber razón para suprimir el tratamiento. Los pacientes de riesgo (glucemia en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m2, hipertrigliceridemia e hipertensión) deberán ser monitorizados tanto clínica como bioquímicamente de acuerdo con las guías clínicas apropiadas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de FIBROTINA LIDOSE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, si es necesario conducir vehículos o utilizar máquinas, hay que tener en cuenta que se pueden sufrir mareos y alteraciones visuales durante el tratamiento.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Pravastatina sódica
La pravastatina está contraindicada durante el embarazo y debe administrarse a mujeres en edad fértil sólo cuando estas pacientes tengan escasas probabilidades de concebir y hayan sido informadas de los posibles riesgos. Se recomienda especial precaución en mujeres en edad fértil y siempre debe comprobarse que hayan entendido correctamente los posibles riesgos que conlleva el tratamiento con pravastatina durante el embarazo. Si una paciente tiene previsto quedar o se queda embarazada, debe informar al médico de inmediato y suspender el tratamiento con pravastatina debido al posible riesgo para el feto.

Fenofibrato
No hay datos sobre el uso del fenofibrato en pacientes embarazadas. Los estudios realizados en animales no han demostrado efectos teratógenos. Se ha demostrado toxicidad fetal con dosis que están dentro del intervalo de la toxicidad materna. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano.

FIBROTINA LIDOSE: No se dispone de datos sobre el uso combinado de pravastatina y fenofibrato en mujeres embarazadas. Esta combinación no se ha evaluado en estudios de toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante el embarazo FIBROTINA LIDOSE también lo está.

Lactancia:
Pravastatina sódica
Una pequeña cantidad de pravastatina se excreta en la leche materna humana; por consiguiente, la pravastatina está contraindicada durante la lactancia.

Fenofibrato
El fenofibrato se excreta en la leche de ratas hembra. No existen datos sobre la excreción del fenofibrato o de sus metabolitos en la leche materna humana.

FIBROTINA LIDOSE: No se han realizado estudios de FIBROTINA LIDOSE en animales lactantes. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante la lactancia, FIBROTINA LIDOSE también lo está.

Fertilidad: No se han observado efectos en la fertilidad del fenofibrato o de la pravastatina en estudios de toxicidad para la reproducción.
No se dispone de datos relativos a la fertilidad con el uso combinado de fenofibrato y pravastatina.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones con FIBROTINA LIDOSE; sin embargo, el uso simultáneo de los principios activos en pacientes que estaban participando en estudios clínicos no ha producido interacciones inesperadas. A continuación se presenta la información disponible sobre los principios activos administrados en monoterapia (fenofibrato y pravastatina).

Interacciones con Pravastatina:
– Colestiramina/colestipol: La administración concomitante redujo en aproximadamente el 40 % o el 50 % la biodisponibilidad de la pravastatina. No se produjo ninguna disminución clínicamente significativa de la biodisponibilidad ni del efecto terapéutico cuando la pravastatina se administró una hora antes o cuatro horas después que la colestiramina, o una hora antes que el colestipol.
– Ciclosporina: La administración concomitante de pravastatina y ciclosporina multiplica aproximadamente por cuatro la exposición sistémica a la pravastatina. En algunos pacientes, sin embargo, el aumento de dicha exposición puede ser mayor. Se recomienda la vigilancia clínica y bioquímica de los pacientes que reciban esa combinación.
– Productos metabolizados por el citocromo P450: La pravastatina no es metabolizada en un grado clínicamente significativo por el sistema del citocromo P450. Por ello se pueden añadir medicamentos que son metabolizados por el sistema del citocromo P450 o que lo inhiben a un régimen estable de pravastatina sin alterar significativamente la concentración plasmática de esta última, como ocurre con otras estatinas. La ausencia de una interacción farmacocinética significativa con pravastatina se ha demostrado específicamente para una serie de medicamentos, sobre todo los que son sustratos o inhibidores de la CYP3A4, como diltiazem, verapamilo, itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa o zumo de pomelo, y los inhibidores de la CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol). En uno de dos estudios sobre interacciones con pravastatina y eritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del área bajo la curva (AUC) (70 %) y de la Cmáx (121 %) en el grupo de pravastatina. En un estudio similar con claritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (110 %) y de la Cmáx (127 %). Aunque esos cambios fueron pequeños, se recomienda precaución cuando se administre pravastatina en combinación con eritromicina o claritromicina.
– Ácido fusídico: Una interacción medicamentosa entre la pravastatina y el ácido fusídico puede provocar un aumento del riesgo de rabdomiólisis. La administración conjunta de ácido fusídico y estatinas podría aumentar el riesgo de miopatías, inclusive la rabdomiólisis. La administración conjunta de esta combinación puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de los dos fármacos. Todavía no se conoce el mecanismo de esta interacción (si se trata de un mecanismo farmacodinámico o farmacocinético, o ambos). Se han notificado casos de rabdomiólisis (con algunos casos de fallecimientos) en pacientes que recibieron esta combinación. En el caso de que el tratamiento con ácido fusídico sea necesario, se debe interrumpir el tratamiento con pravastatina mientras dure el tratamiento con el ácido fusídico.
– Otros medicamentos: En estudios de interacciones no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la biodisponibilidad cuando la pravastatina se administró con ácido acetilsalicílico, antiácidos (administrados una hora antes que la pravastatina), ácido nicotínico o probucol.

Interacciones con el fenofibrato:
– Resinas secuestradoras de ácidos biliares: Las resinas secuestradoras de ácidos biliares reducen con frecuencia la absorción de otros medicamentos y cuando se administran conjuntamente con fenofibrato, éste debe tomarse una hora antes, o entre cuatro y seis horas después, para que las resinas no interfieran con la absorción de fenofibrato.
– Anticoagulantes orales: El fenofibrato potencia el efecto anticoagulante oral y puede aumentar el riesgo de hemorragia. Se recomienda reducir la dosis de anticoagulantes en casi un tercio al inicio del tratamiento, para luego ajustarla gradualmente en caso necesario de acuerdo con los controles del cociente internacional normalizado (INR). Por lo tanto, no se recomienda esta combinación.
– Ciclosporina: Se han notificado algunos casos graves de insuficiencia renal reversible durante la administración conjunta de fenofibrato y ciclosporina. Por consiguiente, en estos pacientes se recomienda vigilar estrechamente la función renal e interrumpir el tratamiento con fenofibrato si se produce una alteración significativa de los parámetros clínicos.

Interacción con los alimentos:
FIBROTINA LIDOSE debe tomarse con las comidas, puesto que los alimentos aumentan la biodisponibilidad del fenofibrato. En todos los ensayos clínicos, los pacientes recibieron instrucciones de tomar FIBROTINA LIDOSE diariamente con la cena y de mantener las restricciones dietéticas instituidas antes del tratamiento. Puesto que los datos disponibles sobre seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos y con restricciones

dietéticas, se recomienda tomar FIBROTINA LIDOSE con alimentos.

Sobredosificación:

En caso de sobredosis, se debe administrar un tratamiento sintomático e instituir las medidas de apoyo adecuadas.

Tratamiento general de la sobredosis:
Pravastatina: Los casos declarados de sobredosis fueron asintomáticos y no alteraron los valores obtenidos en los análisis. No se conoce ningún antídoto específico.
Fenofibrato: No se conoce ningún antídoto específico. El fenofibrato no se elimina mediante hemodiálisis.

FLEXIVAL COLÁGENO HIDROLIZADO

Suplemento Alimenticio



Descripcion:

Flexival es un suplemento alimenticio en polvo a base de Colágeno Hidrolizado con Calcio, Magnesio, Zinc, Potasio y Vitamina C.

Presentaciones:

Sachet de 10g c/u - Contenido Neto 300 gr.

Indicaciones:

Este Suplemento Alimenticio en Polvo es una base ampliamente utilizada para preparar bebidas con Colágeno al ser reconstituido el polvo en agua, además puede ser utilizado en otras mezclas tales como: Jugos y batidos de frutas, Té, Yogurt, Helado, Bebidas energizantes, Bebidas enriquecidas, entre otras.

Posología y Administración:

Dosis Recomendada y Consumidores:
Agitar vigorosamente un sachet (10 gramos) del Suplemento alimenticio en polvo a base de Colágeno Hidrolizado con Calcio, Magnesio, Zinc, Potasio y Vitamina C en cualquier bebida alimenticia favorita por el consumidor (Agua, Leche, batidos, Jugos, Té, Infusiones, Yogurt, etc).
Producto dirigido a personas mayores de 18 años.

Almacenaje:

Manipulación y almacenamiento: El tiempo de vida útil para este producto se ha potenciado por buenas condiciones de almacenamiento que incluyen temperatura óptima (Mín. 15 ºC – Máx. 30 ºC) y humedad relativa por debajo de 65 %.

Condiciones Óptimas de Bodegas: Los almacenes o bodegas para almacenar el producto deben mantenerse en condiciones higiénicas y ambientales apropiadas para evitar la descomposición o contaminación posterior del producto envasado y empaquetado.

Control de las condiciones de clima y almacenamiento:
-Los almacenes o bodegas para almacenar el producto deben incluir mecanismos para el control de temperatura y humedad que asegure la conservación de los mismos; también debe incluir un programa sanitario que contemple un plan de limpieza, higiene y un adecuado control de plagas.
-Almacenar sobre pallets o anaquel estantes (a una altura que evite el contacto con el piso) y mantener la cantidad de unidades (cajas master) por pallets.
-Almacenar en un lugar limpio, seco y libre de infestación por insectos, roedores y protegido contra contaminantes químicos (combustible, lubricantes, abonos químicos, venenos, etc.) o microbiológicos, alejado de olores fuertes y protegido de la luz solar directa.

Condiciones mínimas de manipulación y transporte: El producto debe ser almacenado alejados de la pared de manera que faciliten el libre ingreso del personal para el aseo y mantenimiento del local, almacén o bodega, aplicar efectivas buenas prácticas de almacenamiento (BPA); estas ayudan a mantener la estabilidad del producto y por ende su calidad. Es conveniente rotar los productos almacenados en pallets con la finalidad de mejorar la circulación de aire. Se recomienda que las rotaciones de cajas (movimientos del orden de las cajas) en los pallets sean realizadas una vez cada tres meses.

Transportación: En vehículos limpios, con protección de las condiciones del clima, colocar el producto con la parte superior hacia arriba, no estar sometido a presiones o golpes que puedan dañar la caja, el empaque o envase. No transportar con sustancias tóxicas o peligrosas. No necesita condiciones de refrigeración.

Vida útil: 24 meses a partir de la fecha de elaboración en las condiciones de manipulación y almacenamiento recomendadas por el fabricante.

FUNGIUM CREMA

Antimicótico



Descripcion:

FUNGIUM contiene ketoconazol, un antimicótico derivado de imidazol que puede ser usado oralmente o en forma tópica como crema.

Composición:

Cada 100 gramos de FUNGIUM crema dérmica contiene:
Ketoconazol 2,00 gramos
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Pomo con 15 g

Propiedades Farmacológicas:

Ketoconazol es un agente antifúngico, derivado sintético del imidazol, que por vía tópica es ampliamente usado como coadyuvante del tratamiento sistémico de las micosis superficiales y para el tratamiento de distintas dermatomicosis, entre ellas infecciones de candida en la piel, piritiasis vesicolor, dermatitis seborreica, tiñas de diferentes etiologías y de distinta severidad.

MECANISMO DE ACCIÓN
Ketoconazol generalmente posee una acción como fungiestático, pero en altas concentraciones es fungicida. Aunque el mecanismo exacto de acción de ketoconazol no ha sido determinado, se ha sugerido que la actividad de la droga puede ser el resultado de la interferencia de la síntesis del ergosterol., ketoconazol presumiblemente ejerce su actividad antifúngica alterando las membranas celulares, aumentando su permeabilidad y, por consecuencia, la inhibición del crecimiento fúngico.

También se propone como un segundo mecanismo de acción de ketoconazol la inhibición de la absorción de los precursores de ADN y ARN y la inhibición de la síntesis de las enzimas oxidativas en el microorganismo.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Absorción:
Prácticamente no se absorbe por la vía tópica, las concentraciones séricas de ketoconazol después de la aplicación tópica son insignificantes.

Indicaciones:

Tratamiento tópico de infecciones de la piel: tiena corporis, tinea cruris, tinea manus y tinea pedís causadas por Trichophyton sp., Mocrosporum sp. Y Epidermophyton sp. Tratamiento tópico de la dermatitis seborreica asociada a infecciones por Pityrosporum ovale. Tratamiento tópico de la candidiasis cutánea por Cándida albicans y de Tinea versicolor causada por malassezia furfur.

Posología y Administración:

Vía tópica
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
Aplicar dos veces al día FUNGIUM crema tópica en la zona afectada, frotar suavemente la zona afectada y la zona circundante. El tratamiento dura dos semanas.

Contraindicaciones:

Ketoconazol esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componente de la formula, incluyendo otros fármacos imidazólicos.

Carcinogenesis:

Mutagenicidad y carcinogenicidad
En estudios in vitro con ketoconazol en el test de Ames no ha demostrado que el medicamento sea mutagénico. No hubo evidencia de mutagenicidad durante las etapa de desarrollo de las células germinales. Tampoco hubo evidencia de carcinogenicidad en un estudio a largo plazo en ratones y ratas.

Reacciones Adversas:

Ketoconazol aplicado por vía tópica parece tener un bajo orden de toxicidad y es generalmente bien tolerado.

Los efectos adversos que se han descrito hasta en un 5% de los pacientes tratados con ketoconazol crema al 2%, han consistido principalmente en reacciones locales, como irritación, prurito y ardor. Otras reacciones que ocurren en hasta el 1% de los pacientes, se producen en la zona donde se aplico la crema, estas reacción son: sequedad, eritema, irritación, parestesia, exantema, y fiebre.

En raras ocasiones se han descrito reacciones alérgicas dolorosas, caracterizadas por la inflamación y la hinchazón localizada, tras la aplicación tópica de ketoconazol al 2%.

En raras ocasiones, ketoconazol al 2% o alguno de sus excipientes se ha asociado con dermatitis de contacto o fotosensibilidad.

Reacciones de sensibilización cruzada, como la dermatitis de contacto, pueden ocurrir entre los angentes anti-fúngicos derivados del imidazol,

Precauciones y Advertencias:

Se ha observado hepatitis y, en altas dosis, la disminución en los niveles séricos de testosterona y ACTH inducida por corticosteroides tras la administración de ketoconazol por vía oral; estos efectos no se han observado con la aplicación de ketoconazol crema tópica. Si se produce irritación, el uso de la crema debe

interrumpirse y el médico debe ser contactado.

Si aparecen signos de irritación o sensibilización los pacientes deben contactar a su médico. Si ocurre una reacción de sensibilidad o irritación de la piel durante el tratamiento con ketoconazol crema tópica, el tratamiento debe suspenderse.

Los pacientes deben ser instruidos de contactar a su médico, si después de expirado el periodo de tratamiento prescrito la piel no presenta mejora o si la enfermedad empeora.

Ketoconazol crema tópica esta destinado sólo para la aplicación tópica en la piel y no debe administrarse por vía oral o aplicarse en los ojos, ni debe ser administrado intravaginalmente.

Uso pediátrico
No se han establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con ketoconazol crema al 2% en los niños. Ketoconazol crema al 2% se ha utilizado sin efectos adversos inusuales en un número limitado de niños entre los 2 días y los 12 años de edad.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No existen ensayos adecuados y bien controlados en embarazadas. Sólo debe administrarse cuando el beneficio potencial supera al riesgo potencial para el feto.

Ketoconazol ha demostrado causar reacciones adversas en el feto cuando se administra por vía oral a ratas preñadas en dosis 10 veces la dosis máxima recomendada en humanos. Aunque estos efectos pueden reflejar una especial toxicidad materna en ratas hembras a ketoconazol, no existen estudios adecuados y controlados con ketoconazol en mujeres embarazadas.

Ketoconazol 2% en crema sólo debe usarse durante el embarazo cuando los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos del feto.

Lactancia: Dado que no se sabe si ketoconazol se distribuye en la leche tras la aplicación tópica, se debe tener precaución cuando se administra a mujeres que dan de mamar.

Si se utiliza durante la lactancia y ketoconazol se aplica en el pecho, se debe tener el cuidado de evitar la ingestión accidental por parte del bebé.

Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas con del uso de ketoconazol administrado por vía tópica.

Sobredosificación:

No existe información sobre la sobredosificación de ketoconazol administrado por vía tópica, tampoco existe información en caso de ingestión accidental del contenido del pomo de ketoconazol crema. En caso de ocurrir alguna de las dos condiciones mencionadas antes, 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.

GESIX

Antiinflamatorio no esteroidal



Bibliografia:

1. Folleto producto CELECOXIB, publicado por la FDA, con Fecha Abril 2011.
2. Folleto Paciente CELECOXIB, publicado por ISP.

Descripcion:

GESIX está compuesto por celecoxib, una droga antiinflamatoria no esteroidal (AINE).

Composición:

Cada cápsula contiene:
Celecoxib 200 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 10 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

MECANISMO DE ACCIÓN

Se cree que el mecanismo de acción de celecoxib se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX 2). Celecoxib no inhibe la isoenzima ciclooxigenasa-1 (COX 1) a concentraciones terapéuticas en seres humanos.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción: El peak plasmático de celecoxib se alcanza aproximadamente a las 3 horas después de su administración oral. En condiciones de ayuno, tanto la concentración máxima plasmática (Cmax) como el área bajo la curva (ABC) son dosis proporcional sobre una dosis de 200 mg dos veces al día. En dosis más altas, existen menos incrementos proporcionales de Cmax y de ABC. Con dosis múltiples, las condiciones se alcanzan como máximo durante o antes del quinto día.

Cuando se administra cápsulas de celecoxib en conjunto con comidas altas en grasa los peaks de niveles plasmáticos se retrasaron alrededor de 1 a 2 horas con un incremento en la absorción total (ABC) de 10% a 20%.

Cuando se coadministra celecoxib en conjunto con antiácidos que contengan aluminio y/o magnesio el resultado es una reducción en los niveles de concentración plasmática de celecoxib con un disminución de un 37% en Cmax y un 10% en el ABC. Celecoxib a dosis de hasta 200 mg dos veces al día se puede administrar sin tener

en cuenta horario de las comidas. A dosis más altas (400 mg dos veces al día) se debe administrar junto a las comidas para mejorar la absorción.

Distribución: Celecoxib tiene un alto grado de unión a proteínas (~97%) dentro del rango de dosis terapéutico. Estudios in vitro indican que celecoxib se une a albúmina principalmente y en menor medida a 1-glicoproteínas ácidas. El volumen de distribución aparente (Vd) en estado estacionario es de 400 L aproximadamente. Celecoxib no está unido preferentemente a los glóbulos rojos.

Metabolismo: El metabolismo de celecoxib se realiza principalmente a través del citocromo P450 2C9. En el plasma humano se han identificado tres metabolitos: un alcohol primario, el correspondiente ácido carboxílico y su conjugado glucurónido. Estos metabolitos son inactivos como inhibidores de la COX1 o de la COX2.

Excreción: Celecoxib es eliminado principalmente por metabolismo hepático con un escaso porcentaje (< 3%) de la droga recuperada sin modificar en la orina y en las heces. La vida media efectiva es de 11 horas aproximadamente en condiciones de ayuno. El clearance plasmático aparente (CL/F) es alrededor de 500 mL/min.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Efecto de la raza: La bibliografía menciona un meta análisis de estudios farmacocinéticos donde sugieren un mayor Área Bajo la Curva (ABC) de aproximadamente un 40% en personas de raza negra en comparación a la raza caucásica.

Pacientes geriátricos: En estado estacionario, sujetos geriátricos (mayores 65 años) tienen un Cmax 40% más alto y un ABC 50% más alto, comparado con sujetos jóvenes. Generalmente no es necesario el ajuste de dosis.

Deterioro de la función hepática: Un estudio farmacocinético en sujetos con deterioro hepático leve y deterioro hepático moderado demostró que en estado estacionario el ABC de celecoxib aumenta alrededor de 40% y 180%, respectivamente, en comparación a sujetos sanos. Por lo tanto, la dosis diaria de celecoxib debe reducirse en un 50% en pacientes con deterioro hepático moderado. No hay estudios con sujetos con daño hepático severo. El uso de celecoxib en pacientes con daño hepático severo no es recomendado.

Deterioro de la función renal: En un estudio de comparación cruzado, el ABC de celecoxib fue aproximadamente un 40% más bajo en pacientes con insuficiencia renal crónica (filtración glomerular 35-60 mL/min) que en sujetos con función renal normal. No se encontró una relación significante entre la filtración glomerular y el clearance de celecoxib. Celecoxib no es recomendado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Indicaciones:

GESIX está indicado para:
Tratamiento sintomático de la osteoartritis, y de la artritis reumatoide
Alivio de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante
Manejo del dolor agudo
Tratamiento de la dismenorrea primaria

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

En general debe utilizarse la menor dosis efectiva. Estas dosis pueden ser tomadas independientemente de los horarios de las comidas.

Osteoartritis: La dosis recomendada para el alivio de signos y síntomas de la osteoartritis es 200 mg por día administrado en una sola dosis.

Artritis Reumatoide: La dosis recomendada para el alivio de signos y síntomas de la artritis reumatoide es 200 mg dos veces al día.

Espondilitis Anquilosante: La dosis recomendada para el manejo de signos y síntomas de espondilitis anquilosante es 200 mg en una sola dosis (una cápsula por día). Si no se observan efectos después de 6 semanas, se puede aumentar la dosis a 400 mg por día. Si no se observan efectos después de 6 semanas con 400 mg al día, se debe considerar un tratamiento alternativo.

Dolor Agudo y Dismenorrea Primaria: La dosis inicial recomendada de GESIX es de 400 mg, seguida de una dosis de 200 mg si fuese necesario en el primer día. En los días siguientes, la dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día si fuese necesario.

Adultos mayores: generalmente no es necesario hacer un ajuste en la dosis. Sin embargo, para los pacientes mayores con un peso menor a 50 kg, se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis recomendada más baja.

Insuficiencia hepática: no es necesario hacer un ajuste a la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). Iniciar celecoxib con la menos dosis recomendada en pacientes con artritis o dolor y con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B).
Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) no han sido estudiados.

Contraindicaciones:

GESIX está contraindicado en los siguientes casos:

Debido a la potencial hipersensibilidad cruzada con otros AINEs, no deben administrarse a pacientes que han sufrido síntomas de asma, rinitis, urticaria, pólipos nasales, angioedema, broncoespasmos y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafilactoídeas asociadas a Ácido Acetilsalicílico u otro AINE. En raros casos se han presentado reacciones anafilácticas fatales asmáticas severas.

No debe usarse AINEs con excepción de Ácido Acetilsalicílico en pacientes en el período post operatorio inmediato a una cirugía de by pass coronario.

No debe usarse GESIX si el paciente ha demostrado tener reacción alérgica a medicamentos de tipo sulfonamidas.

Pacientes con hipersensibilidad conocida a celecoxib o a cualquier otro ingrediente del producto.

El uso de estos medicamentos está contraindicado en pacientes que padezcan enfermedad isquémica cardiaca, hayan presentado un accidente isquémico cerebral o tengan insuficiencia cardiaca de grado II a IV.

Ulceración péptica activa o hemorragia gastrointestinal.

En el embarazo y en mujeres con potencial para concebir, salvo que utilicen un método efectivo de contracepción. Se ha demostrado que celecoxib causar malformaciones en especies animales. El riesgo potencial en humanos durante el embarazo es desconocido, pero no puede excluirse.

Enfermedad inflamatoria intestinal.

Defunción hepática grave (albumina sérica < 25 g/L o Child-Pugh ≥ 10).

Carcinogenesis:

Celecoxib no fue carcinogénico en ratas en estudios de 2 años de duración
Celecoxib no fue mutagénico en el Test de AMES
Celecoxib no redujo la fertilidad masculina ni femenina en ratas a dosis orales de hasta 600 mg/Kg/día

Reacciones Adversas:

A continuación se describen las reacciones adversas que se observaron en estudios clínicos realizados a más de 8500 pacientes con celecoxib.

Reacciones adversas observadas en el 2% de los pacientes:
Gastrointestinal: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, náuseas.
Generales: Dolor de espalda, edema periférico, lesiones accidentales.
Sistema Nervioso: Mareos, cefaleas.
Psiquiátricos: Insomnio.
Respiratorios: Faringuitis, rinitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior.
Piel: Rash

Reacciones adversas observadas en el 0,1 – 1,9% de los pacientes:
Gastrointestinales: Constipación, diverticulitis, disfagia, eructos, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, hernia hiatal, melena, boca seca, estomatitis, trastornos dentales, vómitos.
Cardiovasculares: Hipertensión agravada, angina de pecho, enfermedad coronaria, infarto de miocardio.
Generales: Alergia agravada, reacción alérgica, astenia, dolor de pecho, quiste no especificado, edema generalizado, edema facial, fatiga, fiebre, acaloramiento, síntomas gripales, dolor, dolor periférico.
Sistema Nervioso: Calambres de piernas, hipertonía, hipoestesia, migraña, parestesia, vértigo.
Audición y vestibular: Sordera, tinnitus.
Frecuencia y ritmo cardiaco: Palpitación, taquicardia.
Hígado y sistema biliar: Función hepática anormal, aumento en los niveles de SGOT, aumento en los niveles de SGPT.
Metabólicos y nutricionales: Aumento del BUN, aumento de la CPK, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipokalemia, aumento del NPN, aumento de la creatinina, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso.
Musculoesqueléticos: Artralgia, artrosis, mialgia, sinovitis, tendinitis.
Plaquetas (hemorragia o coagulación): Equimosis, epistaxis, trombocitopenia.
Psiquiátricos: Anorexia, ansiedad, aumento del apetito, depresión, nerviosismo, somnolencia.
Hematológicos: Anemia
Respiratorios: Bronquitis, broncoespasmos, broncoespasmos agravados, tos, disnea, laringuitis, neumonía.
Piel y anexos: Alopecia, dermatitis, reacción de fotosensibilidad, prurito, rash eritematoso, rash maculopapular, trastornos cutáneos, piel seca, aumento de la sudoración, urticaria.
Trastornos en el sitio de aplicación: Celulitis, dermatitis de contacto.
Urinarios: Albuminuria, cistitis, disuria, hematuria, frecuencia de micción, cálculos renales.

Reacciones adversas observadas en el < 0,1 de los pacientes:
Cardiovascular: Síncope, insuficiencia cardiaca congestiva, fibrilación ventricular, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, gangrena periférica, tromboflebitis, vasculitis, trombosis venosa profunda.
Gastrointestinal: Obstrucción intestinal, perforación intestinal, hemorragia gastrointestinal, colitis con sangrado, perforación esofageal, pancreatitis, íleo.
Hígado y sistema biliar: Colelitiasis, hepatitis, ictericia, falla hepática.
Hematológico y sistema linfático: Trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplástica, pancitopenia, leucopenia.
Metabólicos: Hipoglicemia, hiponatremia.
Sistema nervioso: Ataxia, suicidio, meningitis aséptica, ageusia, anosmia, hemorragia intracraneal fatal.
Sistema renal: Falla renal aguda, nefritis intersticial.
Piel: Eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnsons, necrólisis epidérmica tóxica.

Precauciones y Advertencias:

Eventos trombóticos cardiovasculares: Celecoxib puede provocar un mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares, infarto del miocardio y accidente vascular cerebral, que puede ser fatales. Todos los AINEs pueden tener un riesgo similar. El riesgo puede incrementarse con la dosis, la duración de uso y los factores de riesgo cardiovascular basales. Los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida pueden estar en mayor riesgo. Al prescribir estos fármacos, los médicos deben tener especial precaución si los pacientes presentan factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, si son fumadores o

presentan enfermedad arterial periférica. Para minimizar el riesgo potencial de un accidente cardiovascular adverso en pacientes tratados con celecoxib, se deberá utilizar la dosis mínima efectiva con la que se obtengan efectos beneficiosos y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Los médicos y pacientes deben permanecer alertas en cuanto al desarrollo de dichos eventos, inclusive en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y/o síntomas de toxicidad cardiovascular seria y los pasos a tomar si esta ocurre.

Síntomas de toxicidad gastrointestinal severas tales como inflamación, sangramiento, ulceración y perforación del intestino grueso y delgado pueden ocurrir en cualquier momento con o sin síntomas previos, en pacientes en terapia crónica con AINEs, por lo que se debe estar alerta frente a la presencia de síntomas de ulceración o sangrado.

Se han producido reacciones anafilactoídeas en pacientes asmáticos, sin exposición previa a AINEs, pero que han experimentado previamente rinitis con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmo potencialmente fatal después de tomar Ácido Acetilsalicílico u otro AINE.

Debido el riesgo de que se produzca eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs, a excepción del Ácido Acetilsalicílico, debe evaluarse cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir estos medicamentos.

El uso crónico de celecoxib puede causar un aumento de graves eventos adversos cardiovasculares, como infarto al miocardio y accidente cerebrovascular, que puede ser fatal.

Efectuar seguimiento de los pacientes en tratamiento crónico con AINEs por signos y síntomas de ulceración o sangramiento del tracto gastrointestinal.

Efectuar monitoreo de transaminasas y enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con AINEs, especialmente en aquellos tratados con Nimesulida, Sulindaco, Diclofenaco y Naproxeno.

El uso concomitante con Ácido Acetilsalicílico incluso a dosis bajas aumenta el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardíaca, hipertensión, terapia diurética crónica y otras condiciones que predisponen a retención de fluidos, debido a que los AINEs pueden causar retención de fluidos además de edema periférico.

Se puede producir insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial con hematuria, síndrome nefrótico, proteinuria, hiperkalemia, hiponatremia, necrosis papilar renal y otros cambios medulares renales.

Pacientes con falla renal preexistente están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda. Una descompensación renal puede precipitar en pacientes en tratamiento por AINEs, debido a una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas afectando principalmente a ancianos, lactantes, prematuros, pacientes con falla renal, cardiaca o disfunción hepática, glomerulonefritis crónica, deshidratación, diabetes mellitus, septicemia, pielonefritis y depleción de volumen extracelular en aquellos que están tomando inhibidores de la ECA, y/o diuréticos.

Como con todos los AINEs, GESIX puede provocar la aparición de una nueva hipertensión o el empeoramiento de la hipertensión pre existente, lo que puede contribuir al aumento de incidencias de eventos cardiovasculares. Los pacientes que toman diuréticos del Asa o tiazidas pueden tener alteración de la respuesta a estas terapias a tomar AINEs. GESIX, al igual que con todos los AINEs, debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión. La presión arterial debe controlarse estrechamente durante el inicio del tratamiento con GESIX y en todo el curso de la terapia

GESIX es una sulfonamida y puede provocar efectos adversos graves en la piel, tales como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que puede ser fatal. Estos sucesos pueden ocurrir sin previo aviso y en pacientes sin alergia anterior conocida a sulfas. Se debe suspender a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

GESIX no sustituye a los corticosteroides. Los pacientes en tratamiento prolongado con corticoides deben reducir de manera gradual la ingesta si se toma la decisión de suspender la corticoterapia.

Raras veces se ha visto pacientes con anemia que recibieron celecoxib. Se debe chequear a los pacientes en tratamiento a largo plazo. GESIX generalmente no afecta al conteo de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, y no inhibe la agregación plaquetaria en las dosis usuales.

Uso en ancianos: En general, los ajustes de dosis no son necesarios en este tipo de pacientes. No obstante, en pacientes ancianos con un peso menor a 50 Kg, es recomendable iniciar el tratamiento con la menor dosis recomendada.

Uso pediátrico: Este medicamento no debe ser utilizado en menores de 18 años, ya que su seguridad no ha sido estudiada en niños.

Insuficiencia hepática: El uso de GESIX en pacientes con daño hepático severo no es recomendado.

Insuficiencia renal: GESIX no es recomendado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. Categoría D a partir de las 30 semanas de embarazo.
No se han realizado estudios con mujeres embarazadas. GESIX sólo deberá utilizarse durante el embarazo sólo cuando el beneficio justifique los potenciales riesgos para el feto. Se debe evitar el uso de GESIX durante el tercer trimestre de embarazo.
Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con celecoxib, debe interrumpirse dicho tratamiento.

Lactancia: Debido a los potenciales efectos adversos en el lactante, se deberá tomar la decisión de suspender la lactancia o de suspender el tratamiento con celecoxib, tomando en cuenta la importancia de la terapia para la madre.

Interacciones:

Generales: El metabolismo de celecoxib está mediado sobre todo por el citocromo P450(CYP)2C9 en el hígado, Celecoxib debe usarse con precaución cuando se coadministra con inhibidores del CYP2C9. Las interacciones significativas pueden ocurrir cuando se administran estas drogas juntas.

Warfarina: La actividad anticoagulante debe ser controlada, particularmente en los primeros días, luego de iniciar o cambiar el tratamiento con GESIX en aquellos pacientes que reciben warfarina o agentes similares, ya que los mismos poseen un riesgo aumentado de complicaciones por sangrado.

Litio: en sujetos, los niveles plasmáticos de litio aumentaron aproximadamente 17% en pacientes que recibieron litio junto con celecoxib. Los pacientes tratados con litio deberán ser sometidos a un estricto control cuando inicie o suspenda el tratamiento con GESIX.

Ácido acetilsalicílico: GESIX puede utilizarse con dosis reducidas de ácido acetilsalicílico. No obstante, la administración concomitante entre GESIX y ácido acetilsalicílico pueden aumentar los índices de ulceración GI y de otras complicaciones en comparación con solamente el uso de GESIX. Debido a la falta de efectos plaquetarios, GESIX no se debe usar como sustituto del ácido acetilsalicílico para la profilaxis cardiovascular.

Inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: La inhibición de las prostaglandinas puede disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y/o los ARA II. Esta interacción debe considerarse en pacientes que toman celecoxib al mismo tiempo que inhibidores de la ECA y/o ARA II. La administración simultanea de AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de COX-2, junto con inhibidores de ECA en pacientes de edad avanzada, con función renal reducida (incluso aquellos que se encuentran bajo tratamiento con diuréticos) o con función renal comprometida, puede provocarles deterioro de la función renal, incluso posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles.

Fluconazol: La administración concomitante de fluconazol 200 mg diarios provocó un aumento dos veces mayor de celecoxib. Este aumento se debe a la inhibición del metabolismo de celecoxib vía citocromo P450CYP2C9 por

parte del fluconazol. El tratamiento con GESIX deberá comenzar a la mínima dosis recomendada en aquellos pacientes tratados con fluconazol.

Furosemida: Estudios clínicos, como también en post-marketing, muestran que los AINEs disminuyen el efecto natriurético de la furosemida y de las tiazidas en algunos pacientes. Esta reacción se atribuye a la inhibición de la síntesis de prostaglandina renal.

Uso concomitante de AINEs: El uso concomitante de GESIX con otros AINEs, a excepción de ácido acetilsalicílico, debe ser evitado debido a que potencia el riesgo de aparición de efectos adversos.

Otras drogas: La bibliografía menciona estudios in vivo de efectos de celecoxib sobre la farmacocinética y/o farmacodinamia de gliburida, ketoconazol, metotrexato, fenitoína y tolbutamida, pero no se han hallado interacciones de importancia clínica.

Sobredosificación:

No se reportaron sobredosis con celecoxib durante ensayos clínicos. Dosis de hasta 2400mg/día por hasta 10 días en 12 pacientes no arrojaron resultados de toxicidad seria. Los síntomas tras una sobredosis aguda de AINEs incluyen: letargo, somnolencia, náuseas, vómitos, y dolor epigástrico, que son generalmente reversibles con tratamiento de soporte. Puede suceder sangramiento gastrointestinal.

En raras ocasiones puede ocurrir hipertensión, falla renal aguda, depresión respiratoria y coma. Reacciones anafilácticas se han reportado después con una ingesta terapéutica de AINEs, y puede ocurrir después de una sobredosis.

Tratamiento general de la sobredosis:
En casos de sobredosis con AINEs, los pacientes deberán ser tratados mediante cuidados sintomáticos y de sostén. No existe antídoto específico. Se puede indicar emésis y/o carbón activado (60 a 100 g en pacientes adultos, 1 a 2 g/Kg en pacientes pediátricos) y/o catarsis osmótica dentro de las 4 horas de ingestión con síntomas o después de una sobredosis importante. La diuresis forzada, la alcalinización de la orina, la hemodiálisis o la hemoperfusión pueden no resultar de utilidad debido al alto grado de unión a proteínas.

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

HEMOVAL

Suplemento de hierro



Descripcion:

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

Composición:

Cada comprimido masticable contiene:
Hierro (como complejo de Hierro III hidróxido polimaltosa) 100 mg
Excipientes c.s.

Cada mL de solución para gotas contiene:
Hierro (como complejo de hierro III hidróxido polimaltosa) 50 mg
Excipiente c.s.

Presentaciones:

Comprimidos masticables: Envase con 40 comprimidos
Gotas: Envase con frasco de 30 mL

Propiedades Farmacológicas:

Hierro polimaltosado es un compuesto con alta biodisponibilidad después de su administración oral, especialmente en personas con déficit de hierro.
Diversos trabajos en hombres, mujeres y niños han demostrado su efectividad en el tratamiento del déficit de hierro y de la anemia.
El hierro polimaltosado es una macro molécula en la cual el hierro forma un complejo con grupos polisacáridos. Es altamente soluble en agua en un amplio rango de pH.

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

Debido a sus propiedades, y a diferencia de las sales ferrosas, el Hierro polimaltosado es mejor administrarlo con comidas y probablemente en una dosis más alta que la que se utiliza en las habituales sales de Hierro.
Hierro polimaltosado no interactúa significativamente con las comidas o con otras drogas, con excepción el ácido ascórbico el cual muestra la tendencia a incrementar la absorción de Hierro.

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

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

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

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

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

Indicaciones:

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

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

Posología y Administración:

Via Oral
Dosis : Según prescripción médica

Comprimidos masticables
Tratamiento:
A partir de los 13 años y adultos
1 a 3 comprimidos masticables al día.

Mujeres embarazadas y madres que amamantan
Debe evaluarse individualmente la dosis a administrar.

Prevención:
A partir de los 13 años, adultos
1/2 a 1 comprimido masticable al día.

Mujeres embarazadas:
Desde la 13° semana 60 – 90 mg de Hierro elemental.

Se recomienda ingerir con o después de los alimentos.

Gotas
Se recomienda ingerir con o después de los alimentos.
Las dosis diarias recomendadas pueden ser divididas de 1 a 3 tomas.
Las dosis diarias recomendadas de hierro en caso de:

Tratamiento
Niños hasta 1 año 25 - 50 mg, equivalente: 10 a 20 gotas
Niños de 1 a 12 años 50 – 100 mg, equivalente: 20 a 40 gotas
Mujeres embarazadas Debe evaluarse individualmente la dosis a administrar.

Prevención
Niños hasta 1 año 15 - 25 mg, equivalente: 6 a 10 gotas
Niños de 1 a 12 años 25 – 50 mg, equivalente: 10 a 20 gotas
A partir de los 13 años adultos 50 – 100 mg, equivalente: 20 a 40 gotas
Mujeres embarazadas 60-90 mg, equivalente a 24 a 36 gotas

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

Contraindicaciones:

Antecedentes de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación.
Comprimidos: Este producto contiene aspartamo, no administrar a personas que padecen fenilcetonuria.

Reacciones Adversas:

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

Precauciones y Advertencias:

No usar suplementos de Hierro en casos de anemia hemolítica, a menos que también exista un déficit de Hierro.
Se recomienda controles periódicos de los niveles sanguíneos para evaluar la frecuencia y continuación de la terapia.

Sobredosificación:

En caso de producirse se deben tomar las medidas estándar de soporte.
La intoxicación por Hierro puede manifestarse con ardor en el esófago y estómago, náuseas, vómitos, diarrea, constipación; en una intoxicación más severa pueden aparecer trastornos a nivel de Sistema Nervioso Central, acidosis metabólica, disfunción hepática y renal.

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

Almacenaje:

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

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

KEVAL

Antimigrañoso



Bibliografia:

Folleto producto Eletriptán Bluefish 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: Febrero 2022.

Descripcion:

KEVAL contiene Eletriptán, un agonista selectivo de los receptores 5-HT1B vascular y 5-HT1D neuronal, con acción anti-migrañoso.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Eletriptán (como bromhidrato) 40 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 2 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Agonistas selectivos del receptor de serotonina (5HT1). Código ATC: NO2CC06.

Mecanismo de acción:
Eletriptán es un agonista selectivo de los receptores 5-HT1B vascular y 5-HT1D neuronal. Eletriptán. Además, tiene una elevada afinidad por el receptor 5-HT1F, que puede contribuir a su mecanismo de acción antimigrañoso. Eletriptán tiene una escasa afinidad por los receptores humanos recombinantes 5- HT1A, 5-HT2B, 5-HT1E y 5-HT7.

Eficacia clínica y seguridad:
Según referencia bibliográfica, la eficacia y la seguridad de Eletriptán en el tratamiento agudo de la migraña se han evaluado en 10 ensayos clínicos controlados con placebo en los que participaron más de 6.000 pacientes (todos los grupos de tratamiento) a dosis de 20 a 80 mg. El alivio de la cefalea apareció a los 30 minutos tras la administración oral. Las tasas de respuesta (p. ej. reducción de la cefalea moderada o grave a ausencia de cefalea o a cefalea leve) 2 horas después de la dosis fueron del 59-77% para la dosis de 80 mg, 54-65% para la dosis de 40 mg, 47-54% para la dosis de 20 mg y 19-40% para placebo.
Según referencia bibliográfica, la recomendación de aumentar gradualmente la dosis hasta 80 mg procede de los estudios abiertos a largo plazo y de los estudios doble ciego a corto plazo, en los que sólo se observó una tendencia hacia una significación estadística.

Eletriptán es eficaz en la migraña asociada a la menstruación. Eletriptán, administrado durante la fase de aura, no ha demostrado prevenir la cefalea migrañosa y, por lo tanto, Eletriptán sólo debe ser administrado durante la fase de cefalea de la migraña.
Según producto referente, en un estudio farmacocinético no controlado con placebo en pacientes con daño renal, se registraron mayores aumentos de la presión arterial tras una dosis de 80 mg de Eletriptán que en voluntarios sanos. Este hecho no se puede explicar por ningún cambio farmacocinético y por eso puede representar una respuesta farmacodinámica específica a Eletriptán en pacientes con daño renal.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Eletriptán se absorbe bien y de forma rápida en el tracto gastrointestinal (al menos el 81%) tras la administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta en hombres y mujeres es aproximadamente del 50%. La mediana de la Tmax es de 1,5 horas tras la administración oral. Se demostró una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis clínica (20-80 mg).
El AUC y la Cmax de Eletriptán aumentaron aproximadamente un 20-30% tras su administración oral junto con una comida rica en grasas. Tras la administración oral durante un ataque de migraña, hubo una reducción de aproximadamente un 30% en el AUC y la Tmax se incrementó hasta 2,8 horas.
Según referencia bibliográfica, tras la administración de dosis repetidas (20 mg tres veces al día) durante 5-7 días, la farmacocinética de Eletriptán permaneció lineal y la acumulación era predecible. Con la administración múltiple de dosis superiores (40 mg tres veces al día y 80 mg dos veces al día), la acumulación de Eletriptán a lo largo de 7 días fue superior a lo esperado (aproximadamente un 40%).

Distribución:
El volumen de distribución de Eletriptán tras la administración IV es de 138 litros, y presenta una unión a proteínas de aproximadamente un 85%.

Biotransformación:
Estudios in vitro indican que Eletriptán se metaboliza principalmente por la enzima CYP3A4 del citocromo hepático P-450. Este hallazgo está basado en el incremento de las concentraciones plasmáticas de Eletriptán tras su administración junto con eritromicina y ketoconazol, conocidos inhibidores potentes y selectivos de CYP3A4. Los estudios in vitro también indican una pequeña implicación de CYP2D6, aunque los estudios clínicos no indican evidencia alguna de polimorfismo con esta enzima.
Se han identificado dos metabolitos circulantes principales, que contribuyen significativamente a la radioactividad plasmática tras la administración de Eletriptán marcado con C14. El metabolito formado por N-oxidación y otro N-desmetilación, solo el N-desmetilación ha demostrado tener una actividad similar a Eletriptán en modelos animales in vitro, alcanzando concentraciones plasmáticas entre un 10-20% de Eletriptán. También se han observado metabolitos hidroxilados en orina y heces, pero no se han logrado identificar formalmente.

Eliminación:
La media del aclaramiento plasmático total de Eletriptán tras su administración IV es de 36 l/h dando lugar a una semivida plasmática de 4 horas aproximadamente. La media del aclaramiento renal tras su administración oral es de 3,9 l/h aproximadamente. El aclaramiento no renal constituye aproximadamente un 90% del aclaramiento total, indicando que eletriptán se elimina principalmente por vía metabólica.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes
Género:
Según referencia bibliográfica, un metaanálisis de los estudios de farmacología clínica y los datos de un análisis farmacocinético de la población incluida en los ensayos clínicos, indican que el sexo no tiene una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de Eletriptán.

Pacientes de avanzada edad (mayores de 65 años):
Según referencia bibliográfica, aunque sin significación estadística, existe una pequeña reducción (16%) en el aclaramiento asociada con un incremento estadísticamente significativo de la semivida (de 4,4 horas a 5,7 horas aproximadamente) entre los ancianos (65-93 años) y los adultos más jóvenes.

Adolescentes (12-17 años):
Según referencia bibliográfica, la farmacocinética de Eletriptán (40 mg y 80 mg) en pacientes adolescentes con migraña tratados entre ataques, fueron similares a los observados en adultos sanos.

Niños (6-11 años):
El aclaramiento de Eletriptán en niños es igual al de adolescentes. No obstante, el volumen de distribución es inferior en niños, dando lugar a niveles plasmáticos más altos de lo que cabría esperar tras la administración de la misma dosis en adultos.

Deterioro en la función hepática:
Según producto referente, en sujetos con daño hepático (Child-Pugh A y B) se demostró un incremento estadísticamente significativo tanto en el AUC (34%) como en la semivida. Hubo un pequeño incremento en la Cmax (18%). Este pequeño cambio en la exposición no se considera clínicamente relevante.

Deterioro en la función renal:
Según referencia bibliográfica, los sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 61-89 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 31-60 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) no presentaron ninguna alteración estadísticamente significativa en la farmacocinética de Eletriptán ni en su unión a proteínas plasmáticas. En este grupo se observaron elevaciones de la presión arterial.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD:
Los datos preclínicos según producto referente no revelaron ningún riesgo especial para el hombre según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad en la reproducción.

Indicaciones:

KEVAL® está indicado para el tratamiento agudo de la fase de cefalea de los ataques de migraña, con o sin aura, para adultos.

Posología y Administración:

Uso oral
Dosis: según prescripción médica.

Posología:
Los comprimidos de KEVAL® deben administrarse tan pronto como sea posible tras el inicio de la cefalea migrañosa, aunque también son eficaces si se toman con posterioridad durante el ataque de migraña.
KEVAL®, administrado durante la fase de aura, no ha demostrado que prevenga la cefalea migrañosa y, por tanto, KEVAL® sólo debe administrarse durante la fase de cefalea de la migraña.
Los comprimidos de KEVAL® no deben utilizarse de manera preventiva.

Dosis Usual:
Adultos (18-65 años): La dosis inicial recomendada es de 40 mg.
Si la cefalea migrañosa vuelve a aparecer en las 24 horas siguientes a una respuesta inicial, una segunda dosis de KEVAL® igual a la anterior se ha mostrado eficaz para tratar la recurrencia.
Si un paciente no obtiene respuesta a su cefalea en 2 horas con la primera dosis de KEVAL®, no debería tomar una segunda dosis para el mismo ataque, ya que no se ha establecido adecuadamente la eficacia con la segunda dosis. Los ensayos clínicos realizados muestran que los pacientes que no responden al tratamiento de un ataque pueden aún responder al tratamiento de un ataque posterior.
Los pacientes que no obtengan una eficacia satisfactoria con 40 mg (p. ej., con buena tolerabilidad, pero sin respuesta al tratamiento en 2 ataques de 3), podrán ser tratados eficazmente con 80 mg (2 x 40 mg) en ataques de migraña posteriores. No se debe administrar una segunda dosis de 80 mg en las siguientes 24 horas.
La dosis máxima diaria no deberá ser superior a 80 mg.

Población pediátrica
Adolescentes (12-17 años):
No se ha establecido la eficacia de KEVAL® en adolescentes de 12 a 17 años. De los datos actualmente disponibles no se puede hacer una recomendación posológica.
Niños (6-11 años):

No se ha establecido la seguridad y eficacia de KEVAL® en niños de 6 a 11 años. De los datos actualmente disponibles no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada:
La eficacia y seguridad de Eletriptán en pacientes mayores de 65 años no ha sido evaluada sistemáticamente dado el escaso número de estos pacientes incluidos en los ensayos clínicos.
Por tanto, no se recomienda el uso de KEVAL® en ancianos.

Pacientes con daño hepático:
No se requieren ajustes de dosis en pacientes con daño hepático leve o moderado. Puesto que Eletriptán no se ha estudiado en pacientes con daño hepático grave, está contraindicado en estos pacientes.

Pacientes con daño renal:
Puesto que los efectos de KEVAL® sobre la presión arterial se incrementan en caso de daño renal, se recomienda una dosis inicial de 20 mg (medio comprimido de KEVAL® 40 mg) en pacientes con daño renal leve o moderado. La dosis máxima diaria no debe exceder los 40 mg (un comprimido de KEVAL® 40 mg). KEVAL® está contraindicado en pacientes con daño renal grave.

Forma de administración:
Los comprimidos se ingieren con un poco de agua.

Contraindicaciones:

KEVAL® está contraindicado en pacientes con:

• Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes incluidos en la composición.
• Daño hepático o renal grave.
• Hipertensión grave o moderadamente grave, o hipertensión leve no tratada.
• Enfermedad coronaria confirmada, incluyendo cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto de miocardio previo o isquemia silente confirmada), síntomas objetivos o subjetivos de cardiopatía isquémica o angina de Prinzmetal, vasoespasmo de las arterias coronarias.
• Arritmias significativas o insuficiencia cardiaca.
• Enfermedad vascular periférica.
• Antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT).
• Administración de ergotamina o derivados de la ergotamina (incluyendo metisergida) en las 24 horas previas o posteriores al tratamiento con KEVAL®.
• Administración simultánea de KEVAL® otros agonistas del receptor 5-HT1.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Según referencia bibliográfica, Eletriptán se ha administrado en ensayos clínicos a más de 5.000 sujetos, que tomaron una o dos dosis de Eletriptán 20, 40 u 80 mg. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron astenia, somnolencia, náuseas y mareo. En los ensayos clínicos aleatorizados en los que se utilizaron dosis de 20, 40 y 80 mg, se ha mostrado una tendencia dosis-dependiente de la incidencia de acontecimientos adversos.

Lista tabulada de las reacciones adversas:
Según referencia bibliográfica, en pacientes que fueron tratados con dosis terapéuticas en ensayos clínicos, se notificaron las siguientes reacciones adversas (con una incidencia ≥1% y superior a placebo). Los acontecimientos se categorizan según la frecuencia como frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100) o raras (≥1/10.000, <1/1.000).

Clasificación Órgano Sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Faringitis y rinitis		Infección del tracto respiratorio

Clasificación Órgano Sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	
Trastornos psiquiátricos		Pensamiento anormal, agitación, confusión, despersonalización, euforia, depresión e insomnio.	Labilidad emocional
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, dolor de cabeza, mareo, hormigueo o sensación anormal, hipertonía, hipoestesia y miastenia.	Temblor, hiperestesia, ataxia, hipocinesia, alteraciones del habla, estupor y perversión del gusto.	
Trastornos oculares		Visión anormal, dolor ocular, fotofobia y trastorno de la lagrimación.	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Dolor de oído, acúfenos	
Trastornos cardiacos	Palpitaciones y taquicardia		Bradicardia, Isquemia o infarto del miocardio, arterioespasmo coronario.
Trastornos vasculares	Rubefacción	Trastorno vascular periférico.	Shock
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Sensación de opresión en la garganta	Disnea, trastorno respiratorio y bostezos	Asma y alteración de la voz
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, boca seca y dispepsia.	Diarrea y glossitis	Estreñimiento, esofagitis, edema de la lengua y eructos.
Trastornos hepatobiliares			Hiperbilirrubinemia e incremento de AST
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sudoración	Erupción y prurito	Trastornos de la piel y urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, mialgia	Artralgia, artrosis y dolor óseo.	Artritis, miopatía y sacudidas musculares.
Trastornos renales y urinarios		Frecuencia urinaria aumentada, alteración del tracto urinario y poliuria.	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Dolor de mama y menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor, astenia, síntomas torácicos (dolor, sensación de opresión, presión), escalofríos y dolor	Malestar general, edema de cara, sed, edema y edema periférico	

Según referencia bibliográfica, los acontecimientos adversos frecuentes observados con eletriptán son los típicos acontecimientos adversos notificados con los agonistas del receptor 5-HT1, como clase.

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas:
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas, algunas de las cuales pueden ser graves,

incluyendo angioedema.
- Trastornos del sistema nervioso: síndrome serotoninérgico, casos raros de síncope, accidente cerebrovascular.
- Trastornos vasculares: hipertensión.
- Trastornos cardiacos: isquemia o infarto de miocardio, arteriospasmo coronario.
- Trastornos gastrointestinales: al igual que ocurre con otros agonistas 5HT 1B/1D, se han notificado casos raros de colitis isquémica, vómitos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Precauciones y Advertencias:

KEVAL® debe ser utilizado solamente cuando se haya establecido un diagnóstico claro de migraña. No utilizar en el tratamiento de la migraña hemipléjica, oftalmopléjica o basilar.
No debe ser administrado para el tratamiento de las cefaleas “atípicas”, tales como cefaleas que pueden estar relacionadas con una patología posiblemente grave (ictus, rotura de aneurisma) en los que la vasoconstricción cerebrovascular puede ser perjudicial.
KEVAL® puede asociarse a síntomas transitorios incluyendo dolor y opresión torácicos que pueden ser intensos y extenderse a la garganta. Si tales síntomas se consideraran indicativos de cardiopatía isquémica, no debe administrarse ninguna dosis adicional y se debe realizar una evaluación adecuada.
KEVAL® no debe utilizarse junto con inhibidores potentes de CYP3A4, p. ej. ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir).
Los agonistas del receptor 5-HT1 se han asociado con vasoespasmo coronario. Se han comunicado casos raros de isquemia o infarto miocárdico con agonistas del receptor 5-HT1.
Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante la utilización simultánea de triptanes con preparados medicinales que contengan la hierba de San Juan (Hypericum perforatum).

Pacientes con insuficiencia cardiaca:
KEVAL® no debe administrarse sin una evaluación previa en pacientes con una posible enfermedad cardiaca no diagnosticada ni en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria (EC) (p.ej. pacientes con hipertensión, diabéticos, fumadores o sometidos a un tratamiento de sustitución de la nicotina, varones mayores de 40 años, mujeres postmenopáusicas y pacientes con antecedentes familiares importantes de EC). Puede que los exámenes cardiacos no identifiquen a todos los pacientes que padecen una enfermedad cardiaca y, en casos muy raros, han aparecido alteraciones cardiacas graves en pacientes sin enfermedad cardiovascular subyacente cuando se han administrado agonistas 5-HT1.

Según referencia bibliográfica dentro del intervalo de dosis clínicas, se han observado incrementos ligeros y transitorios de la presión arterial con dosis de eletriptán de 60 mg o superiores. Sin embargo, en el programa de ensayos clínicos, estos incrementos no se asociaron con secuelas clínicas. El efecto fue mucho más pronunciado en sujetos con daño renal y en pacientes con edad avanzada. En pacientes con daño renal, el intervalo de las medias de los incrementos máximos de la presión arterial sistólica fue de 14-17 mmHg (normal 3 mmHg) y para la presión arterial diastólica fue de 14-21 mmHg (normal 4 mmHg). En pacientes con edad avanzada, el incremento máximo medio de la presión arterial sistólica fue de 23 mmHg comparado con 13 mmHg en adultos jóvenes (placebo 8 mmHg). También se han recibido notificaciones post-comercialización de aumentos en la presión arterial en pacientes que estaban tomando dosis de 20 y de 40 mg de eletriptán, en pacientes que no sufrían daño renal y que no eran de edad avanzada.

Cefalea por sobremedicación:
El uso prolongado de cualquier analgésico para el tratamiento de la cefalea puede agravarlas. Si sospecha o experimenta esta situación se debe buscar ayuda médica y discontinuar el tratamiento. El diagnóstico de la cefalea por sobremedicación puede sospecharse en pacientes que sufren cefaleas frecuentes o diarias a pesar del (o debidas al) uso habitual de medicamentos antimigrañosos.

Síndrome serotoninérgico:
Según referencias bibliográficas, se han notificado casos de síndrome serotoninérgico (incluyendo alteraciones del estado mental, inestabilidad autónoma y anomalías neuromusculares) tras la administración concomitante de triptanes con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores de la recaptación de

serotonina y noradrenalina (IRSNs). Estas reacciones pueden ser graves. Si el tratamiento concomitante de eletriptán y un ISRS o IRSN está justificado clínicamente, se aconseja una monitorización cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento, al incrementar la dosis, o si se añade algún otro medicamento serotoninérgico.

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

KEVAL® contiene colorante rojo FD&C N°40:
Este medicamento contiene colorante rojo FD&C N°40, puede provocar reacciones de tipo alérgico.

KEVAL® contiene Sodio:
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
La influencia de KEVAL® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.
La migraña o el tratamiento con KEVAL® pueden producir somnolencia o mareo en algunos pacientes. Debe advertirse a los pacientes que evalúen su capacidad para realizar tareas complejas, como conducir, durante los ataques de migraña y tras la administración de KEVAL®.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. No se dispone de datos clínicos sobre exposición a Eletriptán en el embarazo. Según referencia bibliográfica, los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos relativos al embarazo, desarrollo embrió/fetal, parto o desarrollo postnatal. Eletriptán debería utilizarse en el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Lactancia: Eletriptán se excreta en la leche materna. Según referencia bibliográfica, en un estudio de 8 mujeres que recibieron una dosis única de 80 mg, la cantidad total media de Eletriptán en la leche materna de este grupo a lo largo de 24 horas fue del 0,02% de la dosis. Sin embargo, debe tenerse precaución cuando se considere la administración de Eletriptán a mujeres en periodo de lactancia. La exposición del niño puede minimizarse evitando la lactancia durante las 24 horas posteriores al tratamiento.

Interacciones:

Efecto de otros medicamentos sobre Eletriptán:
Según referencias bibliográficas, en los ensayos clínicos pivotales de eletriptán no se han notificado evidencias de interacciones con beta- bloqueantes, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y flunarizina, pero no se dispone de datos de estudios clínicos formales de interacción con estos medicamentos (a excepción de propranolol, véase a continuación).
El análisis farmacocinético de la población incluida en los ensayos clínicos del producto referente ha sugerido que es improbable que los siguientes medicamentos (betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, terapia hormonal sustitutiva a base de estrógenos, anticonceptivos orales que contengan estrógenos, y bloqueantes de los canales de calcio) tengan algún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas de eletriptán.
Eletriptán no es un sustrato de la MAO. Por consiguiente, no es de esperar que exista una interacción entre eletriptán y los inhibidores de la MAO.
Según referencia bibliográfica, en estudios clínicos con propranolol (160 mg), verapamilo (480 mg) y fluconazol (100 mg) la Cmax de eletriptán se incrementó 1,1 veces, 2,2 veces y 1,4 veces respectivamente. El aumento del AUC de eletriptán fue de 1,3 veces, 2,7 veces y 2,0 veces respectivamente. Estos efectos no se consideran clínicamente significativos puesto que no hubo aumentos asociados de la presión arterial ni de los acontecimientos adversos en comparación con la administración de eletriptán sólo.
En estudios clínicos del producto referente con eritromicina (1000 mg) y ketoconazol (400 mg), inhibidores específicos y potentes de CYP3A4, se observaron aumentos significativos en la Cmax (2 y 2,7 veces) y en el

AUC (3,6 y 5,9 veces) de eletriptán, respectivamente. Este aumento de la exposición se asoció con un incremento en la t1/2 de eletriptán desde 4,6 a 7,1 horas para eritromicina y de 4,8 a 8,3 horas para ketoconazol. Por tanto, Eletriptán no debe utilizarse junto con inhibidores potentes de CYP3A4, p.ej. ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir).
Según referencia bibliográfica, en ensayos clínicos con cafeína/ergotamina oral administradas 1 y 2 horas después de Eletriptán, se observaron pequeños, aunque aditivos, incrementos en la presión arterial, que son predecibles teniendo en cuenta la farmacología de ambos medicamentos. Por consiguiente, se recomienda que los fármacos que contengan tanto ergotamina como derivados ergóticos (p. ej. dihidroergotamina) no se administren en las 24 horas siguientes a la administración de Eletriptán. Asimismo, deben transcurrir al menos 24 horas desde la administración de un medicamento que contenga ergotamina antes de la administración de Eletriptán.

Efecto de Eletriptán sobre otros medicamentos:
Según referencia bibliográfica, no existe evidencia in vitro o in vivo de que las dosis clínicas (y sus concentraciones asociadas) de Eletriptán sean inhibidoras o inductoras de las enzimas del citocromo P450 incluyendo las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP3A4, por lo que se considera improbable que Eletriptán cause interacciones farmacológicas de importancia clínica mediadas por estas enzimas.

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs)/ Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs) y Síndrome Serotoninérgico.
Según referencia bibliográfica, se han notificado casos de pacientes con síntomas compatibles con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autónoma y anomalías neuromusculares) tras la administración de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs) o Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs) y triptanes.

Sobredosificación:

Según referencia bibliográfica, algunos pacientes han recibido dosis únicas de 120 mg sin efectos adversos significativos. Sin embargo, teniendo en cuenta la farmacología de este grupo terapéutico, podría aparecer hipertensión u otros síntomas cardiovasculares más graves tras una sobredosis.
En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de apoyo estándar requeridas. La semivida de eliminación de KEVAL® es de aproximadamente 4 horas, y, por tanto, la monitorización de los pacientes y la administración de un tratamiento de apoyo general después de una sobredosis con KEVAL® debe continuar durante al menos 20 horas o mientras persistan los signos y síntomas.
Se desconoce el efecto que tienen la hemodiálisis o la diálisis peritoneal sobre las concentraciones séricas de Eletriptán.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, a no más de 30ºC, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

KI-CAB

Bloqueador de ácido competitivo de potasio



Descripcion:

KI-CAB contiene tegoprazan, un inhibidor de la bomba de protones.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Tegoprazán 50,0 mg.
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

A. Acción farmacológica:
Este fármaco es un bloqueador de ácido competitivo con potasio (P-CAB) que une competitivamente los iones de potasio a la bomba de protones (H+/K+-ATPasa) presente en las células parietales gástricas e inhibe reversiblemente la secreción de ácido en el estómago. Este fármaco se une de manera dependiente de la concentración, inhibe la secreción de ácido gástrico y tiene reversibilidad. Este fármaco inhibe directamente la bomba de protones sin experimentar actividad inducida por ácido.

B. Información farmacocinética:
1) Absorción: Cuando se administró una sola vía oral de 50 a 400 mg de tegoprazan a adultos sanos, el tiempo para alcanzar la concentración máxima en sangre (Tmax) fue similar en el rango de 0,5 a 1 hora. Después de una sola administración, la concentración plasmática máxima media (Cmáx) y el grado de exposición medio (AUC) de este medicamento tendieron a aumentar en proporción a la dosis dentro del rango de dosis. Después de la administración repetida durante 7 días, la concentración sanguínea máxima promedio de cada grupo de dosis fue similar o disminuyó en comparación con la administración única. Como resultado de la evaluación del efecto dietético sobre la biodisponibilidad después de la administración oral de Tegoprazan 200mg a adultos sanos con el estómago vacío y después de las comidas, se observó un retraso en la Tmax y una tendencia a disminuir la Cmax después de comer, pero el AUClast y los criterios de valoración farmacodinámicos (dentro de estómago el tiempo de retención de pH por encima de 4) no hubo una diferencia significativa.

2) Distribución: La proporción de fármaco que no se une a proteínas in vitro en el tiempo de retención de pH por encima de 4 fue de 8,7 ~ 9,0% en humanos en el rango de concentración de 1 ~ 10 µM.

3) Metabolismo y excreción: Este fármaco fue metabolizado principalmente por CYP3A4, y se confirmó que el metabolito principal es el metabolito M1 (desalquilado). Tras la administración intravenosa de este fármaco a ratas y perros, la cantidad de excreción corporal inalterada en la orina fue inferior al 1%. Tras la administración oral de la etiqueta 14C del fármaco en ratas, la tasa de recuperación de excretas a las 168 horas fue del 93% y 97% en hembras y machos, respectivamente, 22-24% y 65-69% en orina y heces, respectivamente. La intubación biliar fue se excreta en 41,4%, 25,7% y 28,4% en bilis, orina y heces, respectivamente, y la tasa de

recuperación total fue del 97,7% cuando se administró por vía oral a ratas intubadas biliares. Menos del 1% del tegoprazán sin cambios se encontró en los ácidos biliares y la orina, el 15% en las heces. El 6% del metabolito M1 se encontró en las heces. Cuando este fármaco se administró por vía oral a machos adultos sanos, la vida del organismo inalterado y del metabolito M1 fue de 4,1 horas y 22,8 horas, respectivamente. La tasa de excreción de orina es de aproximadamente el 4,1% y la tasa de pérdida es de aproximadamente fue de 1,1L/hr y la tasa de excreción urinaria del metabolito principal M1 fue de aproximadamente 2,3%, y la tasa de desaparición fue de 0,5L/hr.

4) Interacciones farmacológicas:
(1) Medicamentos que pueden afectar la concentración plasmática de este medicamento.
- Este fármaco es metabolizado por CYP3A4 en el hígado. En un estudio in vitro, el ketoconazol, inhibidor de CYP3A4, inhibió significativamente el metabolismo de este fármaco, pero los inhibidores de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 no redujeron significativamente el metabolismo de este fármaco. La coadministración de este medicamento e inhibidores de CYP3A4 puede aumentar la exposición a este medicamento.
- Este fármaco es un sustrato de P-gp, y el verapamilo, un inhibidor de P-gp, redujo su proporción de reflujo en estudios in vitro. La coadministración de este medicamento con un inhibidor de la P-gp puede aumentar la absorción de este medicamento a través del tracto gastrointestinal, lo que aumenta la exposición.
- Como resultado de la coadministración de este medicamento y claritromicina (un sustrato e inhibidor de CYP3A4 y P-gp) a adultos sanos, Css,max y AUC de este medicamento aumentaron en 1,65 y 2,5 veces, respectivamente. Por otro lado, la claritromicina solo aumentó ligeramente el AUC en 1,25 veces, y no hubo un aumento significativo en Css,max, y no se observaron reacciones adversas clínicamente significativas ni reacciones adversas a los medicamentos.
- Como resultado de la coadministración de este fármaco con metronidazol, tetraciclina y bismuto en adultos sanos, el AUC0-12 de tegoprazan se redujo 0,78 veces y el Css,max 0,75 veces en comparación con la administración de tegoprazan solo, y aunque el AUC0-12 de M1 metabólico tegoprazan disminuyó 0,77 veces y Css,max 0,84 veces, no se observaron reacciones adversas clínicamente significativas ni reacciones adversas al medicamento.

(2) Fármacos cuya concentración plasmática puede verse alterada por este fármaco
- Este fármaco mostró efectos inhibidores competitivos contra CYP2C8 y CYP3A4 in vitro, pero sus valores de IC50 fueron aproximadamente 25 veces más altos que la concentración plasmática máxima en la dosis clínica.
- Este fármaco muestra una diferencia en el grado de inhibición según el tipo de sustrato de OATP1B1 in vitro. Considerando la concentración plasmática más alta en la dosis clínica, es posible aumentar ligeramente la concentración en sangre de algunos fármacos sustrato de OATP1B1.
- Como resultado de la coadministración de este fármaco con metronidazol, tetraciclina y bismuto en adultos sanos, no se afectó nada en la farmacodinamia de metronidazol en comparación con la administración de la coadministración de este fármaco con metronidazol, tetraciclina y bismuto. La AUC0-6 de tetraciclina se redujo 0,62 veces y el Css,max 0,64 veces en comparación, y aunque el AUC0-6 de bismuto aumentó 1,55 veces y Css,max 1,38 veces, no se observaron reacciones adversas clínicamente significativas ni reacciones adversas al medicamento.

C. Información de ensayos clínicos:
Mayores antecedentes en el **PDF** adjunto.

D. Información sobre pruebas de toxicología:
1) Genotoxicidad: Este fármaco dio negativo en una prueba de mutación inversa con Salmonella y Escherichia coli. La prueba de anomalías cromosómicas in vitro utilizando la línea celular CHL fue positiva, pero la prueba de micronúcleos in vivo utilizando células de médula ósea de rata no indujo micronúcleos, por lo que fue negativa.

2) Carcinogenicidad: Como resultado de una prueba de carcinogenicidad de 2 años en ratas, este fármaco se administró en el estómago en machos 15 mg/kg/día (aproximadamente 4,8 veces de la dosis clínica AUC) y 6mg/kg/día en hembras (aproximadamente 6,8 veces de la dosis clínica AUC) se observaron tumores neuroendocrinos.

3) Toxicidad para la reproducción y el desarrollo: Como resultado de las pruebas de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, no se observó ningún efecto sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano hasta una dosis alta de 500mg/kg/día. Como resultado de la prueba de desarrollo embriofetal, el exceso de costillas cortas del cuello aumentó en 100 ratas y fetos a los que se les administró 500mg/kg/día. Se determinó que la cantidad de no toxicidad (NOAEL) para la madre de la rata era 500mg/kg/día, 369 veces la dosis clínica AUC y 20mg/kg/día para el feto y 15,6 veces la dosis clínica AUC.

La dosis máxima (10mg/kg/día) de conejos presentó síntomas de aborto espontáneo y pérdida de peso, pero no tuvo efecto sobre el desarrollo fetal. Se confirmó que la dosis AUC se duplicó, la cantidad no tóxica (NOAEL) para el embrión y el feto fue de 10mg/kg/día y 4,8 veces el AUC de la dosis clínica.
Como resultado de las pruebas de evaluación de la función materna y prenatal en ratas, se confirmó que el tegoprazán y el metabolito M1 se transfirieron a la leche materna. Se determinó que la cantidad de no toxicidad (NOAEL) era de 20mg/kg/día y se confirmó que era 8 veces la dosis clínica AUC.

Indicaciones:

KI-CAB está indicado en:
- Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) erosiva
- Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) no erosiva
- Tratamiento de úlcera gástrica
- Terapia antibiótica combinada para la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera péptica y/o enfermedad gástrica atrófica crónica.

Posología y Administración:

Este medicamento se administra a adultos de la siguiente manera:
1. Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) erosiva:
Administrar una dosis de 50 mg de KI-CAB comprimidos recubiertos por vía oral una vez al día, durante 4 semanas. Para pacientes con esofagitis no tratada o si los síntomas persisten, administrar durante 4 semanas más.
2. Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) no erosiva:
Administrar una dosis de 50 mg de KI-CAB comprimidos recubiertos por vía oral una vez al día, durante 4 semanas.
3. Tratamiento de la úlcera gástrica:
Administrar una dosis de 50 mg de KI-CAB comprimidos recubiertos por vía oral una vez al día, durante 8 semanas.
4. Combinación de antibióticos para la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera péptica y / o gastritis atrófica crónica: Los pacientes infectados por Helicobacter pylori deben ser tratados con terapia de desinfección. Se administran 50 mg de este fármaco, 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina por vía oral 2 veces al día durante 7 días.

Este medicamento se puede administrar con o sin comidas.

Administración en niños:
No se ha establecido la seguridad y eficacia clínicas de este medicamento en niños y adolescentes.

Administración en ancianos:
En general, en los ancianos, las funciones fisiológicas como la función hepática o la función renal disminuyen, por lo que debe administrarse con cuidado.

Administración a pacientes con insuficiencia renal:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal.

Administración a pacientes con insuficiencia hepática:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática.

Contraindicaciones:

No administrar a los siguientes pacientes:
1) Pacientes con reacción de hipersensibilidad y antecedentes de este fármaco, sus componentes o benzimidazoles
2) Pacientes que toman un medicamento que contenga atazanavir, nelfinavir o rilpivirina

3) Mujeres embarazadas y lactantes

Reacciones Adversas:

1) Se realizaron un total de 5 ensayos clínicos en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva, enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva y úlcera gástrica. De los sujetos que participaron en el ensayo clínico, 360 recibieron 50 mg de este medicamento. Las reacciones adversas y las reacciones adversas a los medicamentos (marcadas con *) notificadas en los ensayos clínicos son las siguientes.
Las reacciones adversas (más del 1%) notificadas comúnmente en este grupo de administración de fármacos se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas más del 1% en ensayos clínicos (%).

Sistema de órganos	Reacciones adversas
Sistema gastrointestinal	Náusea Diarrea Mala digestión
Infección e Infecciones parasitarias	Nasofaringitis Infección por virus del tracto respiratorio superior
Enfermedad sistémica y sitio de administración anormal	Malestar torácico

Otras reacciones adversas informadas en ensayos clínicos con una incidencia de menos del 1% después de la administración de 50 mg de este medicamento son las siguientes.

- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal (superior)*, malestar abdominal*, estreñimiento*, dolor abdominal*, distensión abdominal*, vómitos, eructos, dolor abdominal (inferior), úlcera gástrica*, sangrado rectal*, duodenitis erosiva*, flatulencia*, pólipos gastrointestinales*, enfermedad por reflujo gastroesofágico*, metaplasia epitelial intestinal, hematemesis, hemorroides, heces negras*
- Infección e infecciones parasitarias: foliculitis*, nasofaringitis*, gastroenteritis bacterial, tuberculosis latente
- Medidas de laboratorio clínico: aumento de ALT *, aumento de AST *, aumento de GGT*, aumento de bilirrubina, aumento de CPK*, sangre en orina*, glóbulos rojos positivos en orina*, aumento de gastrina en sangre*, aumento de triglicéridos en sangre*
- Enfermedad sistémica y lugar de administración anormal: fatiga*
- Lesiones, intoxicaciones y complicaciones progresivas: esguince de ligamentos, conmoción cerebral, excoriación, fractura de pie, lesión articular, distensión muscular
- Enfermedades musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo: dolores musculares*, articulares, tendinitis*
- Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza*, mareos.
- Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema, dermatitis, dermatitis seborreica*
- Respiración, pecho, enfermedades mediastínicas: tos*, dolor de garganta, irritación de garganta
- Enfermedades genitales y mamarias: secreciones vaginales, prurito vulvar, calcificación mamaria*, adenomioma, quiste ovárico
- Sistema hepatobiliar: cálculo biliar, quiste hepático
- Enfermedades del sistema urinario: vejiga hiperactiva, nocturia*, quiste renal
- Tumores benignos, malignos y no especificados: adenocarcinoma gástrico, cáncer de mama, adenoma gastrointestinal*, mioma benigno uterino
- Enfermedad cardíaca: latido ventricular prematuro*
- Enfermedades de la sangre y del sistema linfático: linfadenitis*, anemia*
- Enfermedad mental: insomnio*
- Implantes dentales de cirugía y tratamiento
- Enfermedad del oído y del laberinto: dolor de oído*
- Anomalías metabólicas y nutricionales: diabetes
- Anormalidades cardiovasculares: hipertensión arterial
- Anomalías endocrinas: quiste tiroideo*

2) Se realizaron un total de 2 ensayos clínicos en pacientes con úlcera péptica positiva para *Helicobacter pylori* y gastritis atrófica crónica. De los sujetos que participaron en el ensayo clínico, 314 recibieron 50 mg de este

medicamento, 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina. Las reacciones adversas y las reacciones adversas a medicamentos notificadas en los ensayos clínicos (*) están marcadas de la siguiente manera.
Las reacciones adversas (más del 1%) notificadas comúnmente en este grupo de administración de medicamentos) se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas más del 1% en ensayos clínicos

Sistema de órganos	Reacciones adversas
Sistema gastrointestinal	Diarrea*, dolor abdominal en la parte superior*, distensión abdominal*, indigestión*, náuseas*, dolor abdominal*
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos del gusto*, dolor de cabeza*
Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria*

En los ensayos clínicos, otras reacciones adversas notificadas con una incidencia de menos del 1% después de la administración de 50 mg de este medicamento, amoxicilina 1g y claritromicina 500mg en los ensayos clínicos son las siguientes.
- Enfermedades gastrointestinales: estreñimiento*, sequedad bucal*, incomodidad abdominal*, Incontinencia anal*, duodenitis, heces con sangre, parestesia oral*, vómitos.
- Trastorno del sistema nervioso: vértigo*, migraña*, sueño*, trastornos del gusto*
- Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo: prurito*, eritema*, erupción*, erupción por medicamentos*, erupción cutánea tóxica*
- Infección e infecciones parasitarias: Nasofaringitis, cistitis, herpes zóster, foliculitis*, orzuelo, sinusitis, amigdalitis*
- Resultados de laboratorio clínico medidos: Aumento de la enzima activadora de fosfato de creatina en sangre*, aumento de la aminotransferasa del ácido aspártico, aumento de los triglicéridos en sangre, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre*
- Trastornos sistémicos y afecciones en el lugar de administración: astenia*, dolor en el pecho*
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de espalda, mialgia*, rigidez musculoesquelética*
- Sistema respiratorio, tórax, enfermedades mediastínicas: trastorno del habla, tos, dolor orofaríngeo
- Enfermedad cardíaca: palpitaciones*
- Enfermedad vascular: rubor*, enrojecimiento facial*
- Diversos trastornos oculares: coroiditis*, trastornos de la retina*
- Diversos trastornos sistémicos: insomnio*
- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): adenoma de colon
- Trastornos hepatobiliares: esteatosis hepática
- Trastornos metabólicos y nutricionales: diabetes tipo 2.

Precauciones y Advertencias:

Administrar con cuidado a los siguientes pacientes:
1) Pacientes con insuficiencia hepática: No hay experiencia en el uso de pacientes con insuficiencia hepática. En caso de alteración de pruebas de función hepática, se recomienda control y seguimiento.
2) Pacientes con insuficiencia renal (sin experiencia de uso). En caso de alteración de pruebas de función renal se recomienda control y seguimiento.
3) Ancianos

PRECAUCIONES GENERALES

1) Hay síntomas de advertencia (pérdida de peso significativa no intencionada, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis heces negras, etc.) que sugieren un tumor maligno, ya que este medicamento puede aliviar los síntomas de neoplasias malignas o retrasar el diagnóstico. Si hay una úlcera de estómago o sospechado, debe confirmarse que no es maligno y administrarse.

2) Deficiencia de cianocobalamina (vitamina B12): si se administra un inhibidor del ácido gástrico a diario durante un período prolongado (p. Ej., 3 años o más), puede producirse una malabsorción de cianocobalamina debido a

ácido hipohidroclórico o aclorhidria. En la literatura, la deficiencia de cianocobalamina rara vez se ha informado en la administración de inhibidores del ácido gástrico. Este diagnóstico debe considerarse si se observan síntomas clínicos como deficiencia de cianocobalamina.

3) En caso de tratamiento prolongado con este medicamento, los pacientes deben ser examinados periódicamente.

4) Se observaron pólipos gástricos benignos durante la administración prolongada de este fármaco y otros inhibidores de la secreción de ácido gástrico competitivos con el potasio.

5) Para las úlceras gástricas, etc., la experiencia de uso a largo plazo no es suficiente, por lo que no se utiliza como terapia de mantenimiento.

6) Fractura: varios estudios observacionales publicados han informado que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede estar asociado con un mayor riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna relacionadas con la osteoporosis. El riesgo de fractura aumentó en pacientes que recibieron dosis altas de inhibidores de la bomba de protones (dosis con administración diaria repetida) y uso prolongado de más de 1 año. Teniendo en cuenta este resultado, este medicamento debe administrarse durante el período de tiempo más corto en una dosis apropiada para la condición de tratamiento. Los pacientes con riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis deben ser tratados de acuerdo con las pautas de tratamiento establecidas.

7) Rara vez se informó hipomagnesemia en pacientes que habían sido tratados con un inhibidor de la bomba de protones durante más de 3 meses, y los casos más frecuentes se trataron durante más de 1 año. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requiere los suplementos de magnesio y la suspensión del inhibidor de la bomba de protones. Los pacientes que requieran tratamiento a largo plazo o que se administren conjuntamente digoxina o fármacos que causan hipomagnesemia (p. Ej., Diuréticos) requieren un control periódico de los niveles de magnesio, incluido el inicio del tratamiento. Las reacciones adversas graves incluyen rigidez, arritmia y convulsiones.

8) Cuando la acidez en el estómago disminuye debido a los inhibidores de la bomba de protones, aumenta la cantidad de bacterias presentes generalmente en el tracto gastrointestinal. Cuando se trata con inhibidores del ácido gástrico, el riesgo de infección del tracto gastrointestinal por bacterias como S*almonella, Campylobacter y Clostridium difficile* puede aumentar ligeramente. Esto se asocia con un mayor riesgo de diarrea por *Clostridium difficile,* y varios estudios observacionales han informado que este riesgo aumenta, especialmente en pacientes hospitalizados. Este diagnóstico debe considerarse cuando la diarrea no mejora. Se ha informado diarrea por *Clostridium difficile* con casi todos los agentes antimicrobianos. Los pacientes deben recibir este medicamento durante el período de tiempo más breve a una dosis adecuada para la afección que se está tratando.

9) No se ha estudiado el efecto de este medicamento sobre la capacidad para conducir o manejar una máquina, y no se puede predecir la pérdida de esta capacidad a partir de su acción farmacológica. Sin embargo, al considerar la capacidad de un paciente para operar u operar maquinaria, se deben tener en cuenta la condición clínica del paciente y los aspectos de reacciones adversas de este medicamento.

10) Pólipos de las glándulas fúngicas: el uso de inhibidores de la bomba de protones se asocia con un mayor riesgo de pólipos de las glándulas gástricas, especialmente el uso a largo plazo de más de 1 año se asocia con un mayor riesgo de pólipos de las glándulas fúngicas. La mayoría de los pólipos gástricos son asintomáticos. Los inhibidores de la bomba de protones o esta terapia con medicamentos deben usarse durante el período más corto de tiempo a la dosis más baja adecuada al síntoma a tratar.

Embarazo y Lactancia:

Mujeres embarazadas: No existen datos de seguridad sobre la exposición humana a este medicamento durante el embarazo. Como resultado de la prueba de desarrollo embriofetal, el exceso de costillas cortas del cuello aumentó en ratas. Por lo tanto, por razones de seguridad, está prohibido el uso de este medicamento durante el embarazo.

Madre lactante: No se sabe si este medicamento pasará a la leche materna humana, por lo que no amamante si está tomando este medicamento. Como resultado de las pruebas con animales, se observó que este fármaco se

secretaba en la leche cuando se administraba a ratas.

Interacciones:

1) Fármacos que muestran una farmacocinética de absorción dependiente del pH: En el caso de un fármaco cuyo pH ácido gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad, la absorción del fármaco puede inhibirse debido a la supresión de la secreción de ácido gástrico por este fármaco. Al igual que con otros inhibidores de la secreción de ácido y antiácidos, la absorción de ketoconazol, itraconazol, ampicilinester, atazanavir, sales de hierro, erlotinib, gefitinib y micofenolato de mofetilo puede reducirse durante la administración de este medicamento. Por otro lado, se puede incrementar la absorción de fármacos como la digoxina. Dado que este fármaco inhibe la secreción de ácido gástrico, la combinación de atazanavir, nelfinavir o rilpivirina cuya absorción depende del ácido gástrico puede disminuir la concentración plasmática, lo que resulta en una disminución del efecto terapéutico. Por lo tanto, no debe coadministrarse con atazanavir, nelfinavir o rilpivirina.

2) Este fármaco es metabolizado principalmente por CYP3A4. La coadministración de este medicamento y claritromicina, un inhibidor de CYP3A4, aumentó el AUC de este medicamento y claritromicina en 2,5 y 1,25 veces, respectivamente.

3) Este fármaco no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de amoxicilina.

4) Este fármaco no afectó la farmacocinética de atorvastatina.

5) Según un estudio que evaluó la administración concomitante de este fármaco y antiinflamatorios no esteroides (naproxeno, aceclofenaco o celecoxib), no se encontró ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

Sobredosificación:

No se han notificado casos de sobredosis grave de este fármaco. En ensayos clínicos, ha habido experiencia de dosis únicas de este fármaco de hasta 400 mg en adultos sanos. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente para detectar síntomas de toxicidad y, si es necesario, se debe realizar un tratamiento adyuvante general.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C
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

LATOF

Antiglaucomatoso



Bibliografia:

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

Descripcion:

Latof contiene latanoprost, un análogo de la Prostaglandina F2 alfa, indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto.

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Latanoprost 0,005 g
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Frasco gotario de 2,5 ml

Propiedades Farmacológicas:

Latanoprost es un análogo de la Prostaglandina F2 alfa indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto. Es un agonista del receptor prostanoide de la Prostaglandina F2 alfa (PG F2 alfa), que se considera reductor de la presión intraocular al aumentar el drenaje del humor acuoso. Puede originar un cambio gradual del color del ojo incrementando la cantidad de pigmento pardo en el iris. Este efecto se produce por el aumento de la melanina en los melanocitos del estroma del iris y es más evidente en los ojos de color mixto.

PG F2 alfa y su éster simple (PG F2 alfa - isopropil éster), son capaces de inducir efectos hipotensores oculares después de una aplicación tópica y han sido evaluados en pacientes con hipertensión intraocular y glaucoma. Las prostaglandinas fenilsustituidas fueron desarrolladas como prodrogas con la finalidad de mejorar su tolerancia.

MECANISMO DE ACCIÓN

Latanoprost disminuye la presión intraocular debido, principalmente, a un aumento del flujo de salida de humor acuoso a nivel uveoescleral. Latanoprost no altera la producción del humor acuoso. Este mecanismo parece aplicarse a otros ésteres PG F2 alfa y es diferente al mecanismo de otros agentes antiglaucomatosos, lo que posibilita el uso efectivo de Latanoprost en algunas combinaciones.
Estudios realizados en pacientes tratados durante 6 meses una vez al día con Latanoprost experimentaron una reducción de la presión intraocular de 6 a 8 mmHg. Latanoprost una vez al día ha sido por lo menos tan efectivo

como timolol dos veces al día en reducir la presión intraocular. Se ha observado efectos aditivos sobre la presión intraocular con el uso combinado de timolol y Latanoprost en pacientes con glaucoma no controlado.

FARMACOCINÉTICA

Absorción:
Latanoprost se absorbe a través de la córnea, donde el profármaco en forma de éster isopropílico se hidroliza a la forma de ácido, para llegar a ser biológicamente activo. Latanoprost es altamente lipofílico y se hidroliza a ácidos libres que difunden desde la córnea hacia el humor acuoso. Los estudios en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente dos horas después de la administración tópica, observándose una respuesta inicial para el tratamiento del glaucoma en 3 a 4 horas.
Se ha descrito una reducción significativa de la presión intraocular desde las 6 hasta las 24 horas después de la dosis inicial de Latanoprost solución oftálmica, en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma. La respuesta máxima se manifiesta entre las 8 y 12 horas.
Reducciones significativas en la presión intraocular se han observado 20 a 23 horas después de la administración una vez al día de Latanoprost solución oftálmica. La razón de la larga duración del efecto de Latanoprost no está clara, pero puede estar relacionada con su efecto sobre la salida del flujo uveoescleral. Se ha sugerido que la eficacia comparable de Latanoprost aplicado una vez al día versus dos veces al día, podría estar relacionada con el desarrollo de algún grado de tolerancia a nivel de receptor.

Distribución:
El volumen de distribución en humanos es de 0,16 ± 0,02 L/Kg. El ácido biológicamente activo de latanoprost puede ser medido en el humor acuoso durante las primeras 4 horas, y en el plasma sólo durante la primera hora después de la administración local.
Los ácidos libres de Latanoprost sirven como sustratos para los sistemas de transporte de prostaglandinas, lo que impide su acumulación en la retina o cerebro.

Metabolismo:
Latanoprost es hidrolizado por las esterasas en la córnea al ácido biológicamente activo. El ácido activo de latanoprost alcanza la circulación sistémica y es principalmente metabolizado por el hígado hasta el 1,2-dinor y 1,2,3,4- tetranor metabolitos a través de -oxidación de ácidos grasos.

Excreción:
La eliminación del ácido de latanoprost a partir de plasma humano es rápida (t1/2 = 17 min) después de la administración tanto por vía intravenosa como por aplicación tópica. El clearance total es de aproximadamente 7 mL/min /Kg.
Después de la -oxidación hepática, los metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. Aproximadamente 88% y 98% de la dosis administrada se recupera en la orina tras la administración tópica y por vía intravenosa, respectivamente.

Indicaciones:

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular en pacientes que presentan intolerancia a otros fármacos que disminuyen la presión intraocular.

Posología y Administración:

Dosis : Según prescripción médica
Vía : Ocular
Forma farmacéutica : Solución Oftálmica

Dosis usual en adultos:
Administrar 1 gota de solución oftálmica al día en cada ojo afectado, de preferencia durante las primeras horas de la noche.

En caso de usarse más de un medicamento oftálmico tópico, éstos deberán aplicarse con un lapso de por lo

menos 5 minutos entre ellos.

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a los derivados de las prostaglandinas. No administrar a pacientes con hipersensibilidad al cloruro de benzalconio o a cualquier otro ingrediente de la fórmula.

Carcinogenesis:

Latanoprost no fue mutagénico en bacterias, en el linfoma de ratón o en ensayos de micronúcleos de ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas in vitro con linfocitos humanos.

Latanoprost no fue carcinogénico en ratones o ratas cuando se administró por sonda oral a dosis de hasta 170 mg/Kg/día (aproximadamente 2.800 veces la dosis recomendada máxima en humanos) durante un máximo de 20 - 24 meses.

No se ha encontrado ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios con animales, tras la administración de latanoprost.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas oculares reportadas con una incidencia entre un 5 y un 15% fueron: visión borrosa, ardor, hiperemia conjuntival, sensación de cuerpo extraño, prurito, aumento de la pigmentación del iris y queratitis punctata.

Otros eventos adversos reportados con una incidencia entre el 1% y el 4% son: ojo seco, dolor ocular, lagrimeo excesivo, formación de costras palpebrales, malestar, dolor o edema palpebral, eritema, y fotofobia.

Las reacciones adversas, que se presentan en menos del 1% de los pacientes son: conjuntivitis y diplopía.

Reacciones adversas consideradas muy raras son: embolia arterial de la retina, desprendimiento de retina y hemorragia vítrea en retinopatía diabética.

A nivel sistémico, las reacciones adversas reportadas más comúnmente son: infección del tracto respiratorio superior/resfriado o gripe, (4%). Dolor en el pecho/angina de pecho/ dolor de espalda y reacción alérgica en la piel (1 a 2%).

También se ha reportado asma y exacerbación del asma, disnea, edema corneal y erosiones, queratitis por herpes, necrólisis epidérmica tóxica.

Precauciones y Advertencias:

Se ha informado de casos en los que latanoprost solución oftálmica ha causado pigmentación de tejidos. Los cambios reportados con mayor frecuencia han sido el incremento en la pigmentación del iris, tejidos periorbitarios (párpados) y pestañas. Se espera que la pigmentación aumente en relación al tiempo de administración de latanoprost.
Después de la interrupción del tratamiento con latanoprost, la pigmentación del iris probablemente no revierta, en tanto la pigmentación del tejido periorbitario y los cambios en las pestañas suelen ser reversibles. Los pacientes que reciben tratamiento con latanoprost deben ser informados de la posibilidad del aumento de la pigmentación. Los efectos del aumento de la pigmentación más allá de 5 años no se conocen.
Latanoprost puede alterar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado aumentando la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas o pelos. Estos cambios son generalmente reversibles al suspender el

tratamiento.
Latanoprost se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de inflamación intraocular (iritis/uveitis) y no debe utilizarse en pacientes con inflamación intraocular activa. Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular quístico durante el tratamiento con latanoprost. Estos informes han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con desgarro en la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular. Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes que no tienen una cápsula posterior intacta o que poseen factores de riesgo de edema macular.

No hay experiencia en el uso delatanoprost en glaucoma inflamatorio, neovascular, de ángulo estrecho o congénito y la experiencia es limitada en el glaucoma de ángulo abierto con pseudofaquia y en el glaucoma pigmentario.

La combinación de dos o más prostaglandinas o análogos de prostaglandinas, incluido latanoprost, no es recomendable. Se ha visto que la administración de estos productos más de una vez al día podría disminuir la presión intraocular o causar una paradojal elevación de la PIO.

Administrar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, o con glaucoma neovascular.

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

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

Los lentes de contacto se deben retirar antes de la administración de latanoprost y pueden volver a colocarse 15 minutos después de la administración.

Los pacientes también deben ser advertidos de que si desarrollan una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, o bien van a someterse a una cirugía ocular, inmediatamente deben buscar el consejo de su médico sobre la continuidad del tratamiento.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos u otros) con dosis muy superiores a las máximas recomendadas en humanos; sin embargo no hay estudios controlados en mujeres. Por esa razón, latanoprost puede ser administrado en mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia: Se desconoce si este fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando latanoprost necesita ser administrado a una mujer que esta amamantando o planea hacerlo, e informar a la paciente.

Interacciones:

La administración concomitante de pilocarpina junto con latanoprost reduce la efectividad terapéutica de este último. Estudios in vitro han demostrado que el uso combinado de latanoprost con gotas para los ojos que contienen timerosal provoca la precipitación de latanoprost en el ojo.

Medicamentos con acción hipotensora ocular (timolol, adrenalina y acetazolamida) pueden potenciar el efecto de Latanoprost.

Se debe esperar por lo menos 5 minutos entre las aplicaciones de dos diferentes gotas oftálmicas.

Sobredosificación:

Aparte de la irritación ocular, la hiperemia conjuntival o epiescleral, los efectos de una sobredosis de latanoprost administrado por vía ocular no se conocen. La administración intravenosa de altas dosis de latanoprost en monos se ha asociado con broncoconstricción transitoria, sin embargo, en 11 pacientes con asma bronquial tratados con latanoprost, no hubo broncoconstricción inducida. La perfusión intravenosa de hasta 3 mg/Kg en voluntarios sanos produce concentraciones plasmáticas 200 veces mayor que durante el tratamiento clínico, y no se observaron reacciones adversas. Dosis intravenosas de 5,5 a 10 mg/Kg causó dolor abdominal, mareo, fatiga, sofocos, náuseas y sudoración.

En caso de ocurrir una sobredosis con latanoprost solución oftálmica estéril, el tratamiento debe ser sintomático.

Almacenaje:

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

LATOF-T

Antiglaucomatoso



Bibliografia:

1. Drugdex evaluations monographs, Micromedex, Latanoprost / timolol.

2. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2009, Selected Revisions January 2009. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814; TIMOLOL OPHTALMIC.

3. Monografía producto original, timolol de uso oftálmico, publicado por la FDA con fecha: 24 de junio del 2006.

4. Monografía producto original, latanoprost, publicado por la FDA con fecha: 20 de diciembre del 2002.

Descripcion:

LATOF-T es una asociación de timolol y latanoprost para el tratamiento del glaucoma. Timolol es un beta-bloqueador adrenérgico no selectivo. Por otra parte Latanoprost es un análogo de la Prostaglandina F2 alfa.

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Latanoprost: 0,005 g
Timolol (Como maleato): 0,5 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario de 2,5 ml

Propiedades Farmacológicas:

Timolol y latanoprost están disponibles en una asociación oftálmica para el tratamiento del glaucoma. Timolol es un beta-bloqueador adrenérgico no selectivo sin propiedades de estabilizador de membrana, y sin actividad simpaticomimética intrínseca. Por otra parte Latanoprost es un análogo de la Prostaglandina F2 alfa indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto. Es un agonista del receptor prostanoide de la Prostaglandina F2 alfa (PG F2 alfa), que se considera reductor de la presión intraocular al aumentar el drenaje del humor acuoso. Puede originar un cambio gradual del color del ojo incrementando la cantidad de pigmento pardo en el iris. Este efecto se produce por el aumento de la melanina en los melanocitos del estroma del iris y es más evidente en los ojos de color mixto.

Los diferentes mecanismos de acción de estos agentes proporcionan la justificación de su uso combinado en el tratamiento del glaucoma e hipertensión ocular. Al parecer, timolol reduce la presión intraocular mediante la inhibición de la producción de humor acuoso, junto con un ligero aumento en el drenaje de humor acuoso, sin afectar la capacidad de adaptación o el tamaño de la pupila. Por otra parte, latanoprost produce la reducción de

la presión intraocular aumentando el drenaje uveoescleral.

Dado que ambos agentes, timolol y latanoprost, administrados por vía oftálmica, poseen eficacia demostrada en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y en la hipertensión ocular; estudios comparativos en pacientes, con estas patologías, han indicado que latanoprost es al menos tan eficaz como el timolol en el control del glaucoma y de la hipertensión ocular. El uso combinado de estos agentes ha producido efectos aditivo-reductores sobre la presión intraocular.

Prostaglandina (PG) F2 alfa y su éster simple (PG F2 alfa - isopropil éster), son capaces de inducir efectos hipotensores oculares después de una aplicación tópica y han sido evaluados en pacientes con hipertensión intraocular y glaucoma.

Las prostaglandinas fenilsustituidas fueron desarrolladas como prodrogas con la finalidad de mejorar su tolerancia.

Por otra parte, timilol es capaz de reducir la presión intraocular elevada (PIO) tanto en pacientes con glaucoma como en pacientes normotensos ocularmente. Timolol ha demostrado ser aproximadamente ocho veces más potente que el clorhidrato de propranolol cuando se administra de manera sistémica, así como ha demostrado poseer un gran margen de seguridad cuando se administra por diferentes vías.

Timolol disminuye la PIO en voluntarios sanos sin afectar el tamaño, la capacidad adaptación de la pupila, la agudeza visual y la presión sanguínea. De los alfa bloqueadores que han sido estudiados, timolol parece ser el que posee mayores efectos hipotensores oculares.

MECANISMO DE ACCIÓN

Latanoprost disminuye la presión intraocular debido, principalmente, a un aumento del flujo de salida de humor acuoso a nivel uveoescleral. Latanoprost no altera la producción del humor acuoso. Este mecanismo parece aplicarse a otros ésteres PG F2« y es diferente al mecanismo de otros agentes antiglaucomatosos, lo que posibilita el uso efectivo de latanoprost en algunas combinaciones.

Timolol es un bloqueador beta adrenérgico que compite con las catecolaminas para ocupar los sitios de unión del receptor beta simpático. Bloquea receptores beta1 y beta2, por lo tanto, no es cardioselectivo; timolol no posee actividad simpaticomimética intrínseca ni efecto anestésico local o estabilizante de membranas. El mecanismo exacto por el cual los -bloqueadores, como timolol, reducen la PIO no esta claramente establecido. Estudios de fluorofotometría sugieren que la reducción en la producción de humor acuoso es el efecto predominante. Timolol parece causar poco efecto sobre la salida del humor acuoso.

FARMACOCINÉTICA

Latanoprost

Absorción:
Latanoprost se absorbe a través de la córnea, donde el profármaco en forma de éster isopropílico se hidroliza a la forma de ácido para llegar a ser biológicamente activo. Latanoprost es altamente lipofílico y se hidroliza a ácidos libres que difunden desde la córnea hacia el humor acuoso. Los estudios en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente dos horas después de la administración tópica, observándose una respuesta inicial para el tratamiento del glaucoma en 3 a 4 horas.

Se ha descrito una reducción significativa en la presión intraocular desde las 6 hasta las 24 horas después de la dosis inicial de Latanoprost solución oftálmica en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma. La respuesta máxima se manifiesta entre las 8 y 12 horas.

Reducciones significativas en la presión intraocular, se han observado 20 a 23 horas después de la administración una vez al día de Latanoprost solución oftálmica. La razón de la larga duración del efecto de latanoprost no está clara, pero puede estar relacionada con su efecto sobre la salida del flujo uveoescleral. Se ha sugerido que la eficacia comparable de latanoprost una vez al día versus dos veces al día puede estar basada en el desarrollo de algún grado de tolerancia a nivel de receptor.

Distribución
El volumen de distribución en humanos es de 0,16 ± 0,02 L/Kg. El ácido biológicamente activo de latanoprost puede ser medido en el humor acuoso durante las primeras 4 horas, y en el plasma sólo durante la primera hora después de la administración local. Los ácidos libres de Latanoprost sirven como sustratos para los sistemas de transporte de prostaglandinas, lo que impide su acumulación en la retina o cerebro.

Metabolismo
Latanoprost es hidrolizado por las esterasas en la córnea, convirtiéndolo en un ácido biológicamente activo. El ácido activo de latanoprost alcanza la circulación sistémica y es principalmente metabolizado por el hígado hasta el 1,2-dinor y 1,2,3,4- tetranor metabolitos a través de -oxidación de ácidos grasos.

Excreción
La eliminación del ácido de latanoprost a partir de plasma humano es rápida (t1/2 = 17 min) después de la administración tanto por vía intravenosa como por aplicación tópica. El clearance total es de aproximadamente 7 mL/min /Kg.

Después de la -oxidación hepática, los metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. Aproximadamente 88% y 98% de la dosis administrada se recupera en la orina tras la administración tópica y por vía intravenosa, respectivamente.

Timolol

Absorción
El grado de absorción sistémica de timolol tras la aplicación oftálmica no ha sido completamente establecido; sin embargo, la absorción puede efectivamente ocurrir, lo que se corrobora debido a los efectos adversos sistémicos descritos después de la administración oftálmica de la droga. Tras la administración tópica de solución de timolol 0,5% dos veces al día, las concentraciones plasmáticas máximas se encontraron entre los 0,46 y 0,35 ng/mL. En las personas que reciben timolol 0,5% una vez al día, las concentraciones máximas promedio son de 0,28 ng/mL. Tras la aplicación tópica en el ojo de una solución de timolol 0,5% la reducción de la PIO generalmente ocurre dentro de 15-30 minutos, alcanza el efecto máximo en 1 a 5 horas y persiste por alrededor de 24 horas.

Indicaciones:

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.

Posología y Administración:

Dosis : Según prescripción médica.
Vía : Ocular
Forma farmacéutica : Solución Oftálmica

Dosis usual en adultos:
Administrar 1 gota de solución oftálmica al día en cada ojo afectado, de preferencia durante las primeras horas de la noche.

En caso de usarse más de un medicamento oftálmico tópico, éstos deberán aplicarse con un lapso de por lo menos 5 minutos entre ellos.

Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida a latanoprost, timolol o a los derivados de las prostaglandinas o a algún otro beta-bloqueador. No administrar a pacientes con hipersensibilidad al cloruro de benzalconio o a cualquier otro ingrediente de la fórmula.

No administrar a pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no administrar a pacientes con manifiesta insuficiencia cardiaca, bradicardia sinusal grave, shock cardiogénico, o bloqueo AV de segundo o tercer grado: la administración de timolol podría producir una exacerbación de cualquiera de estas patologías.

Carcinogenesis:

Latanoprost no fue mutagénico en bacterias, en el linfoma de ratón o en ensayos de micronúcleos de ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas in vitro con linfocitos humanos.

Latanoprost no fue carcinogénico en ratones o ratas cuando se administró por sonda oral a dosis de de hasta 170 mg/Kg/día (aproximadamente 2.800 veces la dosis recomendada máxima en humanos) durante un máximo de 20 - 24 meses.

No se ha encontrado ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios con animales, tras la administración de latanoprost.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más comúnmente reportados tras la administración de la asociación oftálmica de latanoprost/timolol fueron: ardor (11% de los pacientes) y hiperemia conjuntival (9%). Mientras que el prurito local, la sensación de ojo seco y el excesivo lagrimeo sólo se observaron ocasionalmente. No hubo cambios significativos en la córnea, la cámara anterior, el iris, el cristalino, o en el segmento posterior durante el tratamiento.

En un estudio que incluyó pacientes con glaucoma, tratados con la combinación latanoprost/timolol en un régimen de una vez al día (latanoprost 0.005%/timolol al 0,5%) no se informaron efectos adversos sistémicos significativos.

Se ha informado pigmentación del iris en un 16 – 20% de todos los pacientes tratados con latanoprost. Esta pigmentación es más común en pacientes con color de ojos mixtos azul/pardo, verde/pardo o amarillo/pardo. Además se ha observado oscurecimiento, enrojecimiento y alargamiento de las pestañas en un 37,4% de los pacientes tratados con latanoprost.

Se ha informado la sensación de cuerpo extraño y visión borrosa durante la administración, irritación local (que no impide que se siga aplicando), blefaritis, conjuntivitis, trastornos corneales, dolor ocular.

Se ha reportado bradicardia. En personas asmáticas puede producir broncoespasmo.

Otras manifestaciones reportadas son: cefalea, rash, dolor de espalda, de las articulaciones y musculares, erosiones dérmicas, uveítis. Para Latanoprost se ha reportado casos de oscurecimiento de la piel palpebral.

Precauciones y Advertencias:

Como ocurre con muchos medicamentos oftálmicos tras la aplicación tópica, este medicamento se absorbe a nivel sistémico. Las mismas reacciones adversas encontradas con la administración sistémica de beta-bloqueadores pueden ocurrir con la administración oftálmica, incluyendo reacciones respiratorias y cardiacas graves e incluso el fallecimiento debido a broncoespasmo en pacientes con asma o con insuficiencia cardiaca.

Se ha informado de casos en los que latanoprost solución oftálmica estéril ha causado pigmentación de tejidos. Los cambios reportados con mayor frecuencia han sido el incremento en la pigmentación del iris, tejidos periorbitarios (párpados) y pestañas. Se espera que la pigmentación aumente en relación al tiempo de administración de latanoprost.

Después de la interrupción del tratamiento con latanoprost, la pigmentación del iris probablemente no revierta, en tanto la pigmentación del tejido periorbitario y los cambios en las pestañas suelen ser reversibles. Los pacientes que reciben tratamiento con latanoprost deben ser informados de la posibilidad del aumento de la pigmentación. Los efectos del aumento de la pigmentación más allá de 5 años no se conocen.

Latanoprost puede alterar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado aumentando la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas o pelos. Estos cambios son generalmente reversibles al suspender el tratamiento.

Latanoprost se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de inflamación intraocular (iritis/uveitis) y no debe utilizarse en pacientes con inflamación intraocular activa. Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular quístico durante el tratamiento con latanoprost. Estos informes han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con desgarro en la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular. Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes que no tienen una cápsula posterior intacta o que poseen factores de riesgo de edema macular.

La combinación de dos o más prostaglandinas o análogos de prostaglandinas, incluido latanoprost, no es recomendable. Se ha visto que la administración de estos productos más de una vez al día podría disminuir la presión intraocular o causar una paradojal elevación de la PIO. Tampoco se recomienda la administración de 2 betabloqueadores locales.

Administrar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, o con glaucoma neovascular.

No hay evidencia en el uso de Latanoprost en glaucoma inflamatorio, neovascular, de ángulo estrecho o congénito, y la experiencia es limitada en el glaucoma de ángulo abierto con seudofaquia y en el glaucoma pigmentario.

Debido a los potenciales efectos de los medicamentos bloqueadores beta-adrenérgicos sobre la presión arterial y el pulso, estos agentes deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si surgen signos o síntomas que sugieran una reducción del flujo sanguíneo cerebral tras el inicio de la terapia con timolol, se debe considerar una terapia alternativa.

Desprendimiento de la coroides después de procedimientos de filtración, ha sido reportado con la administración de reductores de la producción de humor acuoso (por ejemplo, timolol).

Pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas severas a una variedad de alergenos pueden ser más proclives a repetir reacciones alérgicas a estos alergenos, cuando se encuentran en tratamiento con beta-bloqueadores.

Se ha informado que los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden potenciar la debilidad muscular consistente en ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada). Timolol rara vez ha reportado aumentar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.

Las lentes de contacto deben retirarse antes de la administración de este medicamento y pueden volver a colocarse 15 minutos después.

Tapar inmediatamente el colirio después de su uso y evitar el contacto directo de la punta del gotario con las estructuras del ojo. Se ha notificado la existencia de casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de múltiples productos oftálmicos. Los gotarios de estos productos habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Manténgase alejado del alcance de los niños

Los pacientes también deben ser advertidos de que si desarrollan una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, o bien van a someterse a una cirugía ocular, inmediatamente deben buscar el consejo de su médico sobre la continuidad del tratamiento.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

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

Uso geriátrico: Los ancianos son más sensibles a los efectos adversos de los medicamentos, por lo que este tipo de pacientes debe ser observado con atención.

Embarazo y Lactancia:

EMBARAZO: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se ha establecido la seguridad del uso de esta asociación durante el embarazo. Se han descrito efectos farmacológicos potencialmente peligrosos respecto del curso del embarazo, tanto para el feto como para el recién nacido, por lo que no se aconseja su uso durante el embarazo.

LACTANCIA: Timolol se excreta en la leche materna. Latanoprost y sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna. En consecuencia esta asociación no debe administrarse durante la lactancia o bien ésta debe interrumpirse.

Interacciones:

La administración concomitante de pilocarpina junto con latanoprost reduce la efectividad terapéutica de este último. Estudios in vitro han demostrado que el uso combinado de latanoprost con gotas para los ojos que contienen timerosal provoca la precipitación de latanoprost en el ojo.
Existe la posibilidad de un efecto aditivo en el bloqueo -adrenérgico sobre la PIO y/o en el efecto sistémico, en pacientes que están recibiendo un bloqueador -adrenérgico por vía oral y timolol oftálmico de manera concomitante.

Cuando timolol se administra concomitantemente con un fármaco que depleta las catecolaminas (por ejemplo, reserpina), el paciente debe ser monitorizado de cerca por posibles efectos aditivos y la posibilidad de que el paciente experimente hipotensión y/o bradicardia marcada; también se puede producir vértigo, síncope y/o hipotensión ortostática.

La administración concomitante de bloqueadores -adrenérgicos y bloqueadores de los canales de calcio o de glucósidos cardíacos puede tener un efecto aditivo sobre la prolongación de la conducción AV. Por ello se debe tener precaución si timolol y algún bloqueador de los canales de calcio se utilizan de forma concomitante en pacientes con trastornos en la conducción AV, insuficiencia ventricular izquierda y/o hipotensión. Verapamilo debe administrarse con precaución en pacientes tratados con timolol por vía oftálmica. Cuando se requiere terapia con bloqueadores de los canales de calcio se recomienda un agente con efectos mínimos en el nodo sinoauricular y la conducción cardiaca (por ejemplo, nifedipino).

Se ha reportado bradicardia sinusal cuando quinidina y timolol se utilizan de forma concomitante, ya sea administrado por vía oral u oftálmica. Esta interacción ha sido atribuida a la inhibición del metabolismo de timolol (a través del citocromo P-450 isoenzima 2D6) por quinidina.

Sobredosificación:

A nivel local, la sobredosis puede producir irritación, hiperemia y rash. Además existen notificaciones de casos de sobredosis inadvertidas con timolol solución oftálmica, resultando en efectos sistémicos similares a los observados con la sobredosificación por vía sistémica: mareos, cefalea, dolor muscular, dificultad respiratoria, bradicardia, broncoespasmo y paro cardiaco.

Tratamiento
Se debe acudir inmediatamente a un centro asistencial para controlar la sintomatología presente y aplicar las medidas de soporte adecuadas.

Almacenaje:

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

LEOVAL

Antiepiléptico



Bibliografia:

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

Descripcion:

Leoval contiene levetiracetam, un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1- pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Composición:

Cada comprimido recubierto de LEOVAL 500 mg contiene:
Levetiracetam 500 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de LEOVAL 1000 mg contiene:
Levetiracetam 1000 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

LEOVAL 500 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos
LEOVAL 1000 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

FARMACOLOGÍA
El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1- pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria, sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo. En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.
Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos.

MECANISMO DE ACCIÓN
El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar. Los estudios in vivo e in vitro sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula.

Estudios in vitro muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca2+ mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca2+ tipo N y reduciendo la liberación de Ca2+ de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente en la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina, inducidas por zinc y ß-carbolinas. Por otra parte, estudios in vitro muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral del roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado, en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

EFECTOS FARMACODINÁMICOS
Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo.

En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra- e inter-individual. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida. No hay evidencia de variabilidad relevante de género, raza o circadiana. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable. Debido a que su absorción es completa y lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos, expresados como mg/kg de peso corporal, tras la administración oral de levetiracetam. Por consiguiente, no se necesita monitorizar los niveles plasmáticos de levetiracetam.

En adultos y niños se ha mostrado una correlación significativa entre las concentraciones en saliva y en plasma (tasa de concentraciones saliva/plasma van de 1 a 1,7 para la formulación de comprimidos y para la formulación de solución oral tras 4 horas después de la dosis).

Adultos y adolescentes

Absorción: Levetiracetam se absorbe rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100%.
El pico de nivel plasmático (Cmáx) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días, con la pauta de administración de dos veces al día.

Los valores normales del pico plasmático (Cmáx) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son del 31 y 43 µg/mL respectivamente.

El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

Distribución: No se dispone de datos de distribución tisular en humanos. Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10%). El volumen de distribución del levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 L/kg, valor cercano al volumen total del agua corporal.

Biotransformación: Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue mesurable en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6 % de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9% de la dosis). Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6 % de la dosis.

No se evidenció interconversión enantiomérica in vivo para levetiracetam o para su metabolito primario.

Los estudios in vitro han mostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad de la epóxido hidroxilasa.

Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro del ácido valproico.

En cultivos de hepatocitos humanos, levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam provocó una leve inducción del CYP2B6 y del CYP3A4. Los datos de interacciones in vitro e in vivo con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera inducción enzimática significativa in vivo. Por ello, es improbable la interacción de levetiracetam con otras sustancias o viceversa.

Eliminación: La vida media plasmática en adultos fue de 7±1 horas y no varió con la dosis, con la vía de administración o con la administración repetida. El aclaramiento corporal total medio fue de 0,96 mL/min/kg.

La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95% de la dosis (aproximadamente un 93 % de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3% de la dosis.

La excreción urinaria acumulada de levetiracetam y de su metabolito primario durante las primeras 48 horas alcanzó, respectivamente, el 66% y el 24% de la dosis.

El aclaramiento renal de levetiracetam y de ucb L057 es de 0,6 y de 4,2 mL/min/kg respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta por filtración glomerular con subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el aclaramiento de creatinina.

Poblaciones especiales de Pacientes

Pacientes de edad avanzada: En los pacientes de edad avanzada, la vida media se incrementa alrededor de un 40 % (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la disminución de la función renal en esta población.

Insuficiencia renal: El aclaramiento corporal aparente está correlacionado con el aclaramiento de creatinina, tanto para levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam en base al aclaramiento de creatinina.

En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica, la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis, respectivamente.

La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51%.

Insuficiencia hepática: En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada no hubo modificación relevante del aclaramiento de levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática grave el aclaramiento de levetiracetam se redujo en más del 50% como consecuencia de la insuficiencia renal concomitante.

Población pediátrica: Niños (4 a 12 años)
Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El aclaramiento corporal aparente ajustado al peso, fue alrededor de un 30% más alto que en los adultos epilépticos.

Tras la administración de dosis orales repetidas (de 20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), levetiracetam se absorbió rápidamente. El pico de concentración plasmática se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas. El aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 mL/min/kg.

Indicaciones:

LEOVAL está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria; en pacientes mayores de 16 años de edad con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

LEOVAL está indicado como terapia concomitante:
- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños mayores de 4 años de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolecentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Posología y Administración:

Uso oral
Dosis: según prescripción médica.

Posología
– Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años
La dosis inicial recomendada es de 250 mg, dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg, dos veces al día, tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg, dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg, dos veces al día.

– Terapia concomitante en adultos (≥18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior
La dosis terapéutica inicial es de 500 mg, dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento.
Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg, dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg, dos veces al día, cada dos a cuatro semanas.

Población pediátrica:
El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con la edad, el peso y la dosis.

– Monoterapia
No se ha establecido la seguridad y eficacia de LEOVAL como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.

– Terapia concomitante en niños (de 4 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg
LEOVAL solución oral es la formulación más adecuada para su administración en niños menores de 6 años.

En niños a partir de 6 años de edad se debe utilizar LEOVAL solución oral para administrar dosis por debajo de 500 mg y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.

Se debe utilizar la dosis menor eficaz. La dosis inicial para un niño o adolescente de 25 kg, debe ser 250 mg, dos veces al día, con una dosis máxima de 750 mg, dos veces al día.
La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)
Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

Insuficiencia Renal
La dosis diaria debe ser individual dependiendo de la función renal en base a la estimación del clearance de creatinina en mL/min (CLcr).

Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m²)	Dosis y Frecuencia
Normal	>80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	<30	250 a 500 mg dos veces al día
Paciente con enfermedad renal terminal bajo diálisis› ¹fl	-	500 a 1.000 mg una vez al día› ²fl

(1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg, en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
(2) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

Ajuste de la dosificación en niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	Aclaramiento de Creatinina (ml/ min/ 1,73 m²)	Dosis y Frecuencia en niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	>80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 mL/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 mL/kg) dos veces al día
Grave	<30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 mL/kg) dos veces al día
Paciente con enfermedad renal terminal bajo diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/kg) una vez al día › ¹fl› ²fl

(1) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg durante el primer día de tratamiento con Levetiracetam.
(2) Se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg luego de diálisis.

– Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50% de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 mL/min/1,73 m2.

Forma de administración
Los comprimidos recubiertos se administran por vía oral, con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. La posología diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

Contraindicaciones:

No usar LEOVAL en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a Levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a cualquier otro componente incluido en la fórmula de este producto.

Carcinogenesis:

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los efectos adversos no observados en los estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición humanos y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones

hepáticas que indican una respuesta adaptativa con incremento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observó ninguna reacción adversa sobre el rendimiento reproductivo o la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a los mg/m2 o a la exposición) en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embriofetal (EFD) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios EFD hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento mínimo de variaciones en el esqueleto/anomalías menores. No hubo efectos sobre la embriomortalidad y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue 3600 mg/kg/día para ratas hembra preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m2) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embriofetal en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1800 mg/kg/día indujo una marcada toxicidad materna y un descenso del peso fetal asociado con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue <200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la MRHD en base a los mg/m2).

Se realizó un estudio de desarrollo peri- y post-natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg /día. El NOAEL fue ≥ 1800 mg/kg/día para las hembras F0 y para la supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete (6 veces la MRHD en base a los mg/m2).

Estudios en ratas y perros neonatos y jóvenes, demostraron que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros estándar de desarrollo o maduración a dosis hasta 1800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m2).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo.

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

- Infecciones e infestaciones: Muy frecuentes: nasofaringitis. Rara: infección.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Poco frecuentes: trombocitopenia, Leucopenia. Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune: Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: anorexia. Poco frecuentes: peso disminuido, aumento de peso. Rara: hiponatremia.
- Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad. Poco frecuentes: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, labilidad afectiva/ cambios del estado de ánimo, agitación. Rara: Suicidio consumado, trastornos de personalidad, pensamiento anormal.
- Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: somnolencia, cefalea. Frecuentes: convulsión, trastornos del equilibrio, mareo, letargo, temblor. Poco frecuentes: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención.
- Trastornos oculares: Poco frecuentes: diplopía, visión borrosa.
- Trastornos del oído y laberinto: Frecuentes: vértigo.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: tos.
- Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náuseas. Rara: pancreatitis.
- Trastornos Hepatobiliares: Poco frecuentes: prueba anormal de función hepática. Rara: insuficiencia hepática, hepatitis.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción. Poco frecuentes: alopecia, eczema, prurito.

Rara: Necrólisis epidérmica toxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: debilidad muscular, mialgia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Astenia y fatiga.
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Poco frecuentes: Lesión.

El riesgo de anorexia es mayor cuando Levetiracetam se administra junto con Topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam. En alguno de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

Población pediátrica:
De acuerdo a estudios clínicos publicados

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos, excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no-inferioridad, ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que Levetiracetam no era diferente (no era inferior) al placebo con respecto al cambio en la puntuación en la escala "Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite" desde el inicio en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam. Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto, no experimentaron un empeoramiento en promedio, en su función emocional y comportamiento; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

Precauciones y Advertencias:

Suspensión del tratamiento:
Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p.ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día, cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: reducciones de la dosis no deberían exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas).

Insuficiencia renal:
La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis.

Depresión y/o ideación suicida:
Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio, pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.
Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas, se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Población pediátrica:
La formulación en comprimidos no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años.

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinas:
La influencia de Levetiracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Por tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej., conducir vehículos o utilizar maquinaria. Se aconseja a los pacientes no conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:
En estudios animales, no se detectó impacto sobre la fertilidad. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo:
Los datos post-comercialización de varios registros de embarazo prospectivos, han documentado hallazgos en alrededor de 1.000 mujeres expuestas a levetiracetam en monoterapia durante el primer trimestre del embarazo. En general, estos datos no sugieren un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas graves, aunque no se puede excluir completamente el riesgo teratogénico.

Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea clínicamente necesario.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones de levetiracetam.

Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Debe asegurarse un control clínico adecuado de la mujer embarazada, tratada con levetiracetam. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

Lactancia:
Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural.
Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos:
Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.
Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos, que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.

Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo los datos sugieren un incremento del aclaramiento de levetiracetam del 20% en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid:
Se ha comprobado que probenecid (500 mg, cuatro veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato:
Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato, disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:
Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Laxantes:
Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico Macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar Macrogol por vía oral, al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol:
El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.
No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Sobredosificación:

Síntomas: Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, nivel de consciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

Tratamiento de la sobredosificación: En la sobredosis aguda se puede vaciar el contenido del estómago por lavado gástrico. No hay un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de la sobredosificación será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60% para el levetiracetam y del 74 % para el metabolito primario.

LEOVAL SOLUCION

Antiepiléptico



Bibliografia:

1) Ficha técnica producto LEVETIRACETAM solución oral 100 mg/mL, publicado por la AEMPS.

Descripcion:

LEOVAL Solución Oral contiene levetiracetam, un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Composición:

Cada mL de solución oral contiene:
Levetiracetam 100 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase de 300 mL

Propiedades Farmacológicas:

El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de -etil-2-oxo-1- pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo. En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos.

MECANISMO DE ACCIÓN
El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar. Los estudios in vivo e in vitro sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula.

Estudios in vitro muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca2+ mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca2+ tipo N, y reduciendo la liberación de Ca2+ de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente en la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y ß-carbolinas. Por otra parte, estudios in vitro muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral del roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus

análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra- e inter-individual. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida.

No hay evidencia relevante de variabilidad circadiana, de género o raza. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable.

Debido a que su absorción es completa y lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos, expresados como mg/kg de peso corporal, tras la administración oral de levetiracetam. Por consiguiente, no se necesita monitorizar los niveles plasmáticos de levetiracetam.

En adultos y niños se ha mostrado una correlación significativa entre las concentraciones en saliva y en plasma (tasa de concentraciones saliva/plasma van de 1 a 1,7 para la formulación de comprimidos y para la formulación de solución oral tras 4 horas después de la dosis).

Absorción: Levetiracetam se absorbe rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100 %.
El pico de nivel plasmático (Cmax) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día.

Los valores normales del pico plasmático (Cmax) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son del 31 y 43 µg/ml respectivamente.

El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

Distribución: No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.
Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10 %).
El volumen de distribución del levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 l/kg, valor cercano al volumen total del agua corporal.

Biotransformación: Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue mesurable en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6 % de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9 % de la dosis). Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6 % de la dosis.

No se evidenció interconversión enantiomérica in vivo para levetiracetam o para su metabolito primario.

Los estudios in vitro han mostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad de la epóxido hidroxilasa. Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro del ácido valproico.

En cultivos de hepatocitos humanos, levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam provocó una leve inducción del CYP2B6 y del CYP3A4. Los datos de interacciones in vitro e in vivo con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera inducción enzimática significativa in vivo. Por ello, es improbable la interacción de levetiracetam con otras sustancias o viceversa.

Eliminación: La vida media plasmática en adultos fue de 7±1 horas y no varió con la dosis, con la vía de administración o con la administración repetida. El aclaramiento corporal total medio fue de 0,96 ml/min/kg.

La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95 % de la dosis (aproximadamente un 93 % de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3 % de la dosis.

La excreción urinaria acumulada de levetiracetam y de su metabolito primario durante las primeras 48 horas alcanzó, respectivamente, el 66 % y el 24 % de la dosis.

El aclaramiento renal de levetiracetam y de ucb L057 es de 0,6 y de 4,2 ml/min/kg respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta por filtración glomerular con subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el aclaramiento de creatinina.

Pacientes de edad avanzada:
En los pacientes de edad avanzada, la vida media se incrementa alrededor de un 40 % (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la disminución de la función renal en esta población.

Insuficiencia renal:
El aclaramiento corporal aparente está correlacionado con el aclaramiento de creatinina, tanto para levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam en base al aclaramiento de creatinina.

En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis, respectivamente.

La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51%.

Insuficiencia hepática:
En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada no hubo modificación relevante del aclaramiento de levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática grave el aclaramiento de levetiracetam se redujo en más del 50 % como consecuencia de la insuficiencia renal concomitante.

Población pediátrica (4 a 12 años):
Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El aclaramiento corporal aparente ajustado al peso fue alrededor de un 30 % más alto que en los adultos epilépticos.

Tras la administración de dosis orales repetidas (de 20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), levetiracetam se absorbió rápidamente. El pico de concentración plasmática se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas. El aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

Indicaciones:

LEOVAL está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria; en pacientes mayores de 16 años de edad con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

LEOVAL está indicado como terapia concomitante:
- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños mayores de 4 años de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolecentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica

Se puede iniciar la terapia con levetiracetam con administración intravenosa u oral. La conversión desde o hasta la administración intravenosa puede realizarse en forma directa, sin titulación de dosis. La dosis diaria total y frecuencia de administración deberán mantenerse.

La solución oral puede ser diluida en un vaso de agua y puede ser administrada con o sin alimentos. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Posología
- Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años:
La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

- Terapia concomitante en adultos (≥18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior:
La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento.
Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

- Monoterapia en niños de 4 a 11 años de edad y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.

- Terapia concomitante en niños (de 4 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg.

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día.
En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis hasta los 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deben exceder de aumentos o reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se debe utilizar la dosis menor eficaz.
La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Dosis recomendada para niños y adolescentes:

Peso	**Dosis inicial:** **10 mg/kg dos veces al día**	**Dosis máxima:** **30 mg/kg dos veces al día**
15 kg› ¹fl	150 mg (1,5 ml) dos veces al día	450 mg (4,5 ml) dos veces al día
20 kg› ¹fl	200 mg (2 ml) dos veces al día	600 mg (6 ml) dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
A partir de 50 kg› ²fl	500 mg dos veces al día	1.500 mg dos veces al día

(1) Niños con un peso de 25 kg o inferior deben preferiblemente iniciar el tratamiento con LEOVAL solución oral 100 mg/ml.
(2) La dosis en niños y adolescentes con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)
Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

– Insuficiencia Renal
La dosis diaria debe ser individual dependiendo de la función renal en base a la estimación del clearance de creatinina en ml/ min (CLcr).

La tabla siguiente indica cómo debe ajustarse la dosificación en pacientes adultos. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. El CLcr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{CLcr (mL/min)} = \frac{\text{[140-edad (años)] x peso (kg)}}{\text{72 x creatinina sérica (mg/dl)}} \text{ (x 0.85 para mujeres)}$$

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (mL/min/1,73 m2)} = \frac{\text{CLcr (mL/min)}}{\text{ASC del sujeto (m2)}} \text{ x 1,73}$$

Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	**Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m²)**	**Dosis y Frecuencia**
Normal	>80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	<30	250 a 500 mg dos veces al día
Paciente con enfermedad renal terminal bajo diálisiskg› ¹fl	-	500 a 1.000 mg una vez al día› ²fl

(1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
(2) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.
El CLcr en ml/min/1,73 m2 se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes y niños hasta los 4 años, utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m2)} = \frac{\text{Altura (cm) x ks}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones.

Ajuste de la dosificación en niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	**Aclaramiento de Creatinina (ml/ min/ 1,73 m²)**	**Dosis y Frecuencia en niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesen menos de 50 kg**
Normal	>80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0,10 a0,20 ml/kg) dos veces al día

Grupo	Aclaramiento de Creatinina (ml/ min/ 1,73 m²)	Dosis y Frecuencia en niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Grave	<30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Paciente con enfermedad renal terminal bajo diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día ›¹fl› ²fl

(1) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg durante el primer día de tratamiento con Levetiracetam.
(2) Se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg luego de diálisis.

– Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 ml/min/1,73 m2.

Contraindicaciones:

No usar LEOVAL en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a Levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a cualquier otro componente incluido en la fórmula de este producto.

Carcinogenesis:

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los efectos adversos no observados en los estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición humanos y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones hepáticas que indican una respuesta adaptativa con incremento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observó ninguna reacción adversa sobre el rendimiento reproductivo o la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a los mg/m2 o a la exposición) en los padres y en la generación F1.
Se realizaron dos estudios de desarrollo embriofetal (EFD) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios EFD hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento mínimo de variaciones en el esqueleto/anomalías menores. No hubo efectos sobre la embriomortalidad y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue 3600 mg/kg/día para ratas hembra preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m2) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embriofetal en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1800 mg/kg/día indujo una marcada toxicidad materna y un descenso del peso fetal asociado con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue <200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la MRHD en base a los mg/m2).

Se realizó un estudio de desarrollo peri- y post-natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg /día. El NOAEL fue ≥ 1800 mg/kg/día para las hembras F0 y para la supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete (6 veces la MRHD en base a los mg/m2).

Estudios en ratas y perros neonatos y jóvenes demostraron que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros estándar de desarrollo o maduración a dosis hasta 1800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m2).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo.

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

- Infecciones e infestaciones: Muy frecuentes: nasofaringitis. Rara: infección.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Poco frecuentes: trombocitopenia, Leucopenia. Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune: Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: anorexia. Poco frecuentes: peso disminuido, aumento de peso. Rara: hiponatremia.
- Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad. Poco frecuentes: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, labilidad afectiva/ cambios del estado de ánimo, agitación. Rara: Suicidio consumado, trastornos de personalidad, pensamiento anormal.
- Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: somnolencia, cefalea. Frecuentes: convulsión, trastornos del equilibrio, mareo, letargo, temblor. Poco frecuentes: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención. Rara: Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia.
- Trastornos oculares: Poco frecuentes: diplopía, visión borrosa.
- Trastornos del oído y laberinto: Frecuentes: vértigo.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: tos.
- Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náuseas. Rara: pancreatitis.
- Trastornos Hepatobiliares: Poco frecuentes: prueba anormal de función hepática. Rara: insuficiencia hepática, hepatitis.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción. Poco frecuentes: alopecia, eczema, prurito. Rara: Necrólisis epidérmica toxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: debilidad muscular, mialgia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Astenia y fatiga.
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Poco frecuentes: Lesión.

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam. En alguno de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Precauciones y Advertencias:

Suspensión del tratamiento:
Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de la dosis no deberían exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas).

Insuficiencia renal:
La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis.

Depresión y/o ideación suicida:
Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Población pediátrica:
Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinas:
La influencia de Levetiracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Por tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej., conducir vehículos o utilizar maquinaria. Se aconseja a los pacientes no conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad: En los estudios en animales no se detectó impacto sobre la fertilidad. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo: Los datos post-comercialización de varios registros de embarazo prospectivos han documentado hallazgos en alrededor de 1000 mujeres expuestas a levetiracetam en monoterapia durante el primer trimestre del embarazo. En general, estos datos no sugieren un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas graves, aunque no se puede excluir completamente el riesgo teratogénico.
Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea clínicamente necesario.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones de levetiracetam.

Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60 % de la concentración inicial antes del embarazo). Debe asegurarse un control clínico adecuado de la mujer embarazada tratada con levetiracetam. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

Lactancia: Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural.

Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos
Estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.

Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo los datos sugieren un incremento del aclaramiento de levetiracetam del 20% en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid:
Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato:
Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:
Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Laxantes:
Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico Macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar Macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol:
El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.
No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Sobredosificación:

Síntomas: Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, nivel de consciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

Tratamiento de la sobredosificación: En la sobredosis aguda se puede vaciar el contenido del estómago por lavado gástrico. No hay un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de la sobredosificación será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60% para el levetiracetam y del 74 % para el metabolito primario.

LUDIUM 20 MG

Inhibidor de la fosfodiesterasa 5



Bibliografia:

1.- Folleto profesional y paciente para Tadalafilo (CIALIS) publicado por la AEMPS, Julio 2015 en el link: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/02237005/FT_02237005.pdf

Descripcion:

Ludium contiene Tadalafilo, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Tadalafilo 20 mg
Excipientes c.s

Presentaciones:

LUDIUM 20 mg: Envase con 1 y 4 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:
Tadalafilo es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por Tadalafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. El resultado es una relajación del músculo liso, permitiendo la afluencia de sangre a los tejidos del pene, produciendo por tanto una erección. Tadalafilo no produce efectos en ausencia de estimulación sexual.

Efectos farmacodinámicos:
Los estudios in vitro han mostrado que Tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, en el músculo liso vascular y de las vísceras, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo. El efecto de Tadalafilo sobre la PDE5 es más selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad de Tadalafilo para la PDE5 es más de 10.000 veces mayor que para la PDE1, la PDE2, y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos. La selectividad de LUDIUM es más de 10.000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardiaca. Además, LUDIUM es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. También Tadalafilo es más de 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7 y PDE10.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: Tadalafilo se absorbe inmediatamente tras la administración por vía oral y la concentración plasmática máxima media (Cmáx) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la dosificación. No se ha

determinado la biodisponibilidad absoluta de Tadalafilo después de la administración oral.

Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de Tadalafilo se ven influidos por la ingesta, por lo que LUDIUM puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción.

Distribución: El volumen medio de distribución es aproximadamente 63 l, indicando que Tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94 % de Tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve afectada por la función renal alterada.

En el semen de voluntarios sanos se detectó menos del 0,0005 % de la dosis administrada.

Biotransformación: Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos selectivo que Tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas.

Eliminación: El aclaramiento medio de Tadalafilo es de 2,5 l/h y la semivida plasmática es 17,5 horas en individuos sanos. Tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61 % de la dosis administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36 % de la dosis).

Linealidad/ No linealidad: La farmacocinética de Tadalafilo en individuos sanos es lineal respecto al tiempo y a la dosis. En el rango de dosis de 2,5 hasta 20 mg, la exposición (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis administrada. El estado estacionario se alcanza a los 5 días, con una dosis única diaria.

La farmacocinética determinada en un grupo de pacientes con disfunción eréctil es similar a la farmacocinética en individuos sin disfunción eréctil.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada: Tadalafilo mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más), resultando en una exposición (AUC) un 25 % superior en comparación con voluntarios sanos, de edades comprendidas entre 19 y 45 años. Esta influencia de la edad no es clínicamente significativa y no requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: En estudios de farmacología clínica en los que se emplearon dosis únicas de Tadalafilo (5 mg a 20 mg), la exposición a Tadalafilo (AUC) fue aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) y en individuos con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la Cmax fue hasta un 41 % superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de Tadalafilo.

Insuficiencia hepática: La exposición a Tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh grado A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de LUDIUM en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). No se dispone de datos acerca de la administración diaria de Tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática. Si se prescribe LUDIUM en régimen de administración diaria, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Pacientes con diabetes: La exposición a Tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19 % inferior con respecto al valor de AUC en individuos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

Datos preclínicos sobre seguridad: Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1.000 mg/kg/día de Tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC humana para una dosis de 20 mg.

No se produjo alteración de la fertilidad en ratas machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente Tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 – 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio seminífero tubular que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros.

Indicaciones:

LUDIUM de 20 mg está indicado en:

- EL tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Para que LUDIUM sea efectivo en el tratamiento de la disfunción eréctil es necesaria la estimulación sexual.

El uso de LUDIUM no está indicado en mujeres.

Posología y Administración:

Posología en hombres adultos: En general, la dosis recomendada es de 10 mg (mitad del comprimido de 20 mg) tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos. En aquellos pacientes en los que la dosis de 10 mg de LUDIUM no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse al menos 30 minutos antes de la actividad sexual.

La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día.

LUDIUM 10 mg y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo.

Hombres diabéticos: No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica: No existe una recomendación de uso específica para LUDIUM en la población pediátrica en relación al tratamiento de la disfunción eréctil.

Forma de administración:
LUDIUM está disponible en comprimidos recubiertos de 5 y 20 mg para administración por vía oral.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Durante los ensayos clínicos, se observó que LUDIUM incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del LUDIUM y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, LUDIUM está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico.

LUDIUM no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de LUDIUM está contraindicado en:

- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores,
- pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada,
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

LUDIUM está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5.

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo LUDIUM, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tomando LUDIUM para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata fueron cefalea, dispepsia, dolor de espalda y mialgia, cuya incidencia aumenta al aumentar la dosis de LUDIUM. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. La mayoría de las cefaleas notificadas con LUDIUM de administración diaria, se presentan durante los primeros 10 a 30 días tras comenzar con el tratamiento.

Resumen tabulado de reacciones adversas:
La siguiente tabla recoge las reacciones adversas observadas en notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos controlados con placebo para el tratamiento a demanda o a diario de la disfunción eréctil y el tratamiento a diario de la hiperplasia benigna de próstata.

Frecuencia establecida: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico			
		Reacciones de hipersensibilidad	Angioedema[2]
Trastornos del sistema nervioso			
	Cefalea	Mareo	Accidente cerebrovascular[1] (incluyendo acontecimientos hemorrágicos), síncope, accidentes isquémicos transitorios[1], migraña[2], convulsiones[2], amnesia transitoria.
Trastornos oculares			
		Visión borrosa, sensación descrita como dolor de ojos	Defecto del campo de visión, edema parpebral, hiperemia conjuntival, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION)[2], obstrucción vascular retiniana[2]
Trastornos del oído y del laberinto			
		Acúfenos	Sordera súbita
Trastornos cardiacos[1]			
		Taquicardia, palpitaciones	Infarto de miocardio, angina de pecho inestable[2], arritmia ventricular[2]
Trastornos vasculares			
	Rubor	Hipotensión[3], hipertensión	

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
	Congestión nasal	Disnea, epistaxis	
Trastornos gastrointestinales			
	Dispepsia	Dolor abdominal, vómitos, náuseas, reflujo gastroesofágico	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
		Erupción cutánea	Urticaria, síndrome Stevens-Johnson[2], dermatitis exfoliativa[2], hiperhidrosis (sudoración)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
	Dolor de espalda, mialgia, dolor en extremidades		
Trastornos renales y urinarios			
		Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
		Erección prolongada	Priapismo, hemorragia peneana, hematospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
		Dolor torácico[1] , edema periférico, fatiga	Edema facial[2], Muerte cardiaca súbita [1], [2]

([1]) La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular.
([2]) Reacciones adversas comunicadas durante la comercialización pero no observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo.
([3]) Se notificó con mayor frecuencia cuando se administró Tadalafilo a pacientes que ya están tomando medicamentos antihipertensivos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:
Se ha notificado un ligero aumento en la incidencia de alteraciones electrocardiográficas, fundamentalmente bradicardia sinusal, en pacientes tratados con Tadalafilo en régimen de administración diaria en comparación con placebo. La mayoría de estas alteraciones en el ECG no estuvieron asociadas a reacciones adversas.

Otras poblaciones especiales:
Los datos en pacientes mayores de 65 años que recibieron Tadalafilo en ensayos clínicos, bien para el tratamiento de la disfunción eréctil o para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, son limitados. En ensayos clínicos con Tadalafilo tomado a demanda para el tratamiento de la disfunción eréctil, se notificó diarrea con más frecuencia en pacientes mayores de 65 años. En ensayos clínicos con Tadalafilo 5 mg tomados una vez al día para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, los pacientes mayores de 75 años notificaron con mayor frecuencia mareo y diarrea.

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

Precauciones y Advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con LUDIUM considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad

sexual. LUDIUM tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos.

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si LUDIUM es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular: Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardiaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con LUDIUM, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que están tomando alfa (1) bloqueantes, la administración concomitante de LUDIUM puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de LUDIUM y doxazosina.

Visión: Estudios de postmarketing han evidenciado con escasa incidencia casos de pérdida de la visión repentina, atribuido a la neuropatía óptica isquémica no arterítica (NAION), condición en que el flujo sanguíneo al nervio óptico es bloqueado. Hasta el momento, no es posible determinar si los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 son la causa de la pérdida de la visión o si este problema se debe a factores predisponentes del paciente, como problemas ópticos de tipo anatómicos, edad sobre 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedades coronarias, hiperlipidemia o tabaquismo, o a una combinación de ambos.

Se debe advertir a aquellos pacientes que va han experimentado un episodio de NAION en un ojo que tienen riesgo aumentado de presentar un nuevo episodio de NAION. Además se debe instruir a los pacientes de solicitar atención médica inmediata si presentan una repentina pérdida de la visión en uno o en ambos ojos, debido a que puede ser un episodio de neuropatía óptica isquémica no arterítica y que puede ser permanente.

Disminución o pérdida súbita de audición: Se han notificado casos de pérdida súbita de audición después del uso de LUDIUM. Aunque en algunos casos estaban presentes otros factores de riesgo (tales como la edad, diabetes, hipertensión y antecedentes previos de pérdida de audición), se debe informar a los pacientes que dejen de tomar LUDIUM y busquen atención médica inmediata en caso de disminución súbita o pérdida de audición.

Insuficiencia renal y hepática: Debido al aumento en la exposición a tadalafilo (AUC), a la limitada experiencia clínica y a la imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis, no se recomienda el régimen de administración diaria de LUDIUM en pacientes con insuficiencia renal grave

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de LUDIUM a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse LUDIUM, el médico o debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Priapismo y deformación anatómica del pene: Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

LUDIUM se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores del CYP3A4: Debe tenerse precaución cuando se prescriba LUDIUM a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a LUDIUM (AUC).

LUDIUM y otros tratamientos para la disfunción eréctil: No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de LUDIUM con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar LUDIUM en dichas combinaciones.

Lactosa: LUDIUM contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de LUDIUM sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, Tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a LUDIUM, antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

El uso de LUDIUM® no está indicado en mujeres.

Embarazo: Los datos relativos al uso de Tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de LUDIUM durante el embarazo.

Lactancia: Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que Tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. LUDIUM no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad: Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres.

Interacciones:

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/o 20 mg de LUDIUM como se indica a continuación. Respecto a aquellos estudios de interacción en los que sólo se emplearon 10 mg de LUDIUM, no se pueden excluir completamente interacciones clínicamente relevantes con dosis superiores.

Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo:

Inhibidores del citocromo P450:
Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (AUC) a Tadalafilo 10 mg se duplicó y la Cmax aumentó en un 15 %, en relación con los valores de AUC y Cmax para LUDIUM solo. Cuando se administraron 400 mg diarios de Ketoconazol se produjo un aumento de cuatro veces en la exposición (AUC) a Tadalafilo 20 mg, y de un 22 % en la Cmax. La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a Tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la Cmax. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de Tadalafilo.
Por consiguiente, la incidencia de las reacciones adversas podría verse aumentadas.

Transportadores:
Se desconoce el papel de los transportadores (por ejemplo la p-glicoproteína) sobre la disponibilidad de Tadalafilo. Por lo tanto, existe un riesgo potencial de interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de estos transportadores.

Inductores del citocromo P450:
Rifampicina, un inductor del citocromo CYP3A4, disminuyó el AUC de Tadalafilo en un 88 %, en relación con los valores de AUC para Tadalafilo solo (10 mg). Cabe esperar que esta reducción en la exposición disminuya la eficacia de Tadalafilo, si bien se desconoce la magnitud de esta disminución de eficacia. Otros inductores del citocromo CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina pueden también disminuir la concentración plasmática de Tadalafilo.

Efectos de Tadalafilo sobre otros medicamentos:

Nitratos:
En ensayos clínicos, Tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de LUDIUM® a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico. En aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de LUDIUM (2,5 mg -20 mg) y presenten una situación clínica que suponga un riesgo para la vida en la que, a juicio del facultativo sea imprescindible el uso de nitratos, la administración de éstos no debe producirse hasta pasadas 48 horas desde la última dosis de LUDIUM. En tales circunstancias, sólo deben administrarse nitratos bajo supervisión médica y con una monitorización hemodinámica adecuada.

Antihipertensivos (incluyendo bloqueantes de los canales de calcio):
La administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y Tadalafilo (dosis diaria de 5 mg, y dosis única de 20 mg) aumenta de forma significativa el efecto hipotensor de este alfa bloqueante. Dicho efecto dura al menos 12 horas y puede ser sintomático, incluyendo la aparición de síncopes. Por tanto, no se recomienda la administración de esta combinación.
En los estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, no se notificaron tales efectos ni con alfuzosina ni con tamsulosina. Sin embargo, se debe tener precaución al utilizar Tadalafilo en pacientes que estén siendo tratados con cualquier alfa bloqueante, sobre todo en pacientes de edad avanzada. El tratamiento se debe iniciar con la dosis menor ajustándose de forma progresiva.

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de Tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de medicamentos antihipertensivos, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA, como enalapril), bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (diferentes tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueantes de los canales de calcio, beta-bloqueantes y/o alfa-bloqueantes). No existió interacción clínicamente significativa de Tadalafilo (se utilizó la dosis de 10 mg, excepto para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipino en los que se utilizó la dosis de 20 mg) con ninguna de estas clases. En otro estudio de farmacología clínica, se estudió Tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta cuatro clases de antihipertensivos. En sujetos que tomaban varios antihipertensivos las variaciones ambulatorias de la presión sanguínea parecían estar relacionadas con el grado de control de la presión sanguínea. Así, en los sujetos del estudio con la presión sanguínea bien controlada, la reducción de la misma fue mínima y similar a la observada en sujetos sanos. En los sujetos del estudio con la presión sanguínea sin controlar, la reducción fue mayor, aunque ésta no se asoció con síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos. En pacientes que reciban medicación antihipertensiva concomitante, Tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que (excepto con los alfa-bloqueantes –ver el párrafo anterior-) es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica. El análisis de los datos de los ensayos clínicos fase 3 mostró que no existían diferencias en cuanto a reacciones adversas en pacientes que tomaron Tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. A pesar de ello, se debe informar adecuadamente a los pacientes sobre la posible disminución de la presión sanguínea que puede aparecer cuando estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos.

Riociguat:
Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo Tadalafilo, está contraindicado.

Inhibidores de la 5-alfa reductasa:
En un ensayo clínico en el que se comparó la administración concomitante de Tadalafilo 5 mg y finasterida 5 mg frente a placebo y finasterida 5 mg para el alivio de los síntomas de la HBP (hiperplasia benigna de próstata), no se identificaron reacciones adversas nuevas. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando Tadalafilo se administre de forma concomitante con inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARIs) ya que no se ha llevado a cabo un estudio formal de interacción farmacológica para evaluar los efectos de Tadalafilo y los 5-ARIs.

Sustratos del CYP1A2 (e.j. teofilina):
En un estudio de farmacología clínica, cuando se administró Tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) no hubo interacción farmacocinética alguna. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca. Aunque es un efecto menor y no tuvo relevancia clínica

en este estudio, debería tenerse en cuenta cuando se vaya a administrar con estos medicamentos.

Etinilestradiol y terbutalina:
Se ha observado que Tadalafilo produce un aumento en la biodisponibilidad del etinilestradiol oral; un incremento similar debe esperarse con la administración oral de terbutalina, aunque las consecuencias clínicas son inciertas.

Alcohol:
La concentración de alcohol (nivel medio máximo de alcohol en sangre de 0,08 %) no se vio afectada por la administración concomitante de Tadalafilo (dosis de 10 ó 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de Tadalafilo tres horas después de la coadministración con alcohol. El alcohol se administró de manera que se maximizase la velocidad de absorción del alcohol (ayuno durante la noche y sin tomar alimentos hasta dos horas después de la ingesta de alcohol).

Tadalafilo (20 mg) no aumentó el descenso medio de la presión sanguínea producido por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol 40 % (vodka) en un varón de 80 kg) pero en algunos sujetos, se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. Cuando se administró Tadalafilo junto con dosis de alcohol más bajas (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y los mareos se produjeron con una frecuencia similar a la del alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con Tadalafilo (10 mg).

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450:
No se espera que Tadalafilo produzca una inhibición o inducción clínicamente significativa del aclaramiento de medicamentos metabolizados por las isoformas del citocromo CYP450. Los estudios han confirmado que LUDIUM® no inhibe o induce las isoformas del citocromo CYP450, incluyendo CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

Sustratos del CYP2C9 (e.j. R-warfarina):
Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a la S-warfarina o R-warfarina (sustrato del citocromo CYP2C9), ni sobre los cambios en el tiempo de protrombina inducido por warfarina.

Ácido acetilsalicílico:
Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por ácido acetilsalicílico.

Medicamentos antidiabéticos:
No se han realizado estudios de interacción específicos con medicamentos antidiabéticos.

Sobredosificación:

Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a voluntarios sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes. Los acontecimientos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas. En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de Tadalafilo.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C.

LUDIUM 5 MG

Inhibidor de la fosfodiesterasa 5



Bibliografia:

Ficha Técnica del producto Tadalafino (Acore) comprimidos recubiertos con película EFG, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: Septiembre 2023. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84402/FT_84402.html

Descripcion:

Ludium contiene Tadalafilo, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Tadalafilo 5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

LUDIUM 5 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Preparados urológicos, fármacos usados en disfunción eréctil, código ATC: G04BE08.

Mecanismo de acción:
Tadalafilo es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por tadalafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. El resultado es una relajación del músculo liso, permitiendo la afluencia de sangre a los tejidos del pene, produciendo por tanto una erección. Tadalafilo no produce efecto en el tratamiento de la disfunción eréctil en ausencia de estimulación sexual.
El efecto de la inhibición de la PDE5 sobre la concentración de cGMP en el cuerpo cavernoso, también se observa en el músculo liso de la próstata, la vejiga y su vascularización. La relajación vascular que se produce, aumenta la perfusión sanguínea, el cual podría ser el mecanismo por el que se reducen los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata. Estos efectos vasculares pueden estar complementados por la inhibición de la actividad del nervio aferente de la vejiga y la relajación del músculo liso de la próstata y de la vejiga.

Efectos farmacodinámicos:
Los estudios in vitro han mostrado que tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, en el músculo liso vascular y de las vísceras, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo. El efecto de tadalafilo sobre la PDE5 es

más selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad de tadalafilo para la PDE5 es más de 10.000 veces mayor que para la PDE1, la PDE2, y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos.

La selectividad de tadalafilo es más de 10.000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardiaca. Además, tadalafilo es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. También tadalafilo es más de 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

Eficacia clínica y seguridad:
La administración de tadalafilo a sujetos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con placebo en la presión sanguínea sistólica y diastólica, tanto en posición supina (disminución media máxima de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), como en bipedestación (disminución media máxima de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente), ni cambios significativos en la frecuencia cardíaca.

En un estudio para evaluar los efectos de tadalafilo sobre la visión, no se detectó deterioro de la discriminación de los colores (azul/verde) usando la prueba de Farnsworth-Munsell 100-hue. Este hecho es consistente con la baja afinidad de tadalafilo por la PDE6 en comparación con la PDE5. A lo largo de los ensayos clínicos, las notificaciones de cambios en el color de la visión fueron raras (< 0,1 %).
Se realizaron tres ensayos en hombres para investigar el efecto potencial sobre la espermatogénesis de tadalafilo 10 mg (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrados diariamente. En dos de estos ensayos se observaron disminuciones en el recuento espermático y en la concentración de esperma asociadas al tratamiento con tadalafilo que no parecen tener relevancia clínica. Estos efectos no estuvieron asociados a alteraciones de otros parámetros tales como motilidad, morfología y FSH.

Disfunción eréctil:
Se realizaron tres ensayos clínicos para tadalafilo a demanda en 1.054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el período de respuesta a tadalafilo. Tadalafilo demostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo tanto en la función eréctil como en la capacidad para mantener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la dosificación, como en la capacidad de alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un periodo de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación.
En un ensayo de 12 semanas de duración que incluyó 186 pacientes (142 tratados con tadalafilo y 44 con placebo) con disfunción eréctil causada por lesión en la médula espinal, tadalafilo mejoró significativamente la función eréctil, alcanzando un porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias de un 48 % en los pacientes tratados con tadalafilo 10 mg ó 20 mg (dosis flexible, a demanda) en comparación con un 17 % en los pacientes del grupo placebo.
Para la evaluación de la administración diaria de tadalafilo en dosis de 2,5, 5 y 10 mg, inicialmente se llevaron a cabo 3 ensayos clínicos en los que se incluyeron un total de 853 pacientes con diferentes edades (rango 21-82 años) y razas, disfunción eréctil de diferentes grados de gravedad (leve, moderado, grave) y etiologías. En los dos estudios principales de eficacia en población general con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 57-67 % en los pacientes tratados con tadalafilo 5 mg, y de un 50 % en los pacientes tratados con tadalafilo 2,5 mg, en comparación con un 31-37 % en los pacientes del grupo placebo. En el ensayo en pacientes diabéticos con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 41 % y de un 46 % en los pacientes tratados con tadalafilo 5 mg y 2,5 mg respectivamente, en comparación con un 28 % en los pacientes del grupo placebo. La mayoría de los pacientes en los tres ensayos habían respondido previamente a un tratamiento a demanda con inhibidores de la PDE5. En un estudio posterior, 217 pacientes que no habían sido tratados previamente con inhibidores de PDE5 fueron asignados aleatoriamente a tadalafilo 5 mg una vez al día frente a placebo. El porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 68% en los pacientes tratados con tadalafilo en comparación con un 52 % en los pacientes tratados con placebo.

Hiperplasia benigna de próstata:
Tadalafilo fue estudiado en 4 ensayos de 12 semanas de duración que incluyeron más de 1500 pacientes con signos y síntomas de hiperplasia benigna de próstata. La mejoría en puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos con tadalafilo 5 mg en los cuatro ensayos fue -4.8, -5.6, -6.1 y -6.3 comparado con -2.2, -3.6, -3.8 y -4.2 con placebo. La mejoría en la puntuación total en la escala internacional de síntomas prostáticos ocurrieron en un periodo de tiempo tan corto como 1 semana. En uno de los ensayos, que también incluyó tamsulosina 0.4 mg como un comparador activo, la mejoría en la puntuación total de la escala internacional de

síntomas prostáticos con tadalafilo 5 mg, tamsulosina y placebo fueron -6.3, -5.7 y -4.2 respectivamente.
Uno de estos ensayos evaluó la mejoría en la disfunción eréctil y los signos y síntomas de hiperplasia prostática benigna en pacientes con ambas enfermedades. Las mejorías en el dominio función eréctil del índice internacional de función eréctil y en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos en este estudio fueron 6,5 y -6.1 con 5 mg de tadalafilo en comparación con 1.8 y -3.8 con placebo, respectivamente. El porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 71.9% con tadalafilo 5 mg comparado con el 48.3% con placebo.
La sostenibilidad del efecto fue evaluada en un estudio abierto de extensión de uno de los ensayos, el cual mostró que la mejoría en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos observada a las 12 semanas se mantuvo hasta 1 año más con el tratamiento con tadalafilo 5 mg.

Población pediátrica:
Se ha realizado un único estudio en pacientes pediátricos con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) en los que no se observó evidencia de eficacia. El estudio de tadalafilo de 3 grupos de tratamiento, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y paralelo, se realizó en 331 niños de edades comprendidas entre 7 y 14 años con DMD que recibieron de forma simultánea tratamiento con corticosteroides. El estudio incluyó un período de 48 semanas doble ciego en el que los pacientes fueron asignados al azar a tadalafilo 0,3 mg/kg, tadalafilo 0,6 mg/kg, o placebo diario. Tadalafilo no demostró eficacia en el retraso de la disminución de la deambulación medida por la variable principal de distancia recorrida a pie en 6 minutos (DR6M): el cambio medio por mínimos cuadrados (MC) para la DR6M a las 48 semanas fue de -51,0 metros (m) en el grupo placebo, comparado con -64,7 m en el grupo de tadalafilo 0,3 mg/kg (p = 0,307) y -59,1 m en el grupo de tadalafilo 0,6 mg/kg (p = 0,538). Además, no hubo evidencia de eficacia de ninguno de los análisis secundarios realizados en este estudio. Los resultados globales de seguridad de este estudio fueron, de forma general, consistentes con el conocido perfil de seguridad de tadalafilo y con los efectos adversos (EA) esperados en una población pediátrica de DMD que recibía corticosteroides.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con tadalafilo en diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la disfunción eréctil.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: Tadalafilo se absorbe inmediatamente tras la administración por vía oral y la concentración plasmática máxima media (Cmax) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la dosificación. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo después de la administración oral.
Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafilo se ven influidos por la ingesta, por lo que LUDIUM puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción.

Distribución: El volumen medio de distribución es aproximadamente 63 l, indicando que tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94 % de tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve afectada por la función renal alterada.
En el semen de voluntarios sanos se detectó menos del 0,0005 % de la dosis administrada.

Biotransformación: Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos selectivo que tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas.

Eliminación: El aclaramiento medio de tadalafilo es de 2,5 l/h y la semivida plasmática es 17,5 horas en individuos sanos. Tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61 % de la dosis administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36 % de la dosis).

Linealidad/ No linealidad: La farmacocinética de tadalafilo en individuos sanos es lineal respecto al tiempo y a la dosis. En el rango de dosis de 2,5 hasta 20 mg, la exposición (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis administrada. El estado estacionario se alcanza a los 5 días, con una dosis única diaria.

La farmacocinética determinada en un grupo de pacientes con disfunción eréctil es similar a la farmacocinética en individuos sin disfunción eréctil.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada: Tadalafilo mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más), resultando en una exposición (AUC) un 25 % superior en comparación con voluntarios sanos, de edades comprendidas entre 19 y 45 años. Esta influencia de la edad no es clínicamente significativa y no requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: En estudios de farmacología clínica en los que se emplearon dosis únicas de tadalafilo (5 mg a 20 mg), la exposición a tadalafilo (AUC) fue aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) y en individuos con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la Cmax fue hasta un 41 % superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de tadalafilo.

Insuficiencia hepática: La exposición a tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh grado A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg de tadalafilo. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C).
No se dispone de datos acerca de la administración diaria de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática. Si se prescribe LUDIUM una vez al día, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Pacientes con diabetes: La exposición a tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19 % inferior con respecto al valor de AUC en individuos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD
Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.
No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1.000 mg/kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC humana para una dosis de 20 mg.
No se produjo alteración de la fertilidad en ratas machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 - 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio seminífero tubular que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros.

Indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos.
Para que LUDIUM sea efectivo en el tratamiento de la disfunción eréctil es necesaria la estimulación sexual.
Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata en hombres adultos.
El uso de LUDIUM no está indicado en mujeres.

Código ATC: G04BE08
Grupo terapéutico: Fármacos usados en disfunción eréctil

Posología y Administración:

Uso oral
Dosis: según prescripción médica.

Posología

Disfunción eréctil en hombres adultos:
En general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos.
En aquellos pacientes en los que tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual. La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día.
Tadalafilo 10 y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo.

Hiperplasia benigna de próstata en hombres adultos:
La dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora, con o sin alimentos. La dosis recomendada para hombres adultos que estén siendo tratados tanto para la hiperplasia benigna de próstata como para la disfunción eréctil es también de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. Aquellos pacientes que no puedan tolerar tadalafilo 5 mg para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata deben considerar una alternativa terapéutica, ya que no se ha demostrado la eficacia de tadalafilo 2,5 mg para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata.

Poblaciones especiales

Hombres de edad avanzada:
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Hombres con insuficiencia renal:
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis máxima recomendada para el tratamiento a demanda es de 10 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda la administración diaria de tadalafilo 2,5 ó 5 mg para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata.

Hombres con insuficiencia hepática:
La dosis recomendada para el tratamiento de la disfunción eréctil con LUDIUM a demanda es de 10 mg tomados antes de la relación sexual prevista, con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de LUDIUM en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse en este grupo de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de tadalafilo superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática.
No se ha estudiado el régimen de administración diaria de LUDIUM para el tratamiento tanto de la disfunción eréctil como de la hiperplasia benigna de próstata en pacientes con insuficiencia hepática; por lo tanto, en caso de prescribirse, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Hombres diabéticos:
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica:
No existe una recomendación de uso específica para LUDIUM en la población pediátrica en relación al tratamiento de la disfunción eréctil.

Forma de administración:
LUDIUM está disponible en comprimidos recubiertos de 5 y 20 mg para administración por vía oral.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Durante los ensayos clínicos, se observó que Tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del Tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, LUDIUM está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico.

LUDIUM no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de LUDIUM está contraindicado en:
- Pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos.
- Pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores.
- Pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada.
- Pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

LUDIUM está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5.

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo LUDIUM, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tomando LUDIUM para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata fueron cefalea, dispepsia, dolor de espalda y mialgia, cuya incidencia aumenta al aumentar la dosis de LUDIUM. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. La mayoría de las cefaleas notificadas con LUDIUM de administración diaria, se presentan durante los primeros 10 a 30 días tras comenzar con el tratamiento.

Resumen tabulado de reacciones adversas:
La siguiente tabla recoge las reacciones adversas observadas en notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos controlados con placebo para el tratamiento a demanda o a diario de la disfunción eréctil y el tratamiento a diario de la hiperplasia benigna de próstata.

Frecuencia establecida: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				
		Reacciones de hipersensibilidad	Angioedema(²)	
Trastornos del sistema nervioso				
	Cefalea	Mareo	Accidente cerebrovascular¹ (incluyendo acontecimientos hemorrágicos), síncope, accidentes isquémicos transitorios1, migraña², convulsiones², amnesia transitoria.	
Trastornos oculares				
		Visión borrosa, sensación descrita como dolor de ojos	Defecto del campo de visión, edema parpebral, hiperemia conjuntival, neuropatía	Coriorretinopatía serosa central

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
			óptica isquémica anterior no arterítica (NAION)[2], obstrucción vascular retiniana[2]	
Trastornos del oído y del laberinto				
		Acúfenos	Sordera súbita	
Trastornos cardiacos[1]				
		Taquicardia, palpitaciones	Infarto de miocardio, angina de pecho inestable[2], arritmia ventricular[2]	
Trastornos vasculares				
	Rubor	Hipotensión[3], hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
	Congestión nasal	Disnea, epistaxis		
Trastornos gastrointestinales				
	Dispepsia	Dolor abdominal, vómitos, náuseas, reflujo gastroesofágico		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
		Erupción cutánea	Urticaria, síndrome Stevens-Johnson[2], dermatitis exfoliativa[2], hiperhidrosis (sudoración)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Dolor de espalda, mialgia, dolor en extremidades			
Trastornos renales y urinarios				
		Hematuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
		Erección prolongada	Priapismo, hemorragia peneana, hematospermia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
		Dolor torácico[1] , edema periférico, fatiga	Edema facial[2], Muerte cardiaca súbita [1],[2]	

([1]) La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular.
([2]) Reacciones adversas comunicadas durante la comercialización pero no observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo.
([3]) Se notificó con mayor frecuencia cuando se administró Tadalafilo a pacientes que ya están tomando medicamentos antihipertensivos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas: se ha notificado un ligero aumento en la incidencia de alteraciones electrocardiográficas, fundamentalmente bradicardia sinusal, en pacientes tratados con Tadalafilo en régimen de administración diaria en comparación con placebo. La mayoría de estas alteraciones en el ECG no estuvieron asociadas a reacciones adversas.

Otras poblaciones especiales: los datos en pacientes mayores de 65 años que recibieron Tadalafilo en ensayos clínicos, bien para el tratamiento de la disfunción eréctil o para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, son limitados. En ensayos clínicos con Tadalafilo tomado a demanda para el tratamiento de la

disfunción eréctil, se notificó diarrea con más frecuencia en pacientes mayores de 65 años. En ensayos clínicos con Tadalafilo 5 mg tomados una vez al día para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, los pacientes mayores de 75 años notificaron con mayor frecuencia mareo y diarrea.

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

Precauciones y Advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con LUDIUM:
Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil o la hiperplasia benigna de próstata y determinar las potenciales causas subyacentes. Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos. Antes de comenzar el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata con tadalafilo, los pacientes deben ser examinados para descartar la presencia de un carcinoma de próstata y evaluados cuidadosamente en cuanto a enfermedades cardiovasculares (ver sección Contraindicaciones). La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si LUDIUM es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular:
Durante los ensayos clínicos y/o después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con LUDIUM, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores. En pacientes que estén en tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos, tadalafilo puede inducir una disminución de la presión sanguínea. Cuando se inicie una pauta de administración diaria de tadalafilo, deberá valorarse adecuadamente desde el punto de vista clínico la posibilidad de realizar un ajuste de dosis de la medicación antihipertensiva. En pacientes que están tomando alfa1 bloqueantes, la administración concomitante de LUDIUM puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión:
Se han notificado alteraciones visuales, incluida Coriorretinopatía Serosa Central (CSC), y casos de NAION en relación con la utilización de LUDIUM y otros inhibidores de la PDE5. La mayoría de los casos de CSC se resolvieron espontáneamente después de suspender tadalafilo. Respecto a NAION, los análisis de los datos observacionales sugieren un aumento del riesgo de NAION agudo en hombres con disfunción eréctil después de la exposición a tadalafilo u otros inhibidores de la PDE5. Como esto puede ser relevante para todos los pacientes expuestos a tadalafilo, se debe informar al paciente de que, en caso de presentar una alteración visual súbita, deterioro de la agudeza visual y/o distorsión visual, debe interrumpir el tratamiento con tadalafilo y consultar con un médico inmediatamente (ver Contraindicaciones).

Disminución o pérdida súbita de audición:
Se han notificado casos de pérdida súbita de audición después del uso de Tadalafilo. Aunque en algunos casos estaban presentes otros factores de riesgo (tales como la edad, diabetes, hipertensión y antecedentes previos de pérdida de audición), se debe informar a los pacientes que dejen de tomar Tadalafilo y busquen atención médica inmediata en caso de disminución súbita o pérdida de audición.

Insuficiencia renal:
Debido al aumento de la exposición al tadalafilo (AUC), la experiencia clínica limitada y la imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis, no se recomienda el régimen de administración diaria de tadalafilo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática:
Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). No se ha estudiado el régimen de administración diaria para el tratamiento bien de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata en pacientes con insuficiencia hepática. En caso de prescribirse tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Priapismo y deformación anatómica del pene:
Se debe advertir a los pacientes que, si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.
LUDIUM se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores del CYP3A4:
Debe tenerse precaución cuando se prescriba Tadalafilo a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol y eritromicina), ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (AUC).

LUDIUM y otros tratamientos para la disfunción eréctil:
No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de LUDIUM con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar LUDIUM® en dichas combinaciones.

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

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS
La influencia de LUDIUM sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, Tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a LUDIUM antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

El uso de LUDIUM no está indicado en mujeres.

Embarazo: los datos relativos al uso de Tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de LUDIUM durante el embarazo.

Lactancia: los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que Tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. LUDIUM no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad: se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres.

Interacciones:

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/o 20 mg de Tadalafilo como se indica a continuación. Respecto a aquellos estudios de interacción en los que sólo se emplearon 10 mg de Tadalafilo, no se pueden excluir completamente interacciones clínicamente relevantes con dosis superiores.

Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo

Inhibidores del citocromo P450:
Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (AUC) a Tadalafilo 10 mg se duplicó y la Cmax aumentó en un 15 %, en relación con los valores de AUC y Cmax para LUDIUM solo. Cuando se administraron 400 mg diarios de Ketoconazol se produjo un aumento de cuatro veces en la exposición (AUC) a Tadalafilo 20 mg, y de un 22 % en la Cmax. La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a Tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la Cmax. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de Tadalafilo.
Por consiguiente, la incidencia de las reacciones adversas podría verse aumentada.

Transportadores:
Se desconoce el papel de los transportadores (por ejemplo la p-glicoproteína) sobre la disponibilidad de Tadalafilo. Por lo tanto, existe un riesgo potencial de interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de estos transportadores.

Inductores del citocromo P450:
Rifampicina, un inductor del citocromo CYP3A4, disminuyó el AUC de Tadalafilo en un 88 %, en relación con los valores de AUC para Tadalafilo solo (10 mg). Cabe esperar que esta reducción en la exposición disminuya la eficacia de Tadalafilo, si bien se desconoce la magnitud de esta disminución de eficacia. Otros inductores del citocromo CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina pueden también disminuir la concentración plasmática de Tadalafilo.

Efectos de Tadalafilo sobre otros medicamentos

Nitratos:
En ensayos clínicos, Tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de Tadalafilo a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico., en aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de Tadalafilo (2,5 mg -20 mg) y presenten una situación clínica que suponga un riesgo para la vida en la que, a juicio del facultativo sea imprescindible el uso de nitratos, la administración de éstos no debe producirse hasta pasadas 48 horas desde la última dosis de Tadalafilo. En tales circunstancias, sólo deben administrarse nitratos bajo supervisión médica y con una monitorización hemodinámica adecuada.

Antihipertensivos (incluyendo bloqueantes de los canales de calcio):
La administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y Tadalafilo (dosis diaria de 5 mg, y dosis única de 20 mg) aumenta de forma significativa el efecto hipotensor de este alfa bloqueante. Dicho efecto dura al menos 12 horas y puede ser sintomático, incluyendo la aparición de síncopes. Por tanto, no se recomienda la administración de esta combinación.
En los estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, no se notificaron tales efectos ni con alfuzosina ni con tamsulosina. Sin embargo, se debe tener precaución al utilizar Tadalafilo en pacientes que estén siendo tratados con cualquier alfa bloqueante, sobre todo en pacientes de edad avanzada. El tratamiento se debe iniciar con la dosis menor ajustándose de forma progresiva.

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de Tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de medicamentos antihipertensivos, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA, como enalapril), bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (diferentes tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueantes de los canales de calcio, beta-bloqueantes y/o alfa-bloqueantes). No existió interacción clínicamente significativa de Tadalafilo (se utilizó la dosis de 10 mg, excepto para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipino en los que se utilizó la dosis de 20 mg) con ninguna de estas clases. En otro estudio de farmacología clínica, se estudió Tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta cuatro clases de antihipertensivos. En sujetos que tomaban varios antihipertensivos las variaciones ambulatorias de la presión sanguínea parecían estar relacionadas con el grado de control de la presión sanguínea. Así, en los sujetos del estudio con la presión sanguínea bien controlada, la reducción de la misma fue mínima y similar a la

observada en sujetos sanos. En los sujetos del estudio con la presión sanguínea sin controlar, la reducción fue mayor, aunque ésta no se asoció con síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos. En pacientes que reciban medicación antihipertensiva concomitante, Tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que (excepto con los alfa-bloqueantes –ver el párrafo anterior-) es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica. El análisis de los datos de los ensayos clínicos fase 3 mostró que no existían diferencias en cuanto a reacciones adversas en pacientes que tomaron Tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. A pesar de ello, se debe informar adecuadamente a los pacientes sobre la posible disminución de la presión sanguínea que puede aparecer cuando estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos.

Riociguat:
Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo Tadalafilo, está contraindicado.

Inhibidores de la 5-alfa reductasa:
En un ensayo clínico en el que se comparó la administración concomitante de Tadalafilo 5 mg y finasterida 5 mg frente a placebo y finasterida 5 mg para el alivio de los síntomas de la HBP (hiperplasia benigna de próstata), no se identificaron reacciones adversas nuevas. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando Tadalafilo se administre de forma concomitante con inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARIs) ya que no se ha llevado a cabo un estudio formal de interacción farmacológica para evaluar los efectos de Tadalafilo y los 5-ARIs.

Sustratos del CYP1A2 (e.j. teofilina):
En un estudio de farmacología clínica, cuando se administró Tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) no hubo interacción farmacocinética alguna. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca. Aunque es un efecto menor y no tuvo relevancia clínica en este estudio, debería tenerse en cuenta cuando se vaya a administrar con estos medicamentos.

Etinilestradiol y terbutalina:
Se ha observado que Tadalafilo produce un aumento en la biodisponibilidad del etinilestradiol oral; un incremento similar debe esperarse con la administración oral de terbutalina, aunque las consecuencias clínicas son inciertas.

Alcohol:
La concentración de alcohol (nivel medio máximo de alcohol en sangre de 0,08 %) no se vio afectada por la administración concomitante de tadalafilo (dosis de 10 ó 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de tadalafilo tres horas después de la coadministración con alcohol. El alcohol se administró de manera que se maximizase la velocidad de absorción del alcohol (ayuno durante la noche y sin tomar alimentos hasta dos horas después de la ingesta de alcohol). Tadalafilo (20 mg) no aumentó el descenso medio de la presión sanguínea producido por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol 40 % (vodka) en un varón de 80 kg) pero en algunos sujetos, se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. Cuando se administró tadalafilo junto con dosis de alcohol más bajas (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y los mareos se produjeron con una frecuencia similar a la del alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (10 mg).

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450:
No se espera que Tadalafilo produzca una inhibición o inducción clínicamente significativa del aclaramiento de medicamentos metabolizados por las isoformas del citocromo CYP450. Los estudios han confirmado que LUDIUM no inhibe o induce las isoformas del citocromo CYP450, incluyendo CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

Sustratos del CYP2C9 (e.j. R-warfarina):
Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a la S-warfarina o R-warfarina (sustrato del citocromo CYP2C9), ni sobre los cambios en el tiempo de protrombina inducido por warfarina.

Ácido acetilsalicílico:
Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por ácido acetilsalicílico.

Medicamentos antidiabéticos:
No se han realizado estudios de interacción específicos con medicamentos antidiabéticos.

Sobredosificación:

Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a voluntarios sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes. Los acontecimientos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas. En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C.

MIGRAX

Antijaquecoso



Bibliografia:

1. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2008, Selected Revisions November 2008. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814

2. Drugdex Evaluations, Micromedex Dihidroergotamina. Febrero 27, 2012.

3. Drugdex Evaluations, Micromedex Paracetamol. Febrero 13, 2012.

4. Drugdex Evaluations, Micromedex Cafeína. Enero 11, 2012

5. Mantindale. The Complete Drug Reference. 36a Edición. 2009; 618-1119

Descripcion:

MIGRAX es la asociación de tres principios activos: paracetamol, cafeína y dihidroergotamina destinados en conjunto a tratar el síndrome jaquecoso agudo.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Paracetamol 450 mg.
Cafeína 40 mg.
Dihidroergotamina mesilato 1 mg.
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Estuche con 10 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Asociación de tres principios activos: Paracetamol, Cafeína y Dihidroergotamina Mesilato, destinados en conjunto a tratar el síndrome jaquecoso agudo.

La dihidroergotamina es un alcaloide semisintético del cornezuelo de centeno (producto de un hongo que crece en el centeno y otros granos) que tiene efectos más débiles oxitócicos y vasoconstrictores que la ergotamina.

La dihidroergotamina es un agente alfa-bloqueante adrenérgico que ejerce un efecto estimulante directo sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos periféricos y craneales.

Paracetamol o Acetaminofeno es un derivado para-aminofenol que posee propiedades analgésicas y antipiréticas y una débil actividad antiinflamatoria.

El paracetamol es un analgésico de acción central y antipirética con mínimas propiedades anti-inflamatorias. El mecanismo de acción de acetaminofeno en la reducción del dolor es desconocido, pero puede ser debido a una inhibición de la síntesis central de prostaglandinas y una elevación del umbral del dolor.

La cafeína es una metilxantina que al igual que la teofilina, inhibe la enzima fosfodiesterasa y tiene un efecto antagonista en los receptores de adenosina centrales. Es un estimulante del sistema nervioso central, en particular de los centros superiores, y puede producir un estado de vigilia y un aumento de la actividad mental.

MECANISMO DE ACCIÓN
La dihidroergotamina se ha usado principalmente en la migraña, produciendo efectos beneficiosos a través de la vasoconstricción de la arteria carótida externa dilatada, con una disminución concomitante en la amplitud de las pulsaciones. Dihidroergotamina también afecta a las neuronas serotoninérgicas centrales que pueden jugar un papel en sus efectos beneficiosos en la migraña.

Dihidroergotamina ejerce un efecto selectivo vasoconstrictor sobre los vasos sanguíneos (venas y vénulas), con menos efecto sobre los vasos de resistencia (arterias y arteriolas). Estos efectos contrarrestan la estasis venosa y aceleran el retorno venoso desde las extremidades inferiores, por lo general sin alteraciones en la resistencia periférica

El acetaminofeno puede inducir analgesia por inhibición de la isoenzima (COX) ciclooxigenasa, particularmente la isoforma COX-2, actuando como un co-sustrato en el sitio para la reducción de peroxidasa.

Otros mecanismos propuestos para la analgesia incluyen la activación indirecta de los receptores cannabinoides (CB1), la modulación de las vías serotoninérgicas y opiáceas, la inhibición de la producción de óxido nítrico, y la hiperalgesia inducida por la sustancia P.
El acetaminofeno reduce la fiebre mediante la inhibición de la formulación y liberación de prostaglandinas en el SNC y por la inhibición de pirógenos endógenos en el centro termorregulador hipotalámico.

La cafeína es un potente inhibidor competitivo de la enzima fosfodiesterasa, la enzima responsable para la inactivación del 3', 5'-adenosin monofosfato cíclico (cAMP). Se han demostrado in vitro, aumentos de los niveles de AMPc intracelular para funcionar como un mediador de las actividades celulares, tales como la relajación del músculo liso y la inhibición de la liberación de histamina por los mastocitos. Cafeína también aumenta la permeabilidad del calcio en el retículo sarcoplasmatico y bloquea competitivamente los receptores de adenosina.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción
La biodisponibilidad de dihidroergotamina después de una dosis oral es muy baja, menos del 1% (rangos de 0,17% a 0,94%). La absorción desde el tracto gastrointestinal es pobre y errática. La baja biodisponibilidad se determina por un extenso metabolismo hepático de primer paso.

Paracetamol tiene una biodisponibilidad oral del 85% a 98%. Es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal con un peak de concentración plasmática que ocurre alrededor de 10 a 60 minutos después de una dosis oral. Paracetamol puede ser tomado con o sin alimentos. Cuando es administrado con alimentos, la Cmáx se retrasa, pero el grado de absorción no se ve afectado.

Cafeína es bien y rápidamente absorbida después de una dosis oral y es extensamente distribuida en todo el organismo. Cafeína pasa rápidamente al SNC y saliva; bajas concentraciones también están presentes en la leche humana. Cafeína cruza la placenta.

Distribución
Dihidroergotamina presenta una unión a proteínas plasmáticas del 90% a 95 % y presenta un volumen de distribución de 14,5 L/Kg.
La unión de paracetamol a proteínas es baja, solo un 10 a 25% se une a las proteínas plasmáticas.
Cafeína es extensamente distribuida en todo el organismo. En adultos, presenta in vitro aproximadamente un 36% de unión a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es 35 a 40 litros. En pacientes con cirrosis compensada el volumen de distribución se ve reducido.

Metabolismo
Dihidroergotamina se somete a un extenso metabolismo en el hígado. Su principal metabolito es 8-hidroxi-dihidroergotamina y es farmacológicamente activo.

Paracetamol es metabolizado principalmente en el hígado por conjugación con glucurónidos y sulfatos, y por oxidación vía isoenzimas CYP, principalmente por la CYP2E1.

En adultos, Cafeína es metabolizada casi completamente en el hígado vía oxidación, demetilación y acetilación. Los principales metabolitos activos son Paraxantina, Teobromina y Teofilina.

Excreción
La dihidroergotamina es excretada como metabolitos, principalmente en la bilis. 5 a 10% es excretada en la orina, de lo cual solo trazas corresponden a la droga inalterada.

Cafeína y su metabolito Teofilina son excretadas en la orina. En adultos, aproximadamente el 1% de la dosis de cafeína es excretada inalterada en la orina. En adultos sanos, la vida media de eliminación de la cafeína es de 4 a 5 horas

Más del 90% de la dosis de paracetamol se excreta en 24 horas. Los metabolitos de paracetamol se excretan en la orina y menos del 5% de la dosis de paracetamol se excreta como fármaco sin cambios en la orina.

Deterioro de la función hepática y renal
En pacientes con enfermedad hepática o renal severa, la dosis debe ser reducida.

Indicaciones:

Migrax está indicado en el tratamiento sintomático de las cefaleas vasculares.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: Según prescripción médica.

Dosis usual adultos: Comenzar con 1 ó 2 comprimidos en el momento de la aparición de los primeros síntomas de la crisis, si ésta no cediera luego de 20 a 30 minutos, puede administrarse 1 comprimido adicional.

Dosis Máxima Diaria: No sobrepasar los 6 comprimidos de Migrax® en un día.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes del producto.
Embarazo y Lactancia
Insuficiencia hepática
Daño hepático severo
Enfermedad vascular periférica
Hipotensión
Hipertensión
Sepsis
Insuficiencia renal
Angina
Infarto al miocardio
Enfermedad coronaria isquémica

Reacciones Adversas:

Producto de la administración de paracetamol se ha reportado hipertensión como reacción adversa. Hipotermia transitoria se ha reportado en adultos después de haber recibido dosis terapéuticas y sobredosis de paracetamol. Es menos probable que el uso de paracetamol cause más complicaciones gastrointestinales que el ácido acetilsalicílico; sin embargo, los alcohólicos crónicos tienen mayor riesgo de sangrado gástrico. Anemia, hemólisis, anemia hemolítica y metahemoglobinemia han sido reportadas tras la administración de paracetamol. El paracetamol se debe utilizar con precaución en individuos con deficiencia de la glucosa -6 - fosfato deshidrogenasa (G6PD).

También han sido reportadas reacciones hematológicas que incluyen trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis. Rash cutáneo y otras reacciones de hipersensibilidad han ocurrido ocasionalmente.

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

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

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

Pueden ocurrir a altas dosis de dihidroergotamina (o su uso prolongado), síntomas de ergotismo que incluyen trastornos circulatorios manifestados por frialdad de la piel, dolores musculares severos, y estasis vascular que puede causar gangrena periférica seca, estos síntomas están relacionados con vasoconstricción intensa y formación de trombos; Puede ocurrir dolor precordial similar a la angina, taquicardia sinusal transitoria, y bradicardia, junto con hipotensión o hipertensión. La incidencia de la vasoconstricción y la gangrena parece ser menos con dihidroergotamina que con ergotamina.

Dihidroergotamina mesilato: Reacciones de vasoconstricción, náuseas y vómitos han sido reportadas. Dihidroergotamina no parece producir reacciones de dependencia física.

En altas dosis (más de 250 mg/día) cafeína puede producir efectos adversos cardiovasculares, los cuales incluyen arritmias, sofocos, palpitaciones, taquicardia, prolongación del intervalo QRS, infarto de miocardio y esplácnico menor. También pueden ocurrir reacciones adversas del SNC tales como inquietud, excitación, insomnio, confusión, agitación psicomotriz, nerviosismo, irritabilidad, temblores y contracciones musculares.

Se ha reportado hipoglicemia e hiperglucemia con el uso de cafeína.

Se han reportado con el uso de cafeína trastornos gastrointestinales, incluyendo intolerancia a la alimentación, enterocolitis necrotizante, gastritis y hemorragia gastrointestinal.

Precauciones y Advertencias:

"Precaución: Producto potencialmente hepatotóxico, que puede además causar reacciones graves a la piel".

Precaución en pacientes con riesgo de eventos cerebrovasculares y cardiovasculares.

Precaución en pacientes con daño o enfermedad hepática. Un ajuste de dosis puede ser requerido.

Pacientes con insuficiencia renal, severa (clearance de creatinina de 30 mL/min o menos), incrementa el riesgo de daño hepático, una disminución de la dosis puede ser necesario.

El tratamiento de migrañas con derivados del ergot puede producir cefaleas "de rebote", lo que induce al paciente a utilizar el medicamento en forma continua. Debe advertirse al paciente en este sentido para evitar su uso prolongado.

En cefaleas tensionales o leves se debe usar analgésicos tales como el paracetamol o la aspirina como terapia de primera línea.

Precaución en pacientes que usan simultáneamente más de un producto que contenga Paracetamol.

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

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

Informe a sus pacientes que Paracetamol puede presentarse como un ingrediente único o en asociación, para tratar síntomas de resfríos, tos, alergias, entre otros, bajo diferentes denominaciones comerciales.

Debido a que la nicotina es un vasoconstrictor, por lo tanto se debe evitar fumar y/o usar productos que contengan nicotina mientras toma este medicamento, puede aumentar el riesgo de efectos secundarios graves, como problemas cardíacos (como dolor en el pecho, ritmo cardíaco acelerado / lento / irregular) y la disminución del suministro de sangre al cerebro, manos o pies.
Se debe evitar la exposición al frío excesivo porque puede agravar la vasoconstricción periférica.

Ciertos alimentos o bebidas o aditivos de los alimentos (como el vino tinto, queso, chocolate, glutamato monosódico, alcohol), así como algunos patrones de estilo de vida (comer/hábitos de sueño irregulares, estrés) puede provocar una migraña. Evitar estos "activadores" puede ayudar a disminuir la frecuencia de las migrañas.

Uso en ancianos y/o pacientes debilitados:
Los pacientes de edad avanzada son más propensos a desarrollar enfermedad vascular periférica oclusiva. El riesgo de hipotermia en esta población es mayor.

Uso pediátrico:
No ha sido establecida la seguridad y eficacia de este producto en pacientes pediátricos

Embarazo y Lactancia:

No se recomienda este producto en el embarazo, debido a que la dihidroergotamina tiene propiedades oxitócicas.
Los alcaloides del cornezuelo de centeno se excretan en la leche materna, inhiben la lactancia y pueden producir ergotismo (vómitos, diarrea, pulso débil, presión arterial inestable, crisis convulsivas) en el lactante.

No usar en embarazo ni en lactancia.

Interacciones:

Jugo de Pomelo: La administración concomitante de jugo de pomelo con los derivados del cornezuelo produce un aumento de las concentraciones plasmáticas y un mayor riesgo de ergotismo (náuseas, vómitos, isquemia vasoespástica).

Los vasoconstrictores sistémicos y otros alcaloides del cornezuelo, administrados concomitantemente con derivados de la ergotamina producen isquemia vascular periférica y gangrena, por lo que no se recomienda su administración.

El riesgo de toxicidad por paracetamol puede ser aumentado en pacientes que reciben otras drogas potencialmente hepatotóxicas o drogas que inducen las enzimas microsomales hepáticas. La absorción de paracetamol puede ser acelerada por drogas tales como metoclopramida. Cuando se administra concomitantemente paracetamol y Probenecid, la excreción puede ser afectada y las concentraciones plasmáticas alteradas. Colestiramina reduce la absorción de paracetamol si se administra dentro de 1 hora luego de la administración de paracetamol.

El uso simultáneo de alcohol y paracetamol puede aumentar el metabolismo de este último mediado por CYP2E1 formando un metabolito hepatotóxico.

Paracetamol puede aumentar la toxicidad del cloranfenicol (vómitos, hipotensión, hipotermia)

Sobredosificación:

En caso de sobredosis, se puede producir mareos, náuseas, vómitos y dolor abdominal, isquemia periférica, frialdad de manos y pies, taquicardia, cianosis, daño hepático con o sin insuficiencia renal, coma.

Tratamiento general de la sobredosis
Lavado gástrico, administración oral de carbón activado, hemodiálisis y acetilcisteína en dosis adecuadas. Además, vasodilatadores y aspirina.

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.

MOXAVAL

Antibiótico



Bibliografia:

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

Descripcion:

MOXAVAL contiene moxifloxacino, un antibacteriano fluoroquinolónico

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Moxifloxacino (como clorhidrato) 400 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envases con 7 y 10 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Quinolonas antibacterianas, fluoroquinolona, código ATC: J01MA14

Mecanismo de acción:
Moxifloxacino posee actividad in vitro frente a un amplio espectro de microorganismos patógenos Gram- positivos y Gram-negativos.

La acción bactericida de moxifloxacino resulta de la inhibición de ambos tipos de topoisomerasas II (ADN girasa y topoisomerasa IV) necesarias para la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. Parece que la porción C8-metoxi contribuye a favorecer la actividad y a reducir la selección de mutantes resistentes de las bacterias Gram-positivas, en comparación con el grupo C8-H. La presencia masiva del sustituyente bicicloamina en la posición C7 impide el eflujo activo, asociado a los genes norA o pmrA observados en determinadas bacterias Gram-positivas.

Las investigaciones farmacodinámicas demostraron que moxifloxacino presenta una actividad bactericida dependiente de la concentración. Las concentraciones mínimas bactericidas (CMB) están en el rango de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI).

Efectos sobre la flora intestinal en humanos:
Según referencias bibliográficas, tras la administración oral de moxifloxacino a voluntarios, se observaron los siguientes cambios en la flora intestinal: se produjo una reducción de Escherichia coli, Bacillus spp., Enterococcus spp. y Klebsiella spp., al igual que de los anaerobios Bacteroides vulgatus, Bifidobacterium spp,

Eubacterium spp y Peptostreptococcus spp. Hubo un aumento de Bacteriodes fragilis. Estos cambios se normalizaron al cabo de dos semanas.

Mecanismo de resistencia:
Los mecanismos de resistencia que inactivan penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas no interfieren en la actividad antibacteriana de moxifloxacino. Otros mecanismos de resistencia como las alteraciones de la permeabilidad (común en Pseudomonas aeruginosa) y los mecanismos de eflujo también pueden modificar la sensibilidad a moxifloxacino. La resistencia in vitro a moxifloxacino se adquiere mediante un proceso gradual, a través de mutaciones en los lugares diana de ambas topoisomerasas II, ADN girasa y topoisomerasa IV. Moxifloxacino es un sustrato para los mecanismos de eflujo activo en los organismos Gram-positivos.

Se observa resistencia cruzada con otras fluoroquinolonas. Sin embargo, dado que moxifloxacino inhibe tanto la topoisomerasa II como la IV con actividad similar en algunas bacterias Gram-positivas, estas bacterias pueden ser resistentes a otras quinolonas, pero sensibles a moxifloxacino.

Puntos de corte:
Los puntos de corte de difusión en disco clínicos de CIM establecidos por EUCAST para moxifloxacino (01.01.2023) son:

Microorganismo	Sensible	Resistente
Staphylococcus aureus y Staphylococcus argenteus	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 mm	> 0.25 mg/l < 25 mm
Estafilococos coagulasa negativos	≤ 0,25 mg/l ≥ 28 mm	> 0,25 mg/l < 28 mm
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
Streptococcus grupos A, B, C, G	≤0,5 mg/l ≥19 mm	> 0,5 mg/l < 19 mm
Haemophilus influenzae	≤ 0,125 mg/l (1) ≥ 28 mm	> 0,125 mg/l < 28 mm
Moraxella catharralis	≤ 0,25 mg/l ≥ 26 mm	> 0,25 mg/l < 26 mm
Enterobacterales	≤ 0,25 mg/l ≥ 22 mm	> 0,25 mg/l < 22 mm
Corynebacterium spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
Puntos de corte no relacionados con la especie*	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l

*Los puntos de corte no relacionados con la especie se determinaron principalmente a partir de datos farmacocinéticos/farmacodinámicos y son independientes de las distribuciones de CMI de las especies en cuestión. Sólo se utilizan para especies sin punto de corte específico asignado y no se deben utilizar en especies para las que no se han determinado todavía criterios de interpretación.

Sensibilidad microbiológica:
La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y en función del tiempo para determinadas especies, por lo que es deseable disponer de información local de las resistencias, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del fármaco sea dudosa, al menos en algunos tipos de infecciones se debe solicitar la opinión de un experto según sea necesario.

Especies frecuentemente sensibles

Microorganismos aerobios Gram positivos
Gardnerella vaginalis
*Staphylococcus aureus** (sensible a meticilina)
Streptococcus agalactiae (grupo B)

Organismos intrínsecamente resistentes
Streptococcus grupo anginosus (S. anginosus, S. constellatus y S. intermedius)*
Streptococcus pneumoniae *
*Streptococcus pyogenes** (grupo A)
Streptococcus viridans group (S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophiles)

Microorganismos aerobios Gram negativos
Acinetobacter baumanii
*Haemophilus influenzae**
Haemophilus parainfluenzae *
Legionella pneumophila
Moraxella (Branhamella) catarrhalis *

Microorganismos anaerobios
Fusobacterium spp.
Prevotella spp.

"Otros" microorganismos
*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**
*Chlamydia trachomatis**
Coxiella burnetii
Mycoplasma genitalium
Mycoplasma hominis
*Mycoplasma pneumoniae**

Especies en las que la resistencia adquirida puede construir un problema

Microorganismos aerobios Gram positivos
*Enterococcus faecalis**
*Enterococcus faecium**
Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)**+**

Microorganismos aerobios Gram negativos
*Enterobacter cloacae**
*Escherichia coli**
Klebsiella pneumoniae#*
Klebsiella oxytoca
*Neisseria gonorrhoeae***+**
*Proteus mirabilis**

Microorganismos anaerobios
Bacteroides fragilis*
Peptostreptococcus spp.*

Organismos intrínsecamente resistentes

Microorganismos aerobios Gram negativos
Pseudomonas aeruginosa

* La actividad ha sido satisfactoriamente demostrada en cepas sensibles en los ensayos clínicos en las indicaciones autorizadas.
# Las cepas productoras de ESBL son resistentes a fluoroquinolonas
+ Tasa de resistencia > 50 % en uno o más países

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad:
Tras su administración oral, moxifloxacino se absorbe rápida y casi completamente. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 91%.

La farmacocinética es lineal en el rango de 50-800 mg con dosis únicas y hasta 600 mg de una dosis al día durante 10 días. Tras una dosis oral de 400 mg, se alcanzan las concentraciones máximas de 3,1 mg/l a las 0,5-4 horas tras la administración. Las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas en estado estacionario (400 mg una vez al día) fueron de 3,2 y 0,6 mg/l, respectivamente. En estado estacionario, la exposición durante el intervalo de dosificación es aproximadamente un 30 % superior que tras la primera dosis.

Distribución:
Moxifloxacino se distribuye rápidamente a los espacios extravasculares; tras una dosis de 400 mg, se observa un AUC de 35 mg·h/l. El volumen de distribución en estado estacionario (Vss) es de aproximadamente 2 l/kg. Según

referencias bibliográficas, en experimentos in vitro y ex vivo, se observó una unión a proteínas de aproximadamente un 40-42 %, independiente de la concentración del fármaco. Moxifloxacino se une principalmente a la albúmina sérica.

Tras la administración oral de una dosis única de 400 mg de moxifloxacino, las concentraciones máximas (media geométrica) fueron las siguientes:

Tejido	Concentración	Relación tejido/plasma
Plasma	3,1 mg/l	-
Saliva	3,6 mg/l	0,75-(1,3)
Líquido vesicular	1,6(1) mg/l	1,7(1)
Mucosa bronquial	5,4 mg/kg	1,7-2,1
Macrófagos alveolares	56,7 mg/kg	18,6-70,0
Líquido de revestimiento epitelial	20,7 mg/l	5-7
Seno maxilar	7,5 mg/kg	2,0
Seno etmoides	8,2 mg/kg	2,1
Pólipos nasales	9,1 mg/kg	2,6
Líquido intersticial	1,0(2)mg/l	0,8 - 1,4(2,3)
Tracto genital femenino*	10,2(4) mg/l	1,72(4)

*administración intravenosa de una única dosis de 400 mg
(1) 10 h después de la administración
(2) concentración libre
(3) de 3 h hasta 36 h tras la dosis
(4) al final de la infusión

Biotransformación:
Moxifloxacino experimenta una biotransformación de Fase II y es excretado por vía renal y biliar/fecal como fármaco inalterado y en forma de sulfo-compuesto (M1) y glucurónido (M2). M1 y M2 son los únicos metabolitos relevantes en el hombre, y ambos son microbiológicamente inactivos.

Según referencias bibliográficas, en ensayos clínicos de Fase I y en estudios in vitro, no se observaron interacciones farmacocinéticas metabólicas con otros fármacos sometidos a biotransformación de Fase I, en las que participan enzimas del citocromo P450. No hay indicios de metabolismo oxidativo.

Eliminación:
Moxifloxacino se elimina del plasma con una semivida de eliminación media de aproximadamente 12 horas. El aclaramiento corporal total medio aparente tras una dosis de 400 mg oscila entre 179 y 246 ml/min. El aclaramiento renal fue de unos 24-53 ml/min, indicando una reabsorción tubular parcial del fármaco por los riñones.
Tras una dosis de 400 mg, la recuperación en la orina (aproximadamente 19 % de fármaco inalterado, 2,5 % de M1 y 14 % de M2) y en las heces (aproximadamente 25 % de fármaco inalterado, 36 % de M1 y sin reabsorción de M2) alcanzó aproximadamente un 96 %.
La administración concomitante de moxifloxacino con ranitidina o probenecid no alteró el aclaramiento renal del fármaco original.

Pacientes de edad avanzada y con bajo peso corporal:
Las concentraciones plasmáticas más altas se observaron en voluntarios sanos con bajo peso corporal (p. ej. mujeres) y en voluntarios de edad avanzada.

Insuficiencia renal:
Las propiedades farmacocinéticas de moxifloxacino no difieren de manera significativa en pacientes con insuficiencia renal (incluyendo un aclaramiento de creatinina >20 ml/min/1,73m2). A medida que la función renal disminuye, las concentraciones del metabolito M2 (glucurónido) aumentan en un factor de 2,5 (con un aclaramiento de creatinina de Según referencias bibliográficas, los estudios farmacocinéticos en pacientes con daño hepático (Child Pugh A, B) no han permitido determinar si hay alguna diferencia en comparación con los voluntarios sanos. La alteración de la función hepática se asoció con una exposición superior a M1 en plasma,

mientras que la exposición al fármaco original fue comparable a la exposición en voluntarios sanos. La experiencia clínica del uso de moxifloxacino en pacientes con función hepática alterada es insuficiente.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Se observaron efectos sobre el sistema hematopoyético en ratas y monos (ligera disminución de eritrocitos y plaquetas). Al igual que con otras quinolonas se observó hepatotoxicidad (elevación de las enzimas hepáticas y degeneración vacuolar) en ratas, monos y perros. En monos se produjo toxicidad del SNC (convulsiones). Estos efectos se observaron solamente tras el tratamiento con dosis altas de moxifloxacino o después de un tratamiento prolongado.

Al igual que otras quinolonas, moxifloxacino fue genotóxico en tests in vitro que utilizan células bacterianas o de mamíferos. Ya que estos efectos pueden ser explicados por una interacción con la girasa bacteriana y, a concentraciones mayores, por una interacción con la topoisomerasa II en las células de mamíferos, se presume que existe un umbral de concentración para la genotoxicidad. En los testsin vivo no se encontró ninguna evidencia de genotoxicidad, a pesar de emplear dosis muy altas de moxifloxacino. Así pues, puede aportarse un margen de seguridad suficiente para las dosis terapéuticas en humanos. Moxifloxacino resultó no cancerígeno en estudios de iniciación/provocación en ratas.

Muchas quinolonas son fotorreactivas y pueden inducir fototoxicidad, fotomutagenicidad y fotocarcinogenicidad. Por el contrario, moxifloxacino demostró carecer de propiedades fototóxicas y fotogenotóxicas cuando se estudió en un amplio programa de estudios in vivo e in vitro. Bajo las mismas condiciones otras quinolonas sí indujeron efectos.

A altas concentraciones, moxifloxacino es un inhibidor del componente rápido del rectificador retardado de la corriente de potasio del corazón, y por ello puede causar prolongaciones del intervalo QT. Los estudios toxicológicos realizados en perros, empleando dosis orales de ≥ 90 mg/kg y alcanzando concentraciones plasmáticas de ≥ 16 mg/l causaron prolongaciones del QT, pero no arritmias. Solamente después de una administración intravenosa altamente acumulativa de más de 50 veces la dosis humana (> 300 mg/kg), alcanzando niveles plasmáticos de ≥ 200 mg/l (más de 40 veces el nivel terapéutico) se observaron arritmias ventriculares sin desenlace mortal y reversibles.

Se sabe que las quinolonas producen lesiones en el cartílago de las articulaciones diartrodiales mayores en animales inmaduros. La dosis oral más baja de moxifloxacino que produjo toxicidad articular en perros jóvenes fue cuatro veces superior (expresada en mg/kg) a la dosis terapéutica máxima recomendada de 400 mg (suponiendo un peso corporal de 50 kg) con concentraciones plasmáticas de dos a tres veces superiores a las correspondientes a la dosis terapéutica máxima.

Las pruebas de toxicidad en ratas y monos (dosis repetidas hasta 6 meses) no revelaron indicios de riesgo oculotóxico. En perros, dosis orales altas (≥ 60 mg/kg) que alcanzaron concentraciones plasmáticas ≥20 mg/l causaron cambios en el electrorretinograma y en casos aislados atrofia de la retina.

Según referencias bibliográficas, los estudios para la reproducción realizados en ratas, conejos y monos indican que moxifloxacino atraviesa la barrera placentaria. Los estudios en ratas (p.o., i.v.) y monos (p.o.) no mostraron indicios de teratogénesis ni alteraciones de la fertilidad tras la administración de moxifloxacino. En fetos de conejos se observó, solamente a una dosis (20 mg/kg i.v.) asociada a toxicidad materna grave, una ligera incidencia de malformaciones en vértebras y costillas. Hubo un aumento de la incidencia de abortos en monos y conejos a las concentraciones plasmáticas terapéuticas humanas. En ratas, se observó disminución de peso fetal, mayor pérdida prenatal, leve aumento de la duración de la gestación y aumento de la actividad espontánea de algunas crías macho y hembra a una dosis 63 veces superior a la dosis máxima recomendada (expresada en mg/kg) y con concentraciones plasmáticas dentro del rango de la dosis terapéutica humana.

Indicaciones:

Moxaval® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas en pacientes con 18 años en adelante, causadas por microorganismos sensibles a moxifloxacino. Moxaval® debe utilizarse solamente cuando no hay opciones de tratamiento alternativo, cuando no se considera apropiado el uso de otros agentes antibacterianos que son habitualmente recomendados para el tratamiento inicial de estas infecciones o cuando estos han fracasado en la resolución de la infección:

- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada)
- Neumonía adquirida en la comunidad, excepto casos graves.
- Enfermedad inflamatoria pélvica de leve a moderada (p. ej. infecciones del tracto genital superior femenino, incluyendo salpingitis y endometritis), sin absceso tubo-ovárico o pélvico asociados.
- Infecciones cutáneas y de tejidos blandos.

Moxaval® no se recomienda para el uso en monoterapia en la enfermedad inflamatoria pélvica de leve a moderada, sino que debe administrarse en combinación con otro agente antibacteriano apropiado (p. ej. cefalosporina) debido al incremento de cepas de Neisseria gonorrhoeae resistentes a moxifloxacino, a no ser que pueda excluirse la presencia de cepas de Neisseria gonorrhoeae resistentes a moxifloxacino.

Moxaval® también se puede ser utilizado para completar el tratamiento en aquellos pacientes que han demostrado una mejoría durante el tratamiento inicial con moxifloxacino intravenoso para las siguientes indicaciones:
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos

Moxaval® no debe ser utilizado para iniciar el tratamiento de ningún tipo de infección complicada de piel y tejidos blandos, así como tampoco en los casos graves de neumonía adquirida en la comunidad.
Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Posología y Administración:

Vía de administración: Oral
Dosis: según prescripción médica

Dosis usual en adultos:
La dosis recomendada es de un comprimido recubierto con de 400 mg una vez al día.

Insuficiencia renal/hepática:
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a severa, ni en pacientes sometidos a diálisis crónica, p. ej., hemodiálisis ni a diálisis peritoneal ambulatoria.
Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son escasos.

Otras poblaciones especiales:
No se requiere ajuste de la dosis en personas de edad avanzada ni en pacientes con bajo peso corporal.

Población pediátrica
Moxaval® está contraindicado en niños y adolescentes (< 18 años). La eficacia y seguridad de moxifloxacino en niños y adolescentes no han sido establecidas.

Forma de administración:
Los comprimidos recubiertos con deben tragarse enteros con suficiente líquido y pueden tomarse independientemente de las comidas.

Duración de la administración:
Moxaval® comprimidos recubiertos 400 mg debe administrarse con las siguientes duraciones de tratamiento:

Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	5-10 días
Neumonía adquirida en la comunidad	10 días
Sinusitis bacteriana aguda	7 días
Enfermedad inflamatoria pélvica leve a moderada	14 días

Moxifloxacino ha sido estudiado en ensayos clínicos durante tratamientos de hasta 14 días.

Tratamiento secuencial (administración intravenosa seguida de administración oral)
Según referencias bibliográficas, en estudios clínicos con tratamiento secuencial, la mayoría de los pacientes

cambiaron de administración intravenosa a oral en 4 días (neumonía adquirida en la comunidad) o en 6 días (infecciones complicadas de piel y tejidos blandos). La duración total recomendada del tratamiento intravenoso y oral es de 7-14 días para la neumonía adquirida en la comunidad y de 7-21 días para las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

No debe excederse la dosis (400 mg una vez al día) ni la duración del tratamiento recomendadas para cada indicación.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, otras quinolonas o a alguno de los excipientes.
- Embarazo o lactancia.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con historia de trastornos en los tendones asociadas al tratamiento con quinolona.

Según referencias bibliográficas, en investigaciones preclínicas y en humanos se han observado cambios en la electrofisiología cardíaca en forma de prolongación del intervalo QT después del tratamiento con moxifloxacino. Por razones de seguridad medicamentosa, moxifloxacino está contraindicado en pacientes con:
- Prolongación del intervalo QT congénita o adquirida y documentada.
- Alteraciones electrolíticas, especialmente hipocalemia no corregida.
- Bradicardia clínicamente relevante.
- Insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda.
- Historial previo de arritmias sintomáticas

Moxifloxacino no debe administrarse simultáneamente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Según referencias bibliográficas, debido a que los datos clínicos son limitados, moxifloxacino también está contraindicado en pacientes con alteración de la función hepática (Child Pugh C) y en pacientes con un aumento de transaminasas 5 veces por encima del límite superior de la normalidad.

Reacciones Adversas:

A continuación, Según referencias bibliográficas, se detallan las reacciones adversas basadas en todos los ensayos clínicos y derivadas de informes post-comercialización con moxifloxacino 400 mg (oral y terapia secuencial) ordenadas por frecuencia:

A excepción de la diarrea y las náuseas, todas las demás reacciones adversas se observaron con una frecuencia inferior al 3 %.
Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.
Las frecuencias se definen de la siguiente manera:
• frecuentes (>1/100 a < 1/10)
• poco frecuentes (>1/1000 a < 1/100)
• raras (>1/10000 a < 10000/1000)
• muy raras (<1/10.000)
• Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Sobreinfeccion es debidas a bacterias resistentes u hongos, como la candidiasis oral y vaginal				

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Eosinofilia Prolongación del tiempo de protrombina/ aumento del INR		Aumento del valor de protrombina/ disminución del INR Agrunalocitosis Pancitopenia	
Trastornos endocrinos				Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica	Anafilaxia, incluyendo de forma muy rara un shock que puede suponer un peligro para la vida, Edema alérgico/angioede-ma (incluyendo el edema laríngeo que puede poner en peligro la vida)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperlipidemia	Hiperglucemia Hiperuricemia	Hipoglucemia Coma hipoglucémico	
Trastornos psiquiátricos*		Reacciones de ansiedad Hiperactividad psicomotora/agita-ción	Labilidad emocional Depresión (en casos muy raros puede conducir a comportamientos autolesivas, tales como ideas/pensamientos suicidas o intentos de suicidio. Alucinaciones Delirio	Despersonalización Reacciones psicóticas que pueden conducir a conductas autolesivas, tales como ideas/pensamientos suicidas o intentos de suicidio.	
Trastornos del sistema nervioso*	Cefalea Mareo	Parestesia y disestesia Alteraciones del gusto (incluyendo ageusia en casos muy raros) Confusión y desorientación Alteraciones del sueño	Hipoestesia Alteraciones del olfato (incluyendo anosmia) Trastorno del sueño Alteración de la coordinación (incluyendo alteraciones en la	Hiperestesia	

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		(predominantemente insomnio) Temblor Vértigo Somnolencia	forma de andar, especialmente debidas al mareo o vértigo) Convulsiones incluyendo gran mal Trastornos en la concentración Alteración del habla Amnesia Neuropatía periférica y polineuropatía		
Trastornos oculares*		Alteraciones visuales como diplopía y visión borrosa (especialmente en el curso de reacciones del SNC).	Fotofobia	Pérdida transitoria de la visión (especialmente en el curso de reacciones del SNC) Uveítis y transiluminación iridiana bilateral aguda.	
Trastornos del oído y del laberinto*			Acúfenos Deficiencias auditivas, incluyendo la sordera (normalmente reversible)		
Trastornos cardíacos**	Prolongación del intervalo QT en pacientes con hipopotasemia	Prolongación del intervalo QT. Palpitaciones Taquicardia Fibrilación auricular Angina de pecho	Taquiarritmias ventriculares Síncope (es decir, pérdida de la conciencia aguda y de breve duración)	Arritmias inespecíficas Torsade de pointes Paro cardíaco	
Trastornos vasculares**		Vasodilatación	Hipertensión Hipotensión	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea (incluyendo alteraciones asmáticas)			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales Diarrea	Anorexia Estreñimiento Dispepsia Flatulencia Gastritis Aumento de amilasa	Disfagia Estomatitis Colitis asociada a antibióticos (incluyendo colitis pseudomembranosa, en casos muy raros asociada con		

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
			complicaciones potencialmente mortales)		
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas	Alteración hepática (incluyendo aumento de LDH) Aumento de la bilirrubina Aumento de gammaglutamil–transferasa Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.	Ictericia Hepatitis (principalmente colestásica)	Hepatitis fulminante con possible insuficiencia hepática que ponen en peligro la vida (incluidos casos mortales)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Exantema Urticaria Piel seca		Reacciones cutáneas vesiculares del tipo del síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (con possible peligro para la vida)	Pustulosis exantemátic a generalizada aguda (PEGA)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo *		Artralgia Mialgia	Tendinitis Calambres musculares Espasmos musculares Debilidad muscular	Rotura tendinosa Artritis Rigidez muscular Exacerbación de los síntomas de miastenia gravis	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios		Deshidratación	Insuficiencia renal (incluido el aumento del BUN y la creatinina) Insuficiencia Renal.		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración *		Malestar (principalmente astenia o fatiga) Dolores inespecíficos (incluido dolor de espalda, torácico, pélvico y de las extremidades) Sudoración	Edema		

*Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves, incapacitantes, de duración prolongada (incluso meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a varios, en ocasiones múltiples sistemas orgánicos y sentidos (incluyendo reacciones tales como tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor en las extremidades, alteración de la marcha, neuropatías asociadas a parestesia, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y deterioro de la audición, la visión, el gusto y el olfato) en relación con el uso de

quinolonas y fluoroquinolonas, en algunos casos con independencia de factores de riesgo preexistentes.

**Se han notificado casos de disección y aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas.

Después del tratamiento con otras fluoroquinolonas se han comunicado casos muy raros de los siguientes efectos adversos, que también podrían aparecer durante el tratamiento con moxifloxacino: aumento de la presión intracraneal (incluyendo pseudotumor cerebral), hipernatremia, hipercalcemia, anemia hemolítica, reacciones de fotosensibilidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Precauciones y Advertencias:

Se debe evitar el uso de moxifloxacino en pacientes que hayan experimentado con anterioridad reacciones adversas graves con el uso de medicamentos que contienen quinolonas o fluoroquinolonas.
El tratamiento de estos pacientes con moxifloxacino sólo se debe iniciar en ausencia de opciones terapéuticas alternativas y después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo.

El beneficio del tratamiento con moxifloxacino, especialmente en infecciones de poca gravedad, debe valorarse en el contexto de la información contenida en la sección de advertencias y precauciones especiales de empleo.

Prolongación del intervalo QTc y condiciones clínicas potencialmente relacionados con la prolongación del intervalo QTc:
Según el producto referente, se ha demostrado que moxifloxacino produce una prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG) de algunos pacientes. En el análisis de los ECG obtenidos en el programa de ensayos clínicos, la prolongación del intervalo QTc con moxifloxacino fue de 6 ms ± 26 ms, 1,4 % comparado con el valor basal. Como las mujeres tienden a tener un intervalo QTc inicial más prolongado que los hombres, estas pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más sensibles a los efectos relacionados con el fármaco en el intervalo QT.

En pacientes en tratamiento con moxifloxacino se deben utilizar con precaución aquellos medicamentos con potencial para reducir los niveles de potasio.
Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con afecciones proarrítmicas en curso (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), como por ejemplo isquemia aguda de miocardio o prolongación del intervalo QT, ya que puede conllevar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes) y parada cardíaca. El valor de la prolongación del intervalo QT puede aumentar si se incrementan las concentraciones del fármaco. Por ello se recomienda no exceder la dosis recomendada. En caso de aparición de signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con moxifloxacino, el tratamiento debe interrumpirse y debe realizarse un ECG.

Hipersensibilidad/reacciones alérgicas:
Según referencias bibliográficas, se han descrito reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, tras la primera administración de fluoroquinolonas, moxifloxacino incluido. Las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un shock potencialmente mortal, incluso tras la primera administración. En casos de manifestaciones clínicas de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir la administración de moxifloxacino e iniciar un tratamiento adecuado (p. ej. tratamiento para el shock).

Trastornos hepáticos graves:
Según referencias bibliográficas, con moxifloxacino, se han notificado casos de hepatitis fulminante con posibilidad de conducir a una insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales). Se debe advertir a los pacientes que contacten con su médico antes de continuar con el tratamiento, si aparecen signos o síntomas de hepatitis fulminante, como una rápida aparición de astenia asociada con ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. En caso de aparición de indicios de alteración hepática, deben realizarse pruebas/investigaciones de la función hepática.

Reacciones adversas cutáneas graves:
Según referencias bibliográficas, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés) incluyendo la necrólisis epidérmica tóxica (NET: también conocida como síndrome de Lyell), síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con moxifloxacino, que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos o síntomas que sugieran la aparición de estas reacciones, se debe
interrumpir inmediatamente el tratamiento con moxifloxacino y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET o PEGA con el uso de moxifloxacino, no se debe reiniciar el tratamiento con moxifloxacino en este paciente en ningún momento.

Pacientes con predisposición a las convulsiones:
El tratamiento con quinolonas puede provocar convulsiones. Por ello, deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos del SNC que puedan tener una predisposición a padecer convulsiones o una reducción en el umbral de las mismas. En el caso de convulsiones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino e instaurar las medidas adecuadas.

Reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles:
Según referencias bibliográficas, se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada (persistentes durante meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a diferentes y, en ocasiones, múltiples sistemas corporales (musculoesquelético, nervioso, psiquiátrico y sensorial) en pacientes que recibieron quinolonas y fluoroquinolonas, con independencia de su edad y de los factores de riesgo preexistentes. Ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave se debe interrumpir de manera inmediata el tratamiento con moxifloxacino, y se indicará a los pacientes que contacten con su médico.

Neuropatía periférica:
En pacientes tratados con quinolonas y fluoroquinolonas se han notificado casos de polineuropatía sensitiva o sensitivo-motora que dieron lugar a parestesias, hipoestesias, disestesias o debilidad en pacientes que recibían quinolonas y fluoroquinolonas. Se debe indicar a los pacientes bajo tratamiento con moxifloxacino de que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía tales como dolor, quemazón, hormigueo, entumecimiento o debilidad con el fin de prevenir el desarrollo de una afección potencialmente irreversible.

Reacciones psiquiátricas:
Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de quinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, las reacciones psicóticas y la depresión han evolucionado a pensamientos suicidas y conductas autolesivas como intentos de suicidio. En el caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino e instaurar las medidas adecuadas. Se recomienda precaución si moxifloxacino es utilizado en pacientes psicóticos o en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica.

Diarrea asociada al uso de antibióticos, incluyendo colitis:
Se han notificado casos de diarrea asociada a antibióticos (DAA) y colitis asociada a antibióticos (CAA), incluyendo colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a Clostridium difficile en asociación con el uso de antibióticos de amplio espectro, moxifloxacino incluido; pudiendo variar su gravedad desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea grave durante o después del uso de moxifloxacino. Si se sospecha o confirma DDA o CAA, debe suspenderse el tratamiento en curso con agentes antibacterianos, incluyendo moxifloxacino, y se deben iniciar inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Además, deben tomarse las medidas adecuadas de control de las infecciones a fin de reducir el riesgo de transmisión. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en pacientes que desarrollen diarrea grave.

Pacientes con miastenia gravis:
Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en los pacientes con miastenia gravis porque los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y rotura de tendones:
Se pueden producir tendinitis y rotura de tendones (especialmente, pero no únicamente limitada, al tendón de Aquiles), a veces bilateral, ya en las primeras 48 horas desde el inicio del tratamiento con quinolonas y

fluoroquinolonas, y se han notificado casos hasta varios meses después de interrumpir el mismo. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones se encuentra aumentado en los pacientes de edad avanzada, en los pacientes con insuficiencia renal, en pacientes que han recibido trasplantes de órganos sólidos y en los pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de corticosteroides.
Ante el primer signo de tendinitis (p. ej., tumefación dolorosa, inflamación), se debe interrumpir el tratamiento con moxifloxacino y se debe considerar un tratamiento alternativo. Se deben tratar de manera apropiada (p. ej., inmovilización) la(s) extremidad(es) afectada(s). No se deben utilizar corticosteroides si se producen signos de tendinopatía.

Aneurisma y disección aórticos y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas:
Según referencias bibliográficas, los estudios epidemiológicos reportan un mayor riesgo de aneurisma y disección aórtica, especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de válvulas mitral y aórtica después de la administración de fluoroquinolonas. Se han notificado casos de disección o aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas.

Por lo tanto, las fluoroquinolonas solo se deben usar después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo, y después de considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares conocidos de enfermedad por aneurisma o enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas, en pacientes diagnosticados con aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predispongan a:

- Tanto para la disección y aneurisma aórticos como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (por ejemplo, trastornos del tejido conjuntivo como el síndrome de Marfan o de Ehlers-Danlos, el síndrome de Turner, enfermedad de Behçet, hipertensión y artritis reumatoide); o
- Disección y aneurisma aórticos (por ejemplo, trastornos vasculares como la arteritis de Takayasu, la arteritis de células gigantes, la aterosclerosis conocida o el síndrome de Sjögren); o
- Regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (p. ej., endocarditis infecciosa).

El riesgo de disección y aneurisma aórticos y su rotura también puede aumentar en pacientes tratados de forma concomitante con corticoesteroides sistémicos.
En caso de dolor abdominal, torácico o lumbar repentino, se debe aconsejar a los pacientes que consulten inmediatamente a un médico en un servicio de urgencias.
Se debe recomendar a los pacientes que acudan inmediatamente a un médico en caso de disnea aguda, aparición reciente de palpitaciones cardíacas o aparición de edema abdominal o de las extremidades inferiores.

Pacientes con insuficiencia renal:
Los pacientes de edad avanzada con alteración renal deben usar moxifloxacino con precaución si son incapaces de mantener una ingesta adecuada de líquidos, porque la deshidratación puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

Alteraciones visuales:
Si la visión aparece alterada o se experimenta cualquier efecto en los ojos, debe consultar a un oftalmólogo inmediatamente.

Disglucemia:
Al igual que con todas las quinolonas, con moxifloxacino se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo tanto hipoglucemia e hiperglucemia normalmente en pacientes diabéticos de edad avanzada que reciben tratamiento concomitante con un agente oral hipoglucemiante (por ejemplo, glibenclamida) o con insulina. Se han notificado casos de coma hipoglucémico. En los pacientes diabéticos, se recomienda una cuidadosa monitorización de la glucemia.

Prevención de las reacciones de fotosensibilidad:
Las quinolonas pueden causar reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en algunos estudios se ha demostrado que moxifloxacino tiene un riesgo menor para inducir fotosensibilidad.
No obstante, se debe advertir a los pacientes que eviten la exposición a radiaciones UV o a la luz solar intensa y/o de manera prolongada durante el tratamiento con moxifloxacino.

Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa:
Los pacientes con historia familiar o con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son propensos a sufrir

reacciones hemolíticas al ser tratados con quinolonas. Por tanto, moxifloxacino debe usarse con precaución en estos pacientes.

Pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica:
Para pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. ej. asociada con absceso tubo-ovárico o pélvico), para la que el tratamiento intravenoso se considera necesario, no se recomienda el tratamiento con Moxaval®.
La enfermedad inflamatoria pélvica puede estar causada por Neisseria gonorrhoeae resistente a fluoroquinolonas. Por lo tanto, en esos casos, el tratamiento empírico con moxifloxacino debe administrarse junto con otro antibiótico adecuado (p ej. cefalosporina), a no ser que puedan excluirse la presencia de cepas de Neisseria gonorrhoeae resistentes a moxifloxacino. Si no se consigue una mejora clínica a los 3 días de tratamiento, la terapia debe reconsiderarse.

Pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos:
No se ha establecido la eficacia clínica de moxifloxacino intravenoso en el tratamiento de infecciones por quemaduras graves, fascitis e infecciones de pie diabético con osteomielitis.

Interferencias con pruebas biológicas:
La terapia con moxifloxacino puede interferir con el cultivo de Mycobacterium spp. por supresión del crecimiento micobacteriano produciendo resultados falsos negativos en las muestras obtenidas de los pacientes que reciben moxifloxacino.

Pacientes con infecciones por SARM:
Moxifloxacino no está recomendado para el tratamiento de infecciones por SARM. En caso de sospecha o confirmación de una infección por SARM, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano apropiado.

Población pediátrica:
Debido a los efectos adversos en el cartílago en animales inmaduros, el uso de moxifloxacino en niños o adolescentes menores de 18 años está contraindicado.

Advertencias de Excipientes
Moxaval® contiene Lactosa: Este medicamento contiene Lactosa si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Moxaval® contiene Colorante rojo FD&C N°40: Este medicamento contiene colorante rojo FD&C N°40, puede provocar reacciones de tipo alérgicas.

Moxaval® contiene Sodio: Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente“exento de sodio”.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No se han realizado estudios de los efectos de moxifloxacino sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, las fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino, pueden producir un trastorno de la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria debido a reacciones del SNC (p. ej. mareo o pérdida transitoria aguda de la visión) o pérdida de la conciencia aguda y de breve duración (síncope). Debe aconsejarse a los pacientes que observen cómo reaccionan a moxifloxacino antes de conducir o manejar maquinaria.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Según referencias bibliográficas, no se ha evaluado la seguridad de moxifloxacino en el embarazo humano. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el posible riesgo para los humanos. Debido al riesgo experimental de daño de las fluoroquinolonas en el cartílago de las articulaciones que soportan peso de animales inmaduros y las lesiones articulares reversibles descritas en niños recibiendo algunas fluoroquinolonas, moxifloxacino no debe utilizarse en mujeres embarazadas.

Lactancia:
Según referencias bibliográficas, no se dispone de datos en la lactancia o en madres lactantes. Los datos

preclínicos indican que pequeñas cantidades de moxifloxacino pasan a la leche materna. En ausencia de datos en humanos y debido al riesgo experimental del daño de las fluoroquinolonas en el cartílago de las articulaciones que soportan peso de animales inmaduros, la lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con moxifloxacino.

Fertilidad:
Los estudios realizados en animales no han mostrado alteración de la fertilidad.

Interacciones:

Interacciones con medicamentos:

Fármacos con potencial para prolongar el intervalo QT
No puede excluirse que se produzca un efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT de moxifloxacino y otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT. Esto puede suponer un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes. Por tanto, la co- administración está de moxifloxacino con alguno de los siguientes medicamentos está contraindicada:
• Antiarrítmicos de la clase IA (p. ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
• Antiarrítmicos de la clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
• Antipsicóticos (p. ej. fenotiacinas, pimocida, sertindol, haloperidol, sultoprida).
• Antidepresivos tricíclicos.
• Determinados agentes antimicrobianos (saquinavir, esparfloxacino, eritromicina IV., pentamidina, antipalúdicos, en especial halofantrina).
• Determinados antihistamínicos (terfenadina, astemizol, mizolastina).
• Fármacos de otros tipos (cisaprida, vincamina i.v., bepridil, difemanilo).

Moxifloxacino debe ser utilizado con precaución en pacientes que estén tomando medicamentos que puedan reducir los niveles de potasio (p. ej. diuréticos del asa o tiazídicos, laxantes y enemas [dosis altas], corticoesteroides, anfotericina B) o medicamentos que estén asociados a bradicardia clínicamente significativa.

Formación de complejos por quelación:
Se debe esperar alrededor de 6 horas entre la administración de agentes con cationes bivalentes o trivalentes (p.ej. antiácidos con magnesio o aluminio, comprimidos de didanosina, sucralfato y agentes con hierro o zinc) y la administración de moxifloxacino.

Carbón activado:
La administración concomitante de carbón activado con una dosis oral de 400 mg de moxifloxacino produce una disminución pronunciada de la absorción del fármaco y una reducción de la disponibilidad sistémica en más del 80 %. Por tanto, no está recomendado el uso concomitante de estos dos fármacos.

Digoxina:
Después de dosis repetidas en voluntarios sanos, moxifloxacino aumentó la Cmáx de digoxina en aproximadamente un 30 %, sin afectar la AUC ni los niveles basales. No se requieren precauciones especiales para el uso con digoxina.

Glibenclamida:
En estudios con voluntarios diabéticos, la administración concomitante de moxifloxacino oral con glibenclamida produjo una disminución de aproximadamente un 21 % de las concentraciones plasmáticas máximas de glibenclamida. Teóricamente, la combinación de glibenclamida y moxifloxacino podría producir hiperglucemia leve y transitoria. No obstante, los cambios farmacocinéticos observados con glibenclamida no tuvieron efecto alguno en los parámetros farmacodinámicos (glucosa en sangre, insulina). Por consiguiente, no se observó ninguna interacción clínicamente relevante entre moxifloxacino y glibenclamida.

Cambios en el INR:
En pacientes tratados con agentes antibacterianos, especialmente fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclinas, cotrimoxazol, y algunas cefalosporinas, se han notificado numerosos casos que demuestran un aumento de la actividad anticoagulante oral. Entre los factores de riesgo se incluyen las condiciones infecciosas e inflamatorias, la edad y el estado general del paciente. En estas circunstancias resulta difícil determinar en qué medida la

alteración del INR (cociente internacional normalizado) está causada por la infección o por el tratamiento. Una medida de precaución podría ser una monitorización más frecuente del INR. Si es preciso, se ajustará la dosis del anticoagulante oral.

Citocromo P450:
Según referencias bibliográficas, estudios clínicos han demostrado que no se producen interacciones con la administración concomitante entre moxifloxacino y ranitidina, probenecid, anticonceptivos orales, suplementos de calcio, morfina administrada por vía parenteral, teofilina, ciclosporina o itraconazol.
Estudios in vitro con enzimas del citocromo P450 de humanos avalan estos hallazgos. Considerando estos resultados, la interacción metabólica vía enzimas P450 es poco probable.

Interacción con alimentos:
Moxifloxacino no presenta interacción clínicamente significativa con los alimentos, incluidos productos lácteos.

Sobredosificación:

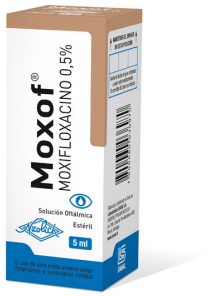
No se recomiendan medidas específicas tras una sobredosis accidental. En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento sintomático. Debido a la posibilidad de prolongación del intervalo QT, debe llevarse a cabo una monitorización del ECG. La administración simultánea de carbón activado con una dosis oral de 400 mg de moxifloxacino reduce la disponibilidad sistémica del fármaco en más del 80%. En caso de sobredosis oral, el uso de carbón activado en las fases iniciales de la absorción puede ser útil para prevenir una exposición sistémica excesiva a moxifloxacino.

Almacenaje:

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

MOXOF

Antibiótico oftálmico



Bibliografia:

Ficha técnica de producto moxifloxacino solución oftálmica 5 mg/ml publicado por la Agencia española de medicamentos y producto sanitarios (AEMPS). Revisión: 04/10/23

Descripcion:

MOXOF contiene moxifloxacino, un antibacteriano oftálmico

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Moxifloxacino (como clorhidrato) 0,5 g
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario sellado con 5 mL de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:
Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; antiinfecciosos, otros antiinfecciosos, código ATC: S01AE07

Mecanismo de acción:
Moxifloxacino, una fluoroquinolona de cuarta generación, inhibe la ADN girasa y la topoisomerasa IV necesarias para la replicación, reparación y recombinación del ADN bacteriano.

Resistencia:
La resistencia a fluoroquinolonas, inclusive moxifloxacino, generalmente tiene lugar por mutaciones cromosómicas en genes que codifican la ADN girasa y la topoisomerasa IV. En bacterias Gram negativas, la resistencia a moxifloxacino puede deberse a mutaciones en sistemas génicos mar (resistencia múltiple a los antibióticos) y qnr (resistencia a quinolonas). La resistencia está también relacionada con la expresión de proteínas de eflujo de bacterias y la inactivación de enzimas. No se espera resistencia cruzada con betalactámicos, macrólidos y aminoglucósidos, debido a las diferencias en su mecanismo de acción.

Puntos de corte de la Prueba de Sensibilidad:
Para moxifloxacino administrado como un fármaco tópico, no hay datos farmacológicos que lo correlacionen con el resultado clínico. Por esta razón, el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) propone que se utilicen los siguientes puntos de corte epidemiológicos (ECOFF mg/ml) derivados de las curvas de distribución CMI, para indicar la sensibilidad de moxifloxacino tópico:

Corynebacterium	ND
Staphylococcus aureus	0,25 mg/l
Staphylococcus, coag-neg.	0,25 mg/l
Streptococcus pneumoniae	0,5 mg/l
Streptococcus pyogenes	0,5 mg/l
Streptococcus, viridans group	0,5 mg/l
Enterobacter spp.	0,25 mg/l
Haemophilus influenzae	0,125 mg/l
Klebsiella spp.	0,25 mg/l
Moraxella catarrhalis	0,25 mg/l
Morganella morganii	0,25 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	0,032 mg/l
Pseudomonas aeruginosa	4 mg/l
Serratia marcescens	1 mg/l

En determinadas especies, la prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por lo que es importante disponer de información local de resistencias, en especial en el caso de tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que se cuestione la utilidad de moxifloxacino en algunos tipos de infecciones, debe buscarse asesoramiento de expertos.

ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES

Microorganismos Gram positivos aerobios:
Corynebacterium spp. incluyendo
Corynebacterium diphtheriae
Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus grupo viridans

Microorganismos Gram negativos aerobios:
Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens

Microorganismos anaerobios:
Proprionibacterium acnes

Otros microorganismos:
Chlamydia trachomatis

ESPECIES EN LAS CUALES LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA

Microorganismos Gram positivos aerobios:
Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)
Staphylococcus especies coagulasa-negativa (resistente a meticilina)

Microorganismos Gram negativos aerobios:
Neisseria gonorrhoeae

Otros microorganismos:
Ninguno

ORGANISMOS INTRÍNSECAMENTE RESISTENTES

Microorganismos Gram negativos aerobios:
Pseudomonas aeruginosa

Otros microorganismos:

ORGANISMOS INTRÍNSECAMENTE RESISTENTES

Ninguno

Propiedades farmacocinéticas:
Tras la administración oftálmica de moxifloxacino solución oftálmica se absorbió moxifloxacino a la circulación sistémica. Las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino se determinaron en 21 sujetos, hombres y mujeres, que recibieron dosis oftálmica bilateral de este medicamento 3 veces al día durante 4 días. Las determinaciones promedio en estado estacionario de Cmax y AUC fueron 2,7 ng/ml y 41,9 ng·h/ml, respectivamente. Estos valores de exposición son aproximadamente 1.600 y 1.200 veces inferiores a las determinaciones medias Cmax y AUC notificadas después de dosis orales terapéuticas de 400 mg de moxifloxacino. Se estimó que la semivida plasmática de moxifloxacino es de 13 horas.

Datos preclínicos sobre seguridad:
En estudios no clínicos sólo se observaron efectos a exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima humana después de la administración oftálmica, lo que supone poca importancia para su uso en clínica. Al igual que con otras quinolonas, moxifloxacino fue también genotóxica in vitro en células bacterianas y de mamíferos. Ya que estos efectos pueden ser debidos a la interacción con la girasa bacteriana y a concentraciones considerablemente más elevadas a la interacción con la topoisomerasa II en células de mamíferos, puede asumirse que existe un umbral de concentración para genotoxicidad. En los test in vivo, no se encontró evidencia de genotoxicidad, a pesar de emplear dosis altas de moxifloxacino. Por lo tanto, las dosis terapéuticas para humanos proporcionan un adecuado margen de seguridad. En un modelo de iniciación/provocación en ratas, no se observaron indicios de efecto carcinogénico. A diferencia de otras quinolonas, moxifloxacino no mostró propiedades fototóxicas ni fotogenotóxicas en exhaustivos estudios in vitro e in vivo.

Indicaciones:

MOXOF solución oftálmica esta indica para el tratamiento de conjuntivitis bacteriana causada por cepas de microorganismos susceptibles.

Posología y Administración:

Posología:
La dosis es instilar 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 3 veces al día por 7 días. Si no se observa mejoría a los 5 días de iniciada la terapia, debe reconsiderarse el diagnostico y/o tratamiento. La duración del tratamiento depende de la gravedad de la afección y del curso clínico y bacteriológico de la infección.

Forma de administración:
Vía de administración: Oftálmica

No inyectar. No se debe inyectar subconjuntivalmente MOXOF solución oftálmica 0,5% ni introducirlo directamente en la cámara anterior del ojo.
Para evitar una posible contaminación de la punta del gotario y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco.
Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otras quinolonas o a algunos de los excipientes incluidos en la composición del medicamento.

Reacciones Adversas:

Tabla resumen de reacciones adversas:
Las siguientes reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 hasta <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 hasta <1/100), raras (≥1/10.000 hasta <1/1.000), muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Disminución de hemoglobina
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco Frecuentes	Cefalea
	Raras	Parestesia
	Frecuencia no conocida	Mareo
Trastornos oculares	Frecuente	Dolor ocular, irritación ocular
	Poco frecuentes	Queratitis puntiforme, ojo seco, hemorragia conjuntival, hiperemia ocular, prurito en el ojo, edema palpebral, molestia ocular
	Raras	Defectos del epitelio corneal, trastorno corneal, conjuntivitis, blefaritis, edema conjuntival, visión borrosa, agudeza visual disminuida, astenopia, eritema del párpado.
	Frecuencia no conocida	Endoftalmitis, queratitis ulcerosa, erosión corneal, abrasión corneal, presión intraocular elevada, opacidad corneal, infiltrados corneal, depósitos corneales, alergia ocular, queratitis, edema corneal, fotofobia, edema palpebral, lagrimeo aumentado, secreción ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos.
Trastornos cardíacos	Frecuencia no conocida	Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Molestia nasal, dolor faringolaríngeo, sensación de cuerpo extraño (garganta)
	Frecuencia no conocida	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Disgeusia
	Raras	Vómitos
	Frecuencia no conocida	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Raras	Alanina aminotransferasa elevada, gamma-glutamiltransferasa elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Eritema, erupción, prurito, urticaria

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:
En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema (inclusive edema de laringe, faringe o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y picor.

Se han recibido notificaciones referentes a pacientes tratados con fluoroquinolonas sistémicas que sufrieron roturas de tendones de hombro, mano, de Aquiles u otros, que requirieron reparación quirúrgica o causaron

incapacidad prolongada. Los estudios y la experiencia postcomercialización con quinolonas sistémicas indican que el riesgo de estas roturas puede aumentar en pacientes que reciben corticosteroides, especialmente pacientes geriátricos y en tendones que soportan mucha tensión, incluyendo el tendón de Aquiles.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud notificar las sospechas de reacciones adversas.

Precauciones y Advertencias:

En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema (inclusive edema de laringe, faringe o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y picor.

Si se produce una reacción alérgica a MOXOF, debe interrumpirse su uso. Las reacciones de hipersensibilidad agudas graves a moxifloxacino u otro componente pueden requerir tratamiento de urgencia. Debe administrarse oxígeno y despejar las vías respiratorias cuando esté clínicamente indicado.

Como sucede con otros antiinfecciosos, el uso prolongado puede producir sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, inclusive hongos. Si se produce sobreinfección, debe interrumpirse el uso e instaurar tratamiento alternativo.

Durante el tratamiento sistémico con fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino, puede aparecer inflamación y rotura de tendones, especialmente en pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados concomitantemente con corticosteroides. Las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino tras administración oftálmica de MOXOF son mucho más bajas que tras dosis orales terapéuticas de moxifloxacino. Sin embargo, se debe tener precaución y se deberá suspender el tratamiento con MOXOF cuando aparezca el primer signo de inflamación de tendones.

MOXOF no debe utilizarse para la profilaxis o tratamiento empírico de conjuntivitis gonocócica, inclusive la oftalmia neonatal gonocócica, debido a la prevalencia de Neisseria gonorrhoeae resistente a fluoroquinolonas. Los pacientes con infecciones oculares ocasionadas por *Neisseria gonorrhoeae* deben recibir tratamiento sistémico apropiado.

Debe advertirse a los pacientes que no usen lentes de contacto si presentan signos y síntomas de infección ocular bacteriana.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de MOXOF en niños menores de 1 año, por lo tanto, no está recomendado su uso en este grupo.

Población geriátrica:
No hay diferencias en la seguridad y eficacia de moxifloxacino oftálmico administrado en pacientes jóvenes y pacientes mayores.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas:
La influencia de MOXOF sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, como con cualquier solución oftálmica, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C
No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de MOXOF en mujeres embarazadas.. MOXOF se puede utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.
Efectos Teratogénicos: Moxifloxacino no fue teratogénico cuando se administro a ratas preñadas durante la organogénesis a dosis orales de hasta 500 mg/kg/día (aproximadamente 21.700 veces más alta que la dosis diaria total oftálmica humana recomendada), sin embargo, se observaron una disminución del peso corporal fetal y un desarrollo ligeramente retrasado del esqueleto fetal.

Lactancia:
Moxifloxacino no se ha cuantificado en la leche humana, aunque se puede presumir que se excretan en la leche humana. Se debe tener precaución cuando MOXOF solución oftálmica se administra a madres en periodos de lactancia.

Fertilidad:
No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de MOXOF sobre la fertilidad.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.
No se han realizado estudios específicos de interacción con MOXOF. Dada la baja concentración sistémica de moxifloxacino después de la administración oftálmica de este medicamento, es poco probable que se produzcan interacciones medicamentosas.

Sobredosificación:

La limitada capacidad de contención del saco conjuntival para productos oftálmicos prácticamente excluye cualquier sobredosis de este medicamento. La cantidad total de moxifloxacino en un único envase es demasiado pequeña para inducir reacciones adversas después de ingestión accidental. En caso de producirse una sobredosificación se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido de la luz, calor y humedad.
No usar ese producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

MOXOF D

Antibiótico oftálmico



Bibliografia:

1. Ficha técnica de producto Moxifloxacino clorhidrato 5,0 mg/Dexametasona fosfato disódica 1,0 mg solución oftálmica, publicado por ANVISA, con fecha, marzo 31 de 2020.

2. Belfort R. et al “Safety and Efficacy of Moxifloxacin-Dexamethasone Eyedrops as Treatment for Bacterial Ocular Infection Associated with Bacterial Blepharitis” [en línea] To view enhanced content go to www.advancesintherapy.com Received: January 17, 2012 / Published online: May 3, 2012 © Springer Healthcare 2012

3. Cesar Ramon G. et al “Efficacy and Tolerability of a Combined Moxifloxacin/Dexamethasone Formulation For Topical Prophylaxis in Phacoemulsificaction: An Open-Label Single-Arm Clinical Trial” [en línea] Journal of Ophthalmology, Volume 2011, Article ID 769571, 14 may 2011, 5 pages

4. Rachel L.R. Gomes, et. al “Aqueous Humor Penetration And Biological Actvity Of Moxifloxacin 0,5% Ophthalmic Solution Alone or with Dexamethasone 0,1%” [en línea] JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS Volume 33, Number 2, 2017, DOI: 10.1089/jop.2016.0126.

5. Mauro Campos, et al. “Efficacy and Tolerability of a fixed-dose Moxifloxacin-Dexamethasone formulation for topical prophylaxis in LASIK: a comparative, double-masked clinical trial” [en línea] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2693985/ Jun 2, 2008.

Descripcion:

MOXOF D es una solución oftálmica isotónica y estéril que combina clorhidrato de moxifloxacina y fosfato disódico de dexametasona. indicado para el tratamiento de infecciones oculares causadas por microorganismos sensibles y para la prevención de la inflamación y la infección bacteriana que pueden presentarse después de una cirugía ocular.

Composición:

Cada 1 mL (20 gotas) de MOXOF D Solución oftálmica contiene:
Moxifloxacino clorhidrato 5,00 mg
Dexametasona fosfato disódica 1,00 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de MOXOF D Solución oftálmica contiene:
Moxifloxacino clorhidrato 0,5 g
Dexametasona fosfato disódica 0,1 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario sellado con 5 mL de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

MOXOF D es una solución oftálmica isotónica y estéril que combina clorhidrato de moxifloxacina y fosfato disódico de dexametasona. Los pacientes que pueden beneficiarse con el tratamiento combinado tópico con un antibacteriano y un antiinflamatorio son los que se sometieron a cirugía ocular, como extracción de catarata y cirugía refractiva. La instilación combinada de un corticoide y un antibiótico es beneficiosa en estos pacientes de la siguiente manera: el corticoide suprime la inflamación, mientras que el antibiótico controla la proliferación de bacterias sensibles potencialmente patógenas y también actúa como profilaxis. Muchas de las especies de bacterias implicadas en la endoftalmitis postoperatoria son las mismas especies que generalmente están presentes en la flora periocular.

Propiedades farmacocinéticas:
En estudio realizado en el producto referente se determinaron las concentraciones plasmáticas de moxifloxacina en adultos sanos de ambos sexos que recibieron dosis tópicas oculares de solución oftálmica de moxifloxacina 0,5%, tres veces por día en los dos ojos. La media de la concentración máxima (Cmáx) en estado de equilibrio (2,7 ng/mL) y los valores estimados del área bajo la curva (ABC) de la exposición diaria (45 ng h/mL) fueron 1.600 y 1.000 veces más bajos que la Cmáx media y el ABC obtenidos después de dosis terapéuticas orales de 400 mg de moxifloxacina. Se estimó que la vida media plasmática de la moxifloxacina es de 13 horas.
El fosfato de dexametasona se convierte rápidamente en dexametasona en humanos. Después de la administración tópica de una sola gota de Solución oftálmica de dexametasona al 0,1% en pacientes intervenidos quirúrgicamente de catarata, las concentraciones medias de dexametasona en el humor acuoso fueron de 31 · 3,9 ng/mL 90 a 120 minutos después de la dosis.

Propiedades farmacodinámicas:
El mecanismo de acción de la moxifloxacina y de otras fluoroquinolonas involucra la inhibición de la topoisomerasa IV y de la ADN girasa, enzimas requeridas en la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano. Las fluoroquinolonas actúan preferentemente sobre la ADN girasa de las bacterias gramnegativas mientras que las bacterias grampositivas actúan preferentemente sobre la topoisomerasa IV.

La moxifloxacina ha demostrado ser activa contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto in vitro como en infecciones clínicas:
Aerobios grampositivos: especies de *Corynebacterium*1, *Micrococcus luteus1, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, Staphylococcus warneri1 Streptococcus pneumoniae, grupo de Streptococcus viridans.*

La eficacia para estos microorganismo se estudió en el producto referente en menos de 10 pacientes con infección.

El efecto antiinflamatorio de los corticoides, como la dexametasona, se produce a través de la disminución de la liberación de ácido araquidónico así como por la supresión de las moléculas de adhesión de las células endoteliales vasculares, de la ciclooxigenasa y de la expresión de citoquinas. Esta acción reduce la liberación de mediadores proinflamatorios y la adhesión de los leucocitos circulantes al endotelio vascular, por lo cual evita su paso al tejido ocular inflamado. Además, la reducción de la expresión de la ciclooxigenasa produce una disminución de la producción de prostaglandinas inflamatorias, las cuales se sabe que causan ruptura de la barrera hematoacuosa y extravasación de proteínas plasmáticas en el tejido ocular.

Antecedentes clínicos de eficacia:
En dos ensayos clínicos controlados, aleatorizados, doble ciego y multicéntricos, en los cuales los pacientes recibieron 3 dosis diarias durante 4 días, la solución oftálmica de moxifloxacina al 0,5% produjo curación clínica a los 5-6 días en el 66% al 69% de los pacientes en tratamiento por conjuntivitis bacteriana. Los índices de éxito microbiológico en la erradicación de los patógenos principales variaron entre el 84% y el 94%. Se debe observar que la erradicación microbiológica no siempre se correlaciona con los resultados clínicos de ensayos con antiinfecciosos. En dos estudios clínicos doble ciego y aleatorizados, en los cuales los pacientes recibieron

tratamiento 4 veces por día con el producto referente, comenzando el tratamiento el día anterior a la cirugía y continuándolo el día de la cirugía y durante las 2 primeras semanas del posoperatorio, ningún paciente tuvo infección ocular.

Indicaciones:

MOXOF D Solución oftálmica estéril está indicado para el tratamiento de infecciones oculares causadas por microorganismos sensibles y para la prevención de la inflamación y la infección bacteriana que pueden presentarse después de una cirugía ocular.

Posología y Administración:

En la prevención de la infección e inflamación ocular postoperatoria, instilar 1 gota, 4 veces por día, en el ojo que será operado, comenzando 1 día antes de la cirugía hasta 15 días después de la cirugía. En los pacientes intervenidos quirúrgicamente de catarata, el día de la cirugía instilar la medicación inmediatamente después de la cirugía ocular. En los pacientes sometidos a cirugía refractiva con la técnica LASIK, el día de la cirugía instilar la medicación como mínimo 15 minutos después de la cirugía ocular. En las infecciones oculares causadas por microorganismos sensibles, instilar 1 gota, 4 veces por día durante un período de hasta 7 días o según indicación médica.

Contraindicaciones:

MOXOF D solución oftálmica está contraindicada en casos de hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de sus excipientes, o a otras quinolonas. Este medicamento está contraindicado en la queratitis por herpes simple, viruela, varicela y otras infecciones virales de la córnea o la conjuntiva. También está contraindicado en micosis de las estructuras oculares o infecciones parasitarias del ojo no tratadas y en infecciones oculares causadas por micobacterias.

Reacciones Adversas:

Tabla de reacciones adversas:
Durante los estudios clínicos con el medicamento referente se informaron las siguientes reacciones adversas, clasificadas de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), o muy raras (<1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Término del MedDRA
Trastornos psiquiátricos	Raro: Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente: disgeusia
Trastornos oculares	Frecuente: prurito ocular, irritación ocular Poco frecuente: visión borrosa, dolor de los párpados
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente: dolor orofaríngeo

Otras reacciones adversas identificadas a partir de la vigilancia post-comercialización incluyen lo siguiente (las frecuencias no pudieron estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación por órganos y sistemas	Término del MedDRA
Trastornos oculares	Desconocido: hiperemia ocular

Precauciones y Advertencias:

- Se recomienda la oclusión nasolagrimal o cerrar suavemente los párpados después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de medicamentos administrados por vía ocular y reducir las reacciones adversas sistémicas.
- En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica, se informaron reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente fatales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones se acompañaron de insuficiencia cardiovascular, pérdida de conocimiento, angioedema (incluidos edema laríngeo, faríngeo o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y prurito. En el caso de una reacción alérgica a la moxifloxacina interrumpir el uso del producto. Las reacciones graves de hipersensibilidad aguda pueden requerir tratamiento de emergencia inmediato. Se debe proceder a la administración de oxígeno y manejo de las vías respiratorias siempre que esté clínicamente indicado.
- El uso prolongado de corticoides oftálmicos puede causar hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño del nervio óptico, disminución de la agudeza visual y defectos del campo visual, y formación de catarata subcapsular posterior. En los pacientes en tratamiento prolongado con corticoides oftálmicos, se debe medir la presión intraocular en forma sistemática y con frecuencia. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos ya que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticoides puede ser mayor en niños y puede presentarse con más rapidez que en adultos. El uso de MOXOF D solución oftálmica no está aprobado en pacientes pediátricos.
- El riesgo de aumento de la presión intraocular inducida por corticoides y/o la formación de catarata aumenta en pacientes propensos (por ejemplo, diabéticos).
- Con el tratamiento sistémico con fluoroquinolonas puede producirse inflamación y rotura de tendones. Por lo tanto, debe interrumpirse el tratamiento con MOXOF D solución oftálmica ante el primer signo de tendinitis.
- Puede presentarse síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociado con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica después de un tratamiento intensivo continuo o prolongado en pacientes propensos, incluyendo niños y pacientes tratados con inhibidores de la CYP3A4 (incluidos ritonavir y cobicistat). En estos casos, no debe interrumpirse el tratamiento abruptamente, sino en forma gradual.
- Los corticoides pueden reducir la resistencia y contribuir al establecimiento de infecciones por bacterias no sensibles, fúngicas, virales o parasitarias y enmascarar los signos clínicos de infección.
- Se debe sospechar infección fúngica en el caso de que el paciente presente úlcera de córnea persistente. En caso de infección fúngica se debe interrumpir el tratamiento con corticoides.
- Los corticoides oftálmicos tópicos pueden retrasar la cicatrización de las lesiones de córnea. Se sabe que los AINE tópicos también retrasan o retardan la curación. El uso simultáneo de AINE tópicos y corticoides tópicos puede aumentar la posibilidad de problemas de cicatrización (ver “Interacciones medicamentosas”).
- En las enfermedades que disminuyen el espesor de la córnea o de la esclerótica se han informado casos de perforación con el uso de corticoides tópicos. - El uso prolongado de antibióticos puede dar lugar al desarrollo de microorganismos resistentes, inclusive hongos. En el caso de sobreinfección, se debe interrumpir el uso e instituir un tratamiento adecuado. Se debe considerar la posibilidad de micosis de la córnea después de la administración prolongada.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria:
La alteración transitoria de la visión u otros trastornos visuales pueden afectar la capacidad de conducir vehículos u operar máquinas. Si la visión se altera después de la administración, el paciente debe esperar hasta que la visión se normalice antes de conducir un vehículo u operar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:
Los datos clínicos disponibles para evaluar el efecto de la moxifloxacina o la dexametasona sobre la fertilidad masculina o femenina son escasos. Evaluar con su médico si el uso del medicamento posee un coste beneficio mayor al riesgo.

Embarazo:
Los datos sobre el uso de MOXOF D solución oftálmica en mujeres embarazadas son inexistentes o escasos. El uso prolongado o repetido de corticoides sistémicos durante el embarazo ha estado asociado al aumento del riesgo de retraso del crecimiento intrauterino. Los recién nacidos de madres que recibieron dosis importantes de corticoides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de insuficiencia suprarrenal. Los estudios con moxifloxacina en animales no indican toxicidad reproductiva directa. No obstante, los estudios con dexametasona revelaron toxicidad reproductiva en animales después de la administración

sistémica. La administración tópica ocular de dexametasona 0,1% también causó anomalías fetales en conejos.
No se recomienda el uso de MOXOF D solución oftálmica durante el embarazo.
Este medicamento pertenece a la categoría C de embarazo y, por lo tanto, no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin consultar al médico.

Lactantes:
Se desconoce si la moxifloxacina y la dexametasona se excretan en la leche materna. Los estudios en animales demostraron excreción de bajas concentraciones de moxifloxacina en la leche materna después de la administración por vía oral. A pesar de que es improbable de que la moxifloxacina y la dexametasona se detecten en la leche materna o puedan producir efectos clínicos en el lactante tras el uso materno del producto, no se puede excluir el riesgo para el lactante.

Interacciones:

El uso simultáneo de corticoides tópicos y AINE tópicos puede aumentar la posibilidad de problemas de cicatrización de la córnea.
Los inhibidores de la CYP3A4, incluidos ritonavir y cobicistat, pueden aumentar la exposición sistémica y dar lugar a un mayor riesgo de supresión adrenal/síndrome de Cushing. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el riesgo de aumento de efectos secundarios sistémicos de los corticoides, en cuyo caso se debe controlar la aparición de efectos en los pacientes.

Sobredosificación:

Informe a su médico o químico farmacéutico si utiliza más producto del que debe. Si presenta alguna reacción adversa diríjase al centro asistencial más cercano.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

MUXELIX

Mucolítico



Descripcion:

MUXELIX contiene hedera helix, un expectorante - espasmolítico

Composición:

Cada 5 mL de Jarabe contiene:
Hedera Helix 35 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase de 120 mL

Propiedades Farmacológicas:

La Hiedra común, Hedera helix L., pertenece a la familia de las Araliaceae; y de ella se emplean sus hojas con fines medicinales. Hedera helix L es una planta trepadora, siempre verde leñosa y de rápido crecimiento, cuyos constituyentes más importantes son las saponinas triterpénicas (2,5 – 6%), principalmente el hederacosido C.

MUXELIX contiene extracto de hedera helix, cuyo efecto terapéutico, en enfermedades de las vías aéreas, se debe a las propiedades secretolíticas y espasmolíticas de las saponinas que contiene el extracto.

El efecto secretolítico del extracto se debe esencialmente a la naturaleza de las saponinas, en tanto se considera que los efectos parasimpaticolíticos de ciertos glucósidos, contenidos en el extracto son la base de las propiedades espasmolíticas que se ejercen, particularmente, en los bronquios inflamados.

MECANISMO DE ACCIÓN

Aún no se ha aclarado del todo el mecanismo de acción de hedera helix. Sin embargo se ha postulado que la actividad de la hoja de hiedra está ligada a la presencia de saponinas. Estos compuestos actuarían ejerciendo una acción irritante local de la mucosa gástrica, que conduciría al aumento reflejo de las secreciones bronquiales, diluyendo así el mucus y reduciendo su viscosidad. La expulsión de los esputos estaría favorecida por la acción fluidificante de las saponinas. Esta acción se basa en una disminución de la tensión superficial de las mucosidades. Este efecto, específicamente mucolítico y de dilución de las secreciones, se muestra particularmente importante en el caso de una bronquitis obstructiva, ya que favorece la eliminación de las sustancias extrañas.

FARMACOCINÉTICA

Los hederacósidos, presentes en el extracto, son débilmente absorbidos después de su administración oral. Los efectos mucolíticos se deben a un mecanismo de acción de tipo local, lo que explica su baja toxicidad. Se

eliminan a través de los esputos y las heces.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

En los estudios de toxicidad aguda con el extracto de Hedera helix, llevados a cabo en varias especies animales, no mostraron síntomas tóxicos con dosis orales de hasta 3 g/kg de peso corporal o dosis subcutáneas de hasta 0,5 g/kg de peso corporal.

En estudios de toxicidad crónica realizados en ratas, durante un período de 3 meses, en donde se administró a los animales de ensayo extracto de Hedera helix junto con el alimento a una dosis promedio de 30-750 mg/kg. Se halló que se toleró bien, incluso a la dosis máxima utilizada y no se detectaron lesiones en los órganos u otras modificaciones patológicas en los animales. La única diferencia en comparación con el grupo control fue un incremento reversible del hematocrito y una disminución de la secreción de hormonas estimulantes de células intersticiales (ISCH), pero solo con la dosis más alta.

En consecuencia, todos los estudios de toxicidad llevaron a la conclusión de que el extracto de Hedera helix muestra muy buena tolerabilidad.

Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas de enfermedades bronquiales inflamatorias, acompañadas de tos.

Posología y Administración:

Vía de Administración: Oral
Dosis: Según prescripción médica.

Niños de 1 a 4 años: 2,5 mL de jarabe 3 veces al día.
Niños a partir de los 4 años: 5 mL de jarabe 3 veces al día.
Adultos: 5 mL de jarabe 3 a 5 veces al día.

Este medicamento se administra por vía oral. Agítese bien antes de usar. Las dosis deben medirse con la cuchara o la jeringa dosificadora adjunta, para administrar la dosis exacta.

La duración del tratamiento depende del tipo y de la severidad del cuadro clínico; de todos modos, el tratamiento debe durar como mínimo una semana aún en el caso de inflamaciones menores del tracto respiratorio. El tratamiento con MUXELIX JARABE debe mantenerse durante 2 – 3 días una vez que los síntomas han disminuido, con el fin de asegurar el éxito duradero del tratamiento. No debe administrarse por más de 15 días consecutivos, a menos que el médico así lo indique.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia o hipersensibilidad a algunos de los componentes de esta formulación.

Reacciones Adversas:

Aunque los efectos secundarios de este medicamento no son comunes, en individuos sensibles a alguno de sus componentes, podrían llegar a presentarse malestares gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) o reacciones alérgicas (urticaria, erupción cutánea, disnea).

En casos raros puede tener un efecto laxante, debido al contenido de sorbitol presente en este producto.

Precauciones y Advertencias:

Este medicamento no debe ser usado por más de 15 días. Si los síntomas no ceden, el paciente debe consultar al médico.
El uso de este medicamento en niños de 1 a 4 años de edad, debe hacerse bajo supervisión médica.
El uso de medicamentos que contengan extracto de hedera helix, en niños menores de un año de edad puede causar vómitos y diarrea.
El uso concomitante con antitusígenos como la codeína no se recomienda.
Se recomienda administrar con precaución a pacientes con gastritis o úlcera gástrica.
Los pacientes deben ser instruidos para buscar consejo médico si llegan a presentar disnea, fiebre o esputo purulento mientras se encuentran en tratamiento con hedera helix.

Embarazo y Lactancia:

No se ha establecido la seguridad de administrar hedera helix durante el embarazo y/o lactancia, en consecuencia, no se recomienda su utilización en estas circunstancias.

No existen datos clínicos sobre la excreción de los componentes del extracto en la leche materna. Considerando que los jarabes de hedera helix son de acción local, de escasa absorción y baja toxicidad, se deja a criterio médico su recomendación durante la lactancia.

Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas producto de la administración de hedera helix.

Sobredosificación:

La sobredosis de hedera helix podría provocar náuseas, vómitos, diarrea y agitación. Un niño de 4 años de edad desarrolló agresividad y diarrea después de la ingesta accidental de un extracto de hiedra correspondiente a 1,8 g de hedera helix.

En caso de ocurrir una sobredosificación se deberán implementar las medidas de soporte necesarias para revertir los síntomas.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el envase.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

MUXOL

Mucolítico



Bibliografia:

1. Ficha técnica producto Ambroxol, publicado por AEMPS, Mayo 2016.
2. Folleto de información al paciente publicado por el ISP.

Bolivia: Importado y distribuido por Farmaval Bolivia S.R.L., Av. Beni entre 4to y 5to anillo Urb. Canada Dry, C/ María Luisa Castro Nº 28, Santa Cruz – Bolivia. Teléfonos 3115952 – 3413403.

Paraguay: Importado y distribuido por DISFAR S.R.L.
Olegario Andrade N°1978
D.T. Gustavo Almada.

República Dominicana: Titular Laboratorios Saval S.A. Chile.

Descripcion:

MUXOL contiene ambroxol, un mucolítico

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:	
Ambroxol Clorhidrato	30 mg
Excipientes c.s.	
Cada 5 mL de Jarabe adulto contiene:	
Ambroxol Clorhidrato	30 mg
Excipientes c.s.	
Cada 5 mL de Jarabe pediátrico contiene:	
Ambroxol Clorhidrato	15 mg
Excipientes c.s.	

Presentaciones:

Muxol comprimidos 30 mg: Estuche impreso que contiene blíster con 20 comprimidos
Muxol jarabe adulto 30 mg/5mL: Estuche impreso que contiene frasco con 100 mL
Muxol jarabe pediátrico 15mg/5mL: Estuche impreso que contiene frasco con 100 mL

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Mucolíticos, código ATC: R05CB06
Se ha demostrado que ambroxol aumenta la secreción de las vías respiratorias, potencia la producción de surfactante pulmonar y estimula la actividad ciliar. Estas acciones tienen como consecuencia una mejoría del flujo y del transporte de la mucosidad (aclaramiento mucociliar), según se ha demostrado en estudios farmacológicos. La potenciación de la secreción fluida y del aclaramiento mucociliar facilita la expectoración y alivia la tos; así mismo, en pacientes con bronquitis crónica y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), reduce el número de exacerbaciones.
La administración de ambroxol hidrocloruro eleva la concentración de antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina, doxiciclina) en el tejido broncopulmonar y en el esputo.

MECANISMO DE ACCIÓN
Aunque el mecanismo de acción de ambroxol no está totalmente definido, existen evidencias de que su principal acción farmacológica se debería a la propiedad de aumentar la cantidad de secreciones traqueo-bronquiales junto con disminuir su viscosidad, junto a esto, ambroxol incrementa el transporte mucociliar por aumento de la motilidad ciliar, propiedad responsable de la acción expectorante de ambroxol.

FARMACOCINÉTICA
Absorción:
La absorción de ambroxol hidrocloruro, a partir de formas orales de liberación inmediata, es rápida y completa, con linealidad de dosis dentro de los límites terapéuticos.
Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el plazo de 1–2,5 horas tras la administración de las formas de liberación inmediata y en una media de 6,5 horas con las formas de liberación lenta.
La biodisponibilidad absoluta tras la administración de un comprimido de 30 mg fue de un 79%.

Distribución:
La distribución de ambroxol hidrocloruro de la sangre al tejido es rápida y acusada, alcanzándose la concentración máxima de principio activo en el pulmón. El volumen de distribución tras la administración oral fue de 552 L. Dentro de los límites terapéuticos, la fijación a proteínas plasmáticas fue de aproximadamente un 90%.

Metabolismo o Biotransformación:
Alrededor del 30% de la dosis oral administrada se elimina por efecto de primer paso hepático.
Ambroxol hidrocloruro se metaboliza fundamentalmente en el hígado por glucuronidación e hidrólisis a ácido dibromantranílico (aproximadamente el 10% de la dosis) además de algunos metabolitos minoritarios. Los estudios en microsomas de hígado humanos han mostrado que CYP3A4 es el responsable del metabolismo de ambroxol hidrocloruro a ácido dibromantranílico. A los tres días de la administración oral, aproximadamente el 6% de la dosis se halla en forma libre, mientras que aproximadamente el 26% de la dosis se recupera en forma de conjugado en la orina.

Eliminación:
Ambroxol hidrocloruro se elimina con una semivida terminal de eliminación de aproximadamente 10 horas. El aclaramiento total se encuentra en el rango de 660 ml/min, siendo el aclaramiento renal de aproximadamente el 83% del aclaramiento total.
En pacientes con disfunción hepática, la eliminación de ambroxol hidrocloruro se encuentra disminuida, dando lugar a niveles plasmáticos aproximadamente 1,3-2 veces mayores.
Debido al amplio rango terapéutico de ambroxol hidrocloruro, no son necesarios ajustes de dosis.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s):
La edad y el género no afectaron la farmacocinética de ambroxol hidrocloruro de forma clínicamente relevante, y por tanto no es necesario un ajuste de dosis.
La comida no afectó la biodisponibilidad de ambroxol hidrocloruro.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD
En estudios de administración aguda en distintas especies animales, el índice de toxicidad de ambroxol fue muy bajo. Desde el punto de vista toxicológico no se ha detectado ningún órgano diana para ambroxol.
En estudios realizados en ratas y conejos, a dosis de hasta 3000 mg/kg en ratas y 200 mg/kg en conejos, no se observaron efectos embriotóxicos ni teratógenos atribuibles a ambroxol. La fertilidad de ratas macho y hembra no se vio afectada con dosis de hasta 500 mg/kg. Durante el desarrollo peri- y posnatal, la dosis de 500 mg/kg

resultó ligeramente tóxica para los animales, tanto para madres como para las crías, demostrando un retraso en el desarrollo y una reducción en el número de animales por camada.
Ambroxol no tuvo efectos mutagénicos (pruebas Ames y micronúcleo). La sustancia no demostró potencial tumorígeno en estudios de carcinogénesis realizados en ratones y ratas.

Indicaciones:

Ambroxol está indicado como expectorante mucolítico para el alivio de la tos productiva por estados gripales, para adultos y niños a partir de 2 años.
No debe utilizarse para el alivio de la tos crónica producida por el cigarrillo, asma, enfisema o tos seca.

Posología y Administración:

Vía de Administración : Oral
Dosis : Según prescripción médica.

Comprimidos : Dosis usual en adultos y niños mayores de doce años: un comprimido cada 8 horas (60 a 90 mg. diarios).
Jarabe Adulto : Dosis usual en adultos y niños mayores de doce años: 5 mL cada 8 horas (60 a 90 mg. diarios).
Dosis usual en niños entre de seis y doce años, 2.5 mL cada 8 horas (30 a 45 mg diarios).
Jarabe pediátrico : Niños de dos a cinco años 2.5 ml. tres veces al día.
Niños ente cinco y doce años 5 ml tres veces al día.

Se recomienda beber un vaso de agua después de cada dosis y abundante líquido durante el día.
Este medicamento se puede tomar con o sin comida. La toma concomitante del medicamento con comida no afecta a la eficacia del mismo.
Si el paciente no mejora o empeora después de 5 días de tratamiento, se debe evaluar la situación clínica.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ambroxol hidrocloruro o a cualquier componente de la fórmula.
No administre en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a Bromhexina, existe la probabilidad de experimentar reacciones de hipersensibilidad cruzada.
Este medicamento está contraindicado en niños menores de 2 años.

Reacciones Adversas:

La frecuencia de las reacciones adversas se ha descrito utilizando el convenio de frecuencias MedDRA.
a) Las reacciones adversas más frecuentes son: disgeusia, hipoestesia faríngea, náuseas e hipoestesia oral.
b) Relación tabulada de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad	Raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
	Reacciones anafilácticas tales como choque anafiláctico, angioedema y prurito	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los

		datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipoestesia faríngea	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
	Náuseas, hipoestesia oral	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, sequedad de boca	Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)
	Sequedad de garganta	Raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
	Exantema, urticaria	Raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones adversas cutáneas graves (tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantematosa generalizada aguda)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Precauciones y Advertencias:

Se han recibido notificaciones de reacciones cutáneas graves, tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA), asociadas a la administración de ambroxol hidrocloruro. Si el paciente presenta síntomas o signos de exantema progresivo (en ocasiones asociado a ampollas o lesiones de las mucosas), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ambroxol hidrocloruro y se debe consultar a un médico.
En caso de alteración de la función renal o hepatopatía grave, sólo debe utilizarse Muxol tras consultar a un médico. En cuanto a los medicamentos con metabolismo hepático seguido de eliminación renal, es de esperar la acumulación de metabolitos de ambroxol producidos en el hígado en caso de insuficiencia renal grave.

Población pediátrica:
En niños de 2 a 6 años se debería evaluar la relación beneficio-riesgo.

Advertencia sobre excipientes:
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
A partir de los datos post-comercialización, no existen evidencias de su influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Ambroxol atraviesa la barrera placentaria. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios preclínicos, así como la amplia experiencia clínica después de la 28ª semana, no han mostrado evidencia de efectos nocivos en el feto. Sin embargo, deberán observarse las precauciones habituales, en relación a la utilización de medicamentos en el embarazo. No se recomienda el uso de ambroxol, fundamentalmente durante el primer trimestre del embarazo.

Lactancia: El fármaco pasa a la leche materna, por lo que no es recomendable su utilización durante la lactancia. Sin embargo, no es probable que afecte al lactante cuando se administra a dosis terapéuticas.

Interacciones:

La administración de ambroxol eleva la concentración de antibióticos (amoxicilina, cefuroxima, eritromicina, doxiciclina) en el tejido broncopulmonar y en el esputo.
No se han descrito interacciones desfavorables de trascendencia clínica con otros medicamentos.

Sobredosificación:

No se han comunicado hasta la fecha síntomas de sobredosificación. En caso de producirse, se recomienda instaurar tratamiento sintomático.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

MUXOLINA

Mucolítico



Bibliografia:

Folleto producto ACETILCISTEINA polvo para solución oral EFG, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: Abril 2021.

Descripcion:

MUXOLINA POLVO GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL 200 mg

Composición:

Cada sobre contiene:
Acetilcisteína 200 mg
Excipientes: ácido ascórbico, sabor naranja, sacarina sódica, sucrosa c.s.

Presentaciones:

Envase de 10 sobres con 3g

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Mucolíticos código ATC: R05CB01.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos
La acetilcisteína es un agente mucolítico que disminuye la viscosidad de las secreciones mucosas, fluidificando el moco sin aumentar su volumen, a la vez que activa el epitelio ciliado, con lo que favorece la expectoración y la normalización de la función mucociliar.

Su efecto mucolítico se explica por la despolimerización de los complejos mucoproteico y ácidos nucleicos, que aumentan la viscosidad al componente vítreo y purulento del esputo y otras secreciones, efecto que lleva a cabo su grupo sulfhidrilo libre, que actúa directamente sobre las mucoproteínas rompiendo los puentes disulfuro y disminuyendo la viscosidad del moco.

La acetilcisteína también ejerce una acción antioxidante directa a través del mismo grupo sulfhidrilo libre (- SH), que actúa directamente sobre los grupos electrofílicos de los radicales oxidantes.

Por su carácter reductor, la acetilcisteína ejerce una actividad citoprotectora en el aparato respiratorio frente a la acción lesiva del estrés oxidativo por radicales libres oxidantes de diversa etiología a nivel pulmonar. En base a su estructura derivada de la cisteína, la acetilcisteína actúa como precursor en la síntesis de glutatión y normaliza sus niveles cuando éstos se reducen por una agresión oxidante continuada sobre el aparato respiratorio.

Otras propiedades adicionales son la reducción de la hiperplasia inducida de células mucosas y el aumento de la producción de surfactante por estimulación de los neumocitos tipo II.

La acetilcisteína protege a la 1-antitripsina, una enzima inhibidor de la elastasa, de la inactivación por el ácido hipocloroso (HOCl), un potente agente oxidante producido por la enzima mieloperoxidasa de los fagocitos activados.

Además, su estructura molecular permite a la acetilcisteína atravesar fácilmente las membranas celulares. En el interior de la célula, la acetilcisteína es desacetilada, produciendo así L-cisteína, aminoácido indispensable para la síntesis del glutatión (GSH). La acetilcisteína ejerce además un efecto antioxidante indirecto a través de su papel como precursor GSH. El GSH es un tripéptido extremamente reactivo que se encuentra difundido en los diversos tejidos de los organismos animales y es esencial para mantener la capacidad funcional y la integridad de la morfología celular. De hecho, es el mecanismo más importante de defensa intracelular contra los radicales oxidantes, tanto exógenos como endógenos, y contra diversas substancias citotóxicas, incluido el paracetamol.

La acetilcisteína ejerce su papel de importancia fundamental en el mantenimiento de los niveles apropiados de GSH, contribuyendo así a la protección celular. Por lo tanto, la acetilcisteína representa un antídoto específico para la intoxicación por paracetamol.

Eficacia clínica y seguridad:
El efecto mucolítico de la acetilcisteína ha sido demostrado clínicamente en varios ensayos clínicos controlados por placebo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
La acetilcisteína se absorbe completamente tras administración oral. Debido a una metabolización en la pared intestinal y al efecto de primer paso hepático, la biodisponibilidad de acetilcisteína por vía oral es escasa (aprox. 10%). En pacientes con diversas enfermedades respiratorias o cardiacas, la concentración máxima plasmática se obtiene entre dos y tres horas tras su administración, y los niveles permanecen altos durante un periodo de 24 horas.

Distribución:
La acetilcisteína se distribuye en la forma no metabolizada (20%) y metabolizada (activa) (80%), y puede encontrarse principalmente en el hígado, riñones, pulmones y secreciones bronquiales. El volumen de distribución de la acetilcisteína varía de 0,33 a 0,47 l/kg. La fijación a proteínas plasmáticas es escasa, aproximadamente del 50% a las 4 horas de la dosis y disminuye hasta el 20% a las 12 h.

Biotransformación:
La acetilcisteína sufre un extenso metabolismo rápido en la pared intestinal e hígado tras su administración oral. El compuesto que resulta, cisteína, es considerado un metabolito activo. Después de esta etapa de transformación, la acetilcisteína y la cisteína comparten la misma ruta metabólica.

Eliminación:
El aclaramiento renal puede alcanzar alrededor del 30% del aclaramiento corporal total. La semivida terminal de la acetilcisteína total tras la administración oral es de 6,25 (4,59 – 10,6) h.

Linealidad / No linealidad:
La farmacocinética de la acetilcisteína es proporcional a la dosis administrada en el rango de dosis entre 200-3200 mg/m2 para AUC y Cmáx.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

DATOS FARMACÉUTICOS
Incompatibilidades:
La acetilcisteína reacciona con ciertos metales, especialmente con hierro, níquel y cobre, así como con el caucho. Se debe evitar el contacto con materiales que los contengan.

Si se mezclan soluciones de acetilcisteína con antibióticos como anfotericina B, ampicilina sódica, cefalosporinas, lactobionato de eritromicina o algunas tetraciclinas, pueden ser físicamente incompatibles o incluso pueden resultar inactivados los antibióticos. En estos casos, se recomienda separar las tomas al menos un intervalo de 2 horas.

No se recomienda la disolución de formulaciones de acetilcisteína de forma concomitante con otros medicamentos.

Indicaciones:

Indicaciones terapéuticas:
La acetilcisteína está indicada como tratamiento coadyuvante en los procesos respiratorios que cursan con hipersecreción mucosa excesiva o espesa tales como bronquitis aguda y crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, atelectasia debida a obstrucción mucosa, complicaciones pulmonares de la fibrosis y otras patologías relacionadas.

Posología y Administración:

Posología:

Adultos y niños mayores de 7 años: La posología recomendada es de 600 mg de acetilcisteína al día, por vía oral. En una toma diaria de 600 mg o en 3 tomas de 200 mg cada 8 horas.
Niños de 2 a 7 años: La posología recomendada es de 300 mg de acetilcisteína al día por vía oral, en 3 tomas de 100 mg cada 8 horas.

Complicaciones pulmonares de la fibrosis quística:
La posología recomendada para la acetilcisteína en estos casos es la siguiente:

Adultos y niños mayores de 7 años:
De 200 a 400 mg de acetilcisteína cada 8 horas.

Niños de 2 a 7 años:
200 mg de acetilcisteína cada 8 horas.

Forma de administración
Por vía oral. Administrar preferiblemente mañana, mediodía y noche, o en dosis única por la mañana, según la posología prescrita.
El contenido de los sobres se tiene que disolver en un vaso de agua y la solución obtenida se toma directamente del vaso. Se recomienda beber abundante cantidad de líquido durante el día.
Este medicamento se puede tomar con o sin comida. La toma concomitante del medicamento con comida no afecta a la eficacia del mismo.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- No administrar a niños menores de 2 años

Reacciones Adversas:

Reacciones adversas
Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la administración oral de acetilcisteína son de naturaleza gastrointestinal. Con menor frecuencia se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluido shock anafiláctico, reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo, angioedema, erupción cutánea y prurito.

La siguiente tabla expone las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema y frecuencia. Las categorías de frecuencia que se exponen se definen según la siguiente convención:
Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 a < 1 /10)
Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)
Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Muy raras (< 1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

En la siguiente tabla las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema	**Reacciones adversas**			
	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 a <1/1.000)	**Muy raras** (<1/10.000)	**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad		Shock anafiláctico, reacción anafiláctica / anafilactoide	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia		
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus			
Trastornos cardiacos	Taquicardia			
Trastornos vasculares			Hemorragia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, disnea		
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, estomatitis, dolor abdominal, náuseas	Dispepsia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, erupción cutánea, angioedema, prurito			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia			Edema facial
Exploraciones complementarias	Hipotensión			

En casos muy raros se ha descrito la aparición de reacciones cutáneas graves tales como síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell en conexión temporal con la administración de acetilcisteína. En la mayoría de los casos se pudo identificar también al menos otro medicamento sospechoso de desencadenar el síndrome mucocutáneo.

En caso de producirse cualquier alteración en la piel o membranas mucosas, debe interrumpirse inmediatamente la administración de acetilcisteína y solicitar asistencia médica.

Varios estudios han confirmado una reducción en la agregación plaquetaria en presencia de acetilcisteína, aunque aún no está confirmada la significación clínica de dicho efecto.

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:

Los agentes mucolíticos pueden inducir obstrucción respiratoria en niños menores de 2 años. Debido a las características fisiológicas de las vías respiratorias en este grupo de edad, la capacidad de expectoración puede verse limitada. Por consiguiente, los agentes mucolíticos no se deben utilizar en niños menores de 2 años.

Se recomienda precaución en la utilización del medicamento en pacientes con úlcera péptica o antecedentes de úlcera péptica, en especial en caso de administración concomitante con otros medicamentos con efecto conocido de irritación de la mucosa gástrica. Si se observa la aparición de molestias gástricas, se debe reevaluar la situación clínica.

Se evaluará la administración del medicamento en pacientes asmáticos, con antecedentes de broncoespasmo o con otra insuficiencia respiratoria grave, ya que puede aumentar la obstrucción de las vías respiratorias o inducir broncoespasmo, especialmente si se administra por vía inhalatoria.

Si se produjera broncoespasmo se interrumpirá la administración de acetilcisteína y se instaurará el tratamiento adecuado.

La administración de acetilcisteína, principalmente al inicio del tratamiento, podría fluidificar la secreción bronquial y dar lugar a un aumento de la expectoración. Si el paciente no es capaz de expectorar de forma efectiva, debe llevarse a cabo un drenaje postural y broncoaspiración.

Acetilcisteína puede afectar el metabolismo histamínico de forma moderada, por consiguiente, se debe administrar con precaución en el tratamiento de larga duración en pacientes con intolerancia histamínica, puesto que se pueden producir síntomas de intolerancia (cefalea, rinitis vasomotora, prurito).

La eventual presencia de un leve olor sulfúreo no indica la alteración del preparado, sino que es propia del principio activo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No existe evidencia de efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Los datos clínicos relativos al uso de acetilcisteína en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no han mostrado efectos directos o indirectos indicativos de toxicidad reproductiva.
Como medida de precaución es preferible evitar el uso de acetilcisteína durante el embarazo. Antes de utilizar el medicamento en el embarazo se debe realizar una valoración de los riesgos frente a los beneficios potenciales.
Se recomienda la administración de acetilcisteína bajo supervisión médica durante el embarazo.

Lactancia:
Se desconoce si la acetilcisteína o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Se deberá decidir entre interrumpir la lactancia o interrumpir o abstenerse del tratamiento con acetilcisteína, tras considerar el beneficio de la lactancia para el lactante y el beneficio del tratamiento para la madre. Se recomienda su administración bajo supervisión médica durante la lactancia.

Fertilidad:
Se desconoce el potencial efecto de la acetilcisteína sobre la fertilidad. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales con respecto a la fertilidad en humanos a las dosis recomendadas.

Interacciones:

Antitusivos. Dado que los antitusivos provocan la inhibición del reflejo de la tos, no se recomienda la administración de acetilcisteína con estos medicamentos o con sustancias inhibidoras de las secreciones bronquiales (anticolinérgicos, antihistamínicos), ya que se puede dificultar la eliminación de las secreciones.

Sales de metales. Debido a su posible efecto quelante, debe tenerse en cuenta que la acetilcisteína puede reducir la biodisponibilidad de las sales de algunos metales como el oro, calcio, hierro. En este caso se recomienda espaciar las tomas al menos 2 horas. No se recomienda la disolución de formulaciones de acetilcisteína de forma concomitante con otros medicamentos.

Antibióticos. Si se administra acetilcisteína junto con antibióticos como anfotericina B, ampicilina sódica, cefalosporinas, lactobionato de eritromicina o algunas tetraciclinas, pueden ser físicamente incompatibles o incluso pueden resultar inactivados los antibióticos. En estos casos, se recomienda separar las tomas al menos un intervalo de 2 horas. Esto no se refiere a loracarbef.

Se ha demostrado que la administración simultánea de nitroglicerina y acetilcisteína produce una hipotensión significativa e incremento de la dilatación de la arteria temporal. Si es necesario la terapia conjunta de nitroglicerina y acetilcisteína, los pacientes deben ser controlados por la aparición de hipotensión, que puede ser grave, y advertir a los pacientes sobre la posibilidad de cefaleas.

El uso concomitante de acetilcisteína y carbamazepina puede dar lugar a niveles subterapéuticos de carbamazepina.

Población pediátrica:
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interferencias con pruebas analíticas:
La acetilcisteína puede interferir con el método de valoración colorimétrica para la determinación de salicilatos.

La acetilcisteína puede interferir con el ensayo de cetonas en orina.

Sobredosificación:

En caso de ingestión masiva, se puede producir una intensificación de los efectos adversos fundamentalmente de tipo gastrointestinal como náuseas, vómitos y diarrea. No existe antídoto específico para acetilcisteína por lo que se recomienda aplicar tratamiento sintomático. Se mantendrán las vías respiratorias libres de secreciones, recostando al paciente y practicando aspiración bronquial. Si se estima necesario, se realizará un lavado gástrico (si no han transcurrido más de 30 minutos después de la ingestión).

Voluntarios sanos recibieron 11,2 g acetilcisteína al día durante tres meses, sin efectos adversos graves.

Dosis orales de hasta 500 mg de acetilcisteína / kg peso corporal fueron toleradas sin ningún síntoma de intoxicación.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C

NEURUM CÁPSULAS

Antiepiléptico



Bibliografia:

Ficha técnica publicada por la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) [en línea] https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html Revisión: 02/11/22

Descripcion:

NEURUM contiene preabalina, un anlagésico neuroléptico, antiepiléptico

Composición:

Cada cápsula contiene:
Pregabalina 50 mg
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Neurum 50 mg: Envase con 30 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

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 (proteína 2-) 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 conplacebo. 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 de (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 no 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 ≥ 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.

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 ≥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.

Madres lactantes:
Se evaluó la farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrados cada 12 horas (dosis diaria de 300 mg), en 10 mujeres lactantes, tras al menos 12 semanas después del parto. La lactancia tuvo un efecto nulo o pequeño sobre la farmacocinética de pregabalina. Pregabalina se excretó por la leche materna a concentraciones promedio, en estado de equilibrio, de aproximadamente el 76% de las presentes en el plasma materno. La dosis estimada para el lactante procedente de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 ml/kg/día) de las mujeres que reciben 300 mg/día o la dosis máxima de 600 mg/día sería de 0,31 o 0,62 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis estimadas
son aproximadamente el 7% de la dosis materna diaria total, en mg/kg.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

En los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad en animales, la pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos se observaron efectos en el SNC, incluyendo hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó un aumento en la incidencia de atrofia retiniana, observada frecuentemente en ratas albinas ancianas, tras la exposición a largo plazo de pregabalina a exposiciones ≥ 5 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada. La pregabalina no fue teratógena ni en ratones ni en ratas ni en conejos. Sólo hubo toxicidad fetal en ratas y conejos a exposiciones lo suficientemente por encima de la exposición en humanos. En estudios de toxicidad prenatal/postnatal, la pregabalina indujo toxicidad en el desarrollo de las crías en ratas a exposiciones > 2 veces la exposición máxima recomendada en el hombre.

Únicamente se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a exposiciones por encima de la dosis terapéutica. Los efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos y sobre el esperma fueron de carácter reversible y únicamente se produjeron a exposiciones suficientemente por encima de la dosis terapéutica, o cuando estaban asociados con procesos degenerativos espontáneos de los órganos reproductores masculinos en ratas macho. Por tanto, los efectos fueron considerados de pequeña o nula relevancia clínica.

La pregabalina no es genotóxica de acuerdo a los resultados del conjunto de análisis in vitro e in vivo.
Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a dos años con pregabalina en ratas y ratones. No se observaron tumores en ratas a exposiciones de hasta 24 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada de 600 mg/día. En ratones, a exposiciones similares a la exposición media en humanos, no se detectó aumento en la incidencia de tumores, pero a exposiciones más altas se observó un incremento en la incidencia de hemangiosarcoma. El mecanismo no genotóxico de la formación de tumores inducidos por pregabalina en ratones implica cambios en las plaquetas y una proliferación asociada de células endoteliales. Estos cambios en las plaquetas no estuvieron presentes ni en ratas ni en humanos de acuerdo a los datos clínicos obtenidos a corto y limitado largo plazo. No hay evidencias que sugieran un riesgo relacionado en el hombre.
En ratas jóvenes los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de los observados en las ratas adultas. Sin embargo, las ratas jóvenes son más sensibles. A las exposiciones terapéuticas, hubo evidencias de signos clínicos en el SNC de hiperactividad y bruxismo y algunos cambios en el crecimiento (inhibición pasajera de la ganancia de peso). Se observaron efectos sobre el ciclo estral a 5 veces la exposición terapéutica humana.
Se observó una respuesta reducida al sobresalto acústico en ratas jóvenes 1-2 semanas después de una exposición > 2 veces a la terapéutica humana. Este efecto no se volvió a observar nueve semanas después de la exposición.

Indicaciones:

Pregabalina esta indicada en el tratamiento de:
Tratamiento del dolor neuropático en adultos, terapia adyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Manejo del síndrome de fibromialgia. Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

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.

Trastornos 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 estudio con 600 mg al día, pero no se observo 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.

Terapia coadyuvante en cuadros epilépticos con crisis convulsivas parciales, con o sin generalización

secundaria:
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.

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:

Acr (ml/min) = [1,23 x [140 – edad (años)] x peso (Kg)] (x 0,85 si se trata de una mujer)
Creatinina sérica (µmol / l)

La pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (50 % del fármaco en 4 horas). En pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe ajustar la dosis diaria de pregabalina según su función renal. Además de la dosis diaria, después de cada sesión de 4 horas de hemodiálisis se debe administrar de forma inmediata una dosis complementaria (véase Tabla 1).

Tabla 1. Ajuste de dosis de pregabalina de acuerdo a la función renal:

Clearance de creatinina (Acr) (ml/min)	Dosis diaria de pregabalina*		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
>60	150	600	DVD o TVD
>30 - <60	75	300	DVD o TVD
>15 - <30	25 – 50	150	UVD o DVD
<15	25	75	
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). 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.

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 (≥ 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)].Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.
Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación que se administra al mismo tiempo.
En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia.
Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia poscomercialización se incluyen en cursiva.

Reacciones adversas de pregabalina: Clasificación por órganos y sistemas:

Infecciones e infestaciones:
Frecuentes: Nasofaringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Poco frecuentes: Neutropenia

Trastornos del sistema inmunológico:
Poco frecuentes: Hipersensibilidad
Raras: Angioedema, reacción alérgica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Frecuentes: Aumento del apetito.
Poco frecuentes: Anorexia, hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos:
Frecuentes: Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, desorientación, insomnio, líbido 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, líbido aumentada, anorgasmia, apatía
Raras: Desinhibición, comportamientos suicidas, pensamientos suicidas
Frecuencia no conocida: Drogodependencia

Trastornos del sistema nervioso:
Muy frecuentes: Mareos, somnolencia, cefalea
Frecuentes: Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo.
Poco frecuentes: Síncope, estupor, mioclono, pérdida de conciencia, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, deterioro mental, trastorno del habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación de ardor, ageusia, malestar general.
Raras: Convulsiones, parosmia, hipocinesia, disgrafía, parkinsonismo.

Trastornos oculares:
Frecuentes: Visión borrosa, diplopía
Poco frecuentes: Pérdida de la visión periférica, alteración de la visión, hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopía, fotopsia, ojo seco, aumento del lagrimeo, irritación ocular.
Raras: Perdida de la visión, queratitis, oscilopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, midriasis, estrabismo, brillo visual.

Trastornos del oído y del laberinto:
Frecuentes: Vértigo
Poco frecuentes: Hiperacusia

Trastornos cardíacos:
Poco frecuentes: Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal, insuficiencia 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 eréctil.
Poco frecuentes: Disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea, dolor de mama.
Raras: Amenorrea, secreción mamaria, aumento de tamaño de la mama, ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga.
Poco frecuentes: Edema generalizado, edema facial, opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia.

Exploraciones complementarias:
Frecuentes: Aumento de peso.
Poco frecuentes: Creatinfosfoquinasa elevada en sangre, glucosa elevada en sangre, recuento disminuido de plaquetas, creatinina elevada en sangre, potasio disminuido en sangre, peso disminuido.
Raras: Recuento disminuido de leucocitos.

Se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina, tanto a corto como a largo plazo. Se han notificado los siguientes síntomas: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor, hiperhidrosis y mareos. Estos síntomas pueden ser indicativos de drogodependencia. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.
Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Población pediátrica:
El perfil de seguridad de pregabalina observado en cinco estudios pediátricos en pacientes con crisis parciales con o sin generalización secundaria (estudio de eficacia y seguridad de 12 semanas en pacientes de 4 a 16 años de edad, n = 295; estudio de eficacia y seguridad de 14 días en pacientes de 1 mes hasta menos de 4 años de edad, n = 175; estudio de farmacocinética y tolerabilidad, n = 65; y dos estudios de seguimiento de la seguridad, sin enmascaramiento, de 1 año de duración, n = 54 y n = 431) fue similar al observado en los estudios en adultos de pacientes con epilepsia. Los acontecimientos adversos más frecuentes observados en el estudio de 12 semanas con el tratamiento de pregabalina fueron somnolencia, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, aumento del apetito, aumento de peso y nasofaringitis. Los acontecimientos adversos más frecuentes observados en el estudio de 14 días con el tratamiento de pregabalina fueron somnolencia, infección de las vías respiratorias superiores y pirexia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Precauciones y Advertencias:

Pacientes diabéticos:
De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de los medicamentos hipoglucemiantes.

Reacciones de hipersensibilidad:
Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. Si aparecen síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o de las vias 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

vigilarles 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.
Pacientes con factores de riesgo respiratorio que usan gabapentina o pregabalina pueden sufrir graves dificultades respiratorios. Estre estos factores se incluye 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.

Pensamientos y comportamientos suicidas:
Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo.
Durante el periodo poscomercialización se han observado casos de pensamientos y comportamientos suicidas

en pacientes tratados con pregabalina. Un estudio epidemiológico que utilizó un diseño de estudio autocontrolado (que comparó periodos de tratamiento con periodos de no tratamiento en una persona) mostró indicios de un incremento en el riesgo de aparición de comportamientos suicidas y muerte por suicidio en pacientes tratados con pregabalina.
Se debe aconsejar a los pacientes (y sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen signos de pensamientos o comportamientos suicidas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamiento y comportamiento suicida, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con pregabalina en caso de pensamientos y comportamientos suicidas.

Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior:
Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (p. ej., obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Uso concomitante con opioides:
Se recomienda precaución cuando se prescriba pregabalina de forma concomitante con opioides debido al riesgo de depresión del SNC. En un estudio observacional de usuarios de opioides, aquellos pacientes que tomaron pregabalina de forma concomitante con un opioide tuvieron un mayor riesgo de muerte relacionada con los opioides en comparación con el uso de opioides en monoterapia (adjusted odds ratio [aOR], 1,68 [IC del 95% entre 1,19 y 2,36]). Este incremento del riesgo se observó con dosis bajas de pregabalina (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04 – 2,22]) y generó una tendencia a un riesgo mayor con dosis altas de pregabalina (> 300 mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24 – 5,06]).

Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia:
Pregabalina puede causar drogodependencia, que puede aparecer a dosis terapéuticas. Se han notificado casos de abuso y uso incorrecto. Los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias pueden tener un mayor riesgo de uso incorrecto, abuso y dependencia de pregabalina, y pregabalina se debe utilizar con precaución en dichos pacientes. Antes de prescribir pregabalina, se debe evaluar detenidamente el riesgo de uso incorrecto, abuso o dependencia del paciente. Los pacientes tratados con pregabalina deben ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia de pregabalina como, por ejemplo, el desarrollo de tolerancia, el aumento de la dosis y la búsqueda compulsiva del fármaco.

Síntomas de retirada:
Se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina, tanto a corto como a largo plazo. Se han notificado los siguientes síntomas: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, hiperhidrosis y mareos. La aparición de síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina puede indicar drogodependencia. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento. Si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina, se recomienda hacerlo de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana independientemente de la indicación.
Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.
Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Encefalopatía:
Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción:
El uso de Neurum 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.

Contenido de sodio:
Neurum contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula. Se puede informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento está esencialmente “exento de sodio”.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS:
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.

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.

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.

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.

Descripcion:

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 de (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 no 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 ≥30 kg.

La semivida terminal promedio de pregabalina fue, aproximadamente, de entre 3 y 4 horas en los pacientes pediátricos de hasta 6 años de edad, y de entre 4 y 6 horas en los de 7 años o más.

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que el aclaramiento de creatinina era una covariable significativa del aclaramiento de pregabalina oral, el peso corporal era una covariable significativa del volumen de distribución aparente de pregabalina oral, y que dichas relaciones eran similares en los pacientes pediátricos y adultos.

No se ha estudiado la farmacocinética de pregabalina en pacientes de menos de 3 meses de edad.

Pacientes de edad avanzada:
El aclaramiento de pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso en el aclaramiento de pregabalina oral está en relación con el descenso del aclaramiento de creatinina asociado con el aumento de la edad. Podría requerirse una reducción de la dosis de pregabalina en pacientes que tengan la función renal alterada debido a la edad (ver Tabla 1).

Madres lactantes:
Se evaluó la farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrados cada 12 horas (dosis diaria de 300 mg), en 10 mujeres lactantes, tras al menos 12 semanas después del parto. La lactancia tuvo un efecto nulo o pequeño sobre la farmacocinética de pregabalina. Pregabalina se excretó por la leche materna a concentraciones promedio, en estado de equilibrio, de aproximadamente el 76% de las presentes en el plasma materno. La dosis estimada para el lactante procedente de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 ml/kg/día) de las mujeres que reciben 300 mg/día o la dosis máxima de 600 mg/día sería de 0,31 o 0,62 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis estimadas son aproximadamente el 7% de la dosis materna diaria total, en mg/kg.

Datos preclínicos sobre seguridad:
En los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad en animales, la pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos se observaron efectos en el SNC, incluyendo hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó un aumento en la incidencia de atrofia retiniana, observada frecuentemente en ratas albinas ancianas, tras la exposición a largo plazo de pregabalina a exposiciones ≥ 5 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada.

La pregabalina no fue teratógena ni en ratones ni en ratas ni en conejos. Sólo hubo toxicidad fetal en ratas y conejos a exposiciones lo suficientemente por encima de la exposición en humanos. En estudios de toxicidad prenatal/postnatal, la pregabalina indujo toxicidad en el desarrollo de las crías en ratas a exposiciones > 2 veces la exposición máxima recomendada en el hombre.

Únicamente se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a exposiciones por encima de la dosis terapéutica. Los efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos y sobre el esperma fueron de carácter reversible y únicamente se produjeron a exposiciones suficientemente por encima de la dosis terapéutica, o cuando estaban asociados con procesos degenerativos espontáneos de los órganos reproductores masculinos en ratas macho. Por tanto, los efectos fueron considerados de pequeña o nula relevancia clínica.

La pregabalina no es genotóxica de acuerdo a los resultados del conjunto de análisis in vitro e in vivo.

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a dos años con pregabalina en ratas y ratones. No se observaron tumores en ratas a exposiciones de hasta 24 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada de 600 mg/día. En ratones, a exposiciones similares a la exposición media en humanos, no se detectó aumento en la incidencia de tumores, pero a exposiciones más altas se observó un incremento en la incidencia de hemangiosarcoma. El mecanismo no genotóxico de la formación de tumores inducidos por pregabalina en ratones implica cambios en las plaquetas y una proliferación asociada de células endoteliales. Estos cambios en las plaquetas no estuvieron presentes ni en ratas ni en humanos de acuerdo a los datos clínicos obtenidos a corto y limitado largo plazo. No hay evidencias que sugieran un riesgo relacionado en el hombre.

En ratas jóvenes los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de los observados en las ratas adultas. Sin embargo, las ratas jóvenes son más sensibles. A las exposiciones terapéuticas, hubo evidencias de signos clínicos en el SNC de hiperactividad y bruxismo y algunos cambios en el crecimiento (inhibición pasajera de la ganancia de peso). Se observaron efectos sobre el ciclo estral a 5 veces la exposición terapéutica humana.
Se observó una respuesta reducida al sobresalto acústico en ratas jóvenes 1-2 semanas después de una exposición > 2 veces a la terapéutica humana. Este efecto no se volvió a observar nueve semanas después de la exposición.

Indicaciones:

Dolor neuropático en adultos:
Pregabalina está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos.

Epilepsia:
Pregabalina está indicado en adultos en el tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes a partir de los 12 años.

Trastorno de ansiedad generalizada:
Pregabalina está indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

Fibromialgia:
Pregabalina está indicada para el manejo del síndrome de fibromialgia.

Posología y Administración:

Posología:
El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas.

Dolor neuropático:
El tratamiento con pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días.

Epilepsia:
El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Trastorno de ansiedad generalizada:
El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Se debe reevaluar de forma periódica la necesidad del tratamiento.
El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Fibromialgia:
El rango de dosis es de 300 a 450 mg al día. La dosis inicial es de 50 mg tres veces al día (150 mg al día). La dosis se puede aumentar después de evaluar su eficacia y tolerabilidad a 300 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. En pacientes que no experimentaron suficientes beneficios con 300 mg al día se puede aumentar a 450 mg al día, dividiendo su administración en 3 tomas. También se estudió con 600 mg al día, pero no se observó un beneficio adicional a esta dosis y tampoco fue muy bien tolerada. Y en vista a las reacciones adversas que se pueden producir por esta dosis no se recomienda una dosis mayor a 450 mg al día.
El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Interrupción del tratamiento con pregabalina:
De acuerdo con la práctica clínica actual, si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina se deberá hacer de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana, independientemente de la indicación.

Insuficiencia renal:
La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente por excreción renal como fármaco inalterado. Dado que el aclaramiento plasmático de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina, la reducción de la dosis en pacientes con la función renal alterada se deberá realizar de forma individualizada de acuerdo al aclaramiento de creatinina (Acr), tal y como se indica en la Tabla 1, que se ha determinado usando la fórmula siguiente:

Acr (ml/min) = [1,23 x [140 – edad (años)] x peso(kg)] (x 0,85 si se trata de una mujer)

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 (≥ 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)].Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación que se administra al mismo tiempo.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia.

Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia poscomercialización se incluyen en cursiva.

Reacciones adversas de pregabalina: Clasificación por órganos y sistemas:

Infecciones e infestaciones:
Frecuentes: Nasofaringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Poco frecuentes: Neutropenia

Trastornos del sistema inmunológico:
Poco frecuentes: *Hipersensibilidad*
Raras: *Angioedema, reacción alérgica*

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Frecuentes: Aumento del apetito.
Poco frecuentes: Anorexia, hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos:
Frecuentes: Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, desorientación, insomnio, líbido 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, líbido aumentada, anorgasmia, apatía
Raras: Desinhibición, comportamientos suicidas, pensamientos suicidas
Frecuencia no conocida: *Drogodependencia*

Trastornos del sistema nervioso:
Muy frecuentes: Mareos, somnolencia, cefalea
Frecuentes: Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo.
Poco frecuentes: Síncope, estupor, mioclono, *pérdida de conciencia*, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, *deterioro mental*, trastorno del habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación de ardor, ageusia, *malestar general.*
Raras: *Convulsiones*, parosmia, hipocinesia, disgrafía, parkinsonismo.

Trastornos oculares:
Frecuentes: Visión borrosa, diplopía
Poco frecuentes: Pérdida de la visión periférica, alteración de la visión, hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopía, fotopsia, ojo seco, aumento del lagrimeo, irritación ocular.
Raras: *Perdida de la visión, queratitis*, oscilopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, midriasis,

estrabismo, brillo visual.

Trastornos del oído y del laberinto:
Frecuentes: Vértigo
Poco frecuentes: Hiperacusia

Trastornos cardíacos:
Poco frecuentes: Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal, *insuficiencia 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 eréctil.
Poco frecuentes: Disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea, dolor de mama.
Raras: Amenorrea, secreción mamaria, aumento de tamaño de la mama, *ginecomastia.*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga.
Poco frecuentes: Edema generalizado, *edema facial*, opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia.

Exploraciones complementarias:
Frecuentes: Aumento de peso.
Poco frecuentes: Creatinfosfoquinasa elevada en sangre, glucosa elevada en sangre, recuento disminuido de plaquetas, creatinina elevada en sangre, potasio disminuido en sangre, peso disminuido.
Raras: Recuento disminuido de leucocitos.

Se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina, tanto a corto como a largo plazo. Se han notificado los siguientes síntomas: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor, hiperhidrosis y mareos. Estos síntomas pueden ser indicativos de drogodependencia. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Población pediátrica:
El perfil de seguridad de pregabalina observado en cinco estudios pediátricos en pacientes con crisis parciales con o sin generalización secundaria (estudio de eficacia y seguridad de 12 semanas en pacientes de 4 a 16 años de edad, n = 295; estudio de eficacia y seguridad de 14 días en pacientes de 1 mes hasta menos de 4 años de edad, n = 175; estudio de farmacocinética y tolerabilidad, n = 65; y dos estudios de seguimiento de la seguridad, sin enmascaramiento, de 1 año de duración, n = 54 y n = 431) fue similar al observado en los estudios en adultos de pacientes con epilepsia. Los acontecimientos adversos más frecuentes observados en el estudio de 12 semanas con el tratamiento de pregabalina fueron somnolencia, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, aumento del apetito, aumento de peso y nasofaringitis. Los acontecimientos adversos más frecuentes observados en el estudio de 14 días con el tratamiento de pregabalina fueron somnolencia, infección de las vías respiratorias superiores y pirexia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Precauciones y Advertencias:

Pacientes diabéticos:
De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de los medicamentos hipoglucemiantes.

Reacciones de hipersensibilidad:
Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. Si aparecen síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o de las vias 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 vigilarles 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 periodos de tratamiento con periodos de no tratamiento en una persona) mostró indicios de un incremento en el riesgo de aparición de comportamientos suicidas y muerte por suicidio en pacientes tratados con pregabalina.

Se debe aconsejar a los pacientes (y sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen signos de pensamientos o comportamientos suicidas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamiento y comportamiento suicida, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con pregabalina en caso de pensamientos y comportamientos suicidas.

Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior:
Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (p. ej., obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Uso concomitante con opioides:
Se recomienda precaución cuando se prescriba pregabalina de forma concomitante con opioides debido al riesgo de depresión del SNC. En un estudio observacional de usuarios de opioides, aquellos pacientes que tomaron pregabalina de forma concomitante con un opioide tuvieron un mayor riesgo de muerte relacionada con los

opioides en comparación con el uso de opioides en monoterapia (adjusted odds ratio [aOR], 1,68 [IC del 95% entre 1,19 y 2,36]). Este incremento del riesgo se observó con dosis bajas de pregabalina (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04 – 2,22]) y generó una tendencia a un riesgo mayor con dosis altas de pregabalina (> 300 mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24 – 5,06]).

Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia:
Pregabalina puede causar drogodependencia, que puede aparecer a dosis terapéuticas. Se han notificado casos de abuso y uso incorrecto. Los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias pueden tener un mayor riesgo de uso incorrecto, abuso y dependencia de pregabalina, y pregabalina se debe utilizar con precaución en dichos pacientes. Antes de prescribir pregabalina, se debe evaluar detenidamente el riesgo de uso incorrecto, abuso o dependencia del paciente.

Los pacientes tratados con pregabalina deben ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia de pregabalina como, por ejemplo, el desarrollo de tolerancia, el aumento de la dosis y la búsqueda compulsiva del fármaco.

Síntomas de retirada:
Se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina, tanto a corto como a largo plazo. Se han notificado los siguientes síntomas: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, hiperhidrosis y mareos. La aparición de síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina puede indicar drogodependencia. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento. Si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina, se recomienda hacerlo de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana independientemente de la indicación.

Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Encefalopatía:
Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción:
El uso de pregabalina en el primer trimestre del embarazo puede causar anomalías congénitas graves en el feto. No debe utilizarse pregabalina durante el embarazo a no ser que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Intolerancia a la lactosa:
Neurum contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de Neurum sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña o moderada. Neurum puede causar mareos y somnolencia por lo que puede afectar la capacidad de conducir o para utilizar máquinas. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria pesada o realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades.

Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción:
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Embarazo:
Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha demostrado que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas. Puede que la pregabalina atraviese la placenta humana.

Malformaciones congénitas graves:
Los datos de un estudio observacional nórdico de más de 2700 mujeres embarazadas expuestas a pregabalina en el primer trimestre de embarazo mostraron una mayor prevalencia de malformaciones congénitas graves (MCG) entre la población pediátrica (viva o nacida muerta) expuesta a pregabalina en comparación con la población no expuesta (5,9 % frente a 4,1 %).

El riesgo de MCG entre la población pediátrica expuesta a pregabalina en el primer trimestre de embarazo fue ligeramente mayor en comparación con la población no expuesta (cociente de prevalencia ajustada e intervalo de confianza del 95 %: 1,14 [0,96-1,35]), y en comparación con la población expuesta a lamotrigina (1,29 [1,01-1,65]) o duloxetina (1,39 [1,07-1,82]).

Los análisis de malformaciones específicas mostraron un mayor riesgo de malformaciones del sistema nervioso, el ojo, las hendiduras bucofaciales, malformaciones urinarias y malformaciones genitales, pero las cifras eran pequeñas y los cálculos imprecisos.

Neurum no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario (si el beneficio para la madre es claramente superior al riesgo potencial para el feto).

Lactancia:
Pregabalina se excreta en la leche materna. No se conoce el efecto de pregabalina en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:
No hay datos clínicos sobre el efecto de pregabalina sobre la fertilidad de la mujer.
En un ensayo clínico realizado para evaluar el efecto de pregabalina sobre la movilidad de los espermatozoides se expuso a varones sanos a dosis de pregabalina de 600 mg/día. Después de 3 meses de tratamiento, no se observaron efectos sobre la movilidad de los espermatozoides.

Un estudio de fertilidad realizado en ratas hembra ha mostrado efectos adversos sobre la reproducción. Estudios de fertilidad en ratas macho han mostrado efectos adversos sobre la reproducción y sobre el desarrollo. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce.

Interacciones:

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (< 2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos in vitro y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas.

Estudios in vivo y análisis farmacocinético de la población:
En consecuencia, en los estudios in vivo, no se observaron interacciones farmacocinéticas relevantesdesde 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).

NICODROPS

Lágrimas descongestionantes



Descripcion:

NICO DROPS contiene nafazolina, hipromelosa y dextran-70, lágrimas descongestionantes

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Nafazolina clorhidrato: 0,025 g
Dextran 70: 100 g
Hipromelosa: 0,300 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco con 10 ml de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Nafazolina es una imidazolina agonista alfa adrenérgico, usado como descongestionante ocular y nasal.

Es un vasocontrictor ocular que contrae el sistema vascular de la conjuntiva. Se presume que este efecto es debido a la estimulación directa de la droga sobre los receptores alfa adrenérgicos en las arteriolas de la conjuntiva, resultando una disminución de la congestión conjuntival.

Indicaciones:

Alivio temporal del enrojecimiento del ojo debido a irritaciones oculares menores.

Está indicado en todas las condiciones en que se desee un alivio de la irritación, ardor, prurito y/o congestión ocular, por ejemplo: polvo, humo, smog, exposición solar, viento, lentes de contacto, alergias, resfrios o natación.

Posología y Administración:

Dosis según prescripción médica.

Dosis usual: Instilar 1 a 2 gotas en el (los) ojo (s) afectado (s) 3 a 4 veces al día, o con menor frecuencia, de acuerdo a como se presentan los síntomas. El tratamiento no debe superar los 4 días salvo indicación médica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo. No utilizar en presencia de glaucoma de ángulo estrecho. En niños menores de 2 años no se aconseja su uso.

Reacciones Adversas:

Es muy bien tolerado.
Se ha reportado dilatación pupilar, aumento de la presión intraocular, irritación local pasajera.
Pueden presentarse ocasionalmente efectos sistémicos tales como hipertensión, irregularidades cardiacas, hiperglicemia.

Precauciones y Advertencias:

Solo para uso oftálmico tópico.
Usar con precaución en pacientes con anormalidades cardiovasculares, hipertensión, diabetes o hipertiroidismo.
Nafazolina puede producir midriasis cuando se aplica sobre la conjuntiva, pero este efecto usualmente es mínimo con las concentraciones usadas como descongestionante ocular.
El uso en lactantes y niños puede causar depresión del SNC, coma y una marcada disminución de la temperatura corporal.
Utilizar con precaución durante el embarazo y lactancia.
Si la irritación y/o enrojecimiento se mantiene o aumenta, se debe discontinuar su uso y consultar al médico.

Se recomienda retirar los lentes de contacto antes de su uso.

El sobreuso de este producto o de otro vasocontrictor puede producir incremento del rojo del ojo.
Para no contaminar la solución evítese el contacto directo del gotario con las zonas afectadas.
En caso de ingestión accidental, buscar asistencia médica.
Después de su uso tapar inmediatamente. Si la solución cambia de color, o se torna turbia, no utilizar. No utilizar el contenido después de un mes de abierto el frasco.

Interacciones:

Los pacientes que se encuentran bajo inhibidores de la MAO pueden experimentar una crisis de hipertensión si se les adminsitra una droga simpaticomimética.

Sobredosificación:

No se han reportado casos de sobredosificación con este producto.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 25° C, protegido de la luz.

NICOTEARS

Lágrimas artificiales



Descripcion:

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 concurran a un centro asistencial portando el envase de este medicamento, para implementar los cuidados generales necesarios.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE PRODUCTO A OTRA PERSONA.

NICOTEARS GEL

Sustituto de las lágrimas



Bibliografia:

1. Ficha técnica producto español para Carbomer. Abril 2003.
2. Folleto información al profesional producto Carbomer. UK. Diciembre 2008.

Descripcion:

NICOTEARS gel alivia la irritación y resecamiento de los ojos.

Composición:

Cada 1 gramo de gel oftálmico contiene:
Carbomero 940 1,5 mg
Manitol 46 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 gramos de gel oftálmico contienen:
Carbomero 940 0,150 g
Manitol 4,600 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Pomo de 5 gr

Propiedades Farmacológicas:

CLASIFICACION TERAPEUTICA: SUSTITUTO DE LAS LÁGRIMAS.
FORMA FARMACEUTICA: GEL OFTÁLMICO
DESCRIPCIÓN:
NICOTEARS gel es una solución estéril, isotónica sin principios activos que en su formulación contiene Carbómero 940, un polímero hidrofílico de elevado peso molecular cuyo pH y osmolalidad son similares a los de la película lagrimal normal. Debido a sus propiedades físicas, el gel ocular se une al agua y forma una película humectante y lubricante translúcida en la superficie del ojo. La estructura del gel se rompe por las sales contenidas en el flujo lagrimal y se produce la humectación.
NICOTEARS gel alivia la irritación y resecamiento de los ojos. Estabiliza y adelgaza la lágrima precorneal y prolonga el tiempo de rompimiento del film de lágrimas, el cual generalmente es acelerado en pacientes con sequedad en los ojos.
NICOTEARS gel previene el daño en la córnea en pacientes con Keratoconjuntivitis o durante procedimientos de gonioscopía. También se usa para humectar lentes de contacto duros.
NICOTEARS gel reduce los signos y síntomas resultantes de síndromes del ojo moderado a severos tales como

hiperemia conjuntival, exudación, quemaduras y sensación de cuerpo extraño.

MODO DE ACCIÓN
NICOTEARS gel no contiene principios activos que en su formulación contiene un polímero hidrofílico de elevado peso molecular cuyo pH y osmolalidad son similares a los de la película lagrimal normal.
Después de la instilación local se extiende rápidamente en la conjuntiva y la córnea formando una película lubricante de prolongado tiempo de contacto.

FARMACOCINÉTICA
No se dispone de estudios farmacocinéticos controlados en humanos ni en animales. Sin embargo, la absorción o acumulación en los tejidos oculares pueden presumiblemente excluirse debido al elevado peso molecular del carbómero. Los estudios clínicos realizados con un producto esencialmente similar han demostrado que el tiempo de permanencia ocular puede estimarse en unos 90 minutos aproximadamente.

Indicaciones:

Alivio del resecamiento de los ojos, debido a agentes ambientales como el viento, humo de cigarrillo, polución y radiación solar, o también por condiciones fisiológicas que se manifiestan en forma de un déficit de producción de lágrimas. También está indicado en la irritación producida por lentes de contacto duros; Keratitis por exposición, quemaduras, fotofobia, hiperemia conjuntival y en general en irritaciones corneales superiores.

Posología y Administración:

Vía de Administración : Oftálmica
Dosis : Según prescripción médica
Dosis Usual solución oftálmica:
1 a 2 gotas en cada ojo 3 a 4 veces al día en general es suficiente para aliviar los síntomas asociados con un síndrome severo o moderado de ojo seco.
En algunos pacientes se puede requerir doblar la dosis para obtener resultados óptimos.
Generalmente, se debería consultar a un oftalmólogo cuando se está tratando una queratoconjuntivitis seca, ya que normalmente se convierte en una terapia a largo plazo o permanente.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a carbómero (ácido poliacrílico) o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Reacciones Adversas:

En raros casos puede producirse irritación ocular debido al conservante. En casos aislados pueden observarse reacciones de intolerancia a alguno de los componentes de la especialidad. Se han observado reacciones adversas como quemazón, enrojecimiento de los ojos, párpados pegajosos, conjuntivitis palpebral papilar gigante, punteado corneal, episcleritis, visión borrosa, picazón, molestias.

Precauciones y Advertencias:

Deben quitarse las lentes de contacto antes de la administración y pueden colocarse nuevamente 30 minutos después de la instilación de NICOTEARS. Cualquier medicamento ocular concomitante debe administrarse 15 minutos antes de la instilación de NICOTEARS.
No se han efectuado estudios específicos con NICOTEARS en niños. Si los síntomas de ojo seco persisten o empeoran, debe interrumpirse el tratamiento y consultar a un oftalmólogo.

No se debe tocar la punta del gotario con la superficie del ojo, ya que se puede contaminar el gel. No usar con lentes de contacto suaves. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Embarazo y Lactancia:

No hay experiencia sobre la seguridad de NICOTEARS durante el embarazo o la lactancia. Aunque los datos preclínicos indiquen que el riesgo que conlleva el uso en humanos de NICOTEARS durante el embarazo o la lactancia es muy bajo, la administración durante el embarazo y la lactancia no se recomienda, salvo por razones imperiosas.

Interacciones:

No se conocen. NICOTEARS puede prolongar el tiempo de contacto de los productos oftalmológicos aplicados por vía tópica. Cualquier medicación oftalmológica concomitante debe administrarse 15 minutos antes de la instilación de NICOTEARS.

Sobredosificación:

Cualquier sobredosificación ocular o ingesta oral que pudiera producirse carece de relevancia clínica. Sin embargo, debe tenerse cuidado en administrar pequeñas gotas a fin de evitar que se peguen los párpados.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños. Mantener en su envase original.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase, protegido de la luz.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No utilizar el contenido más allá de un mes después de la apertura del frasco.

NIRVAN

Hipnótico no benzodiazepínico



Descripcion:

NIRVAN contiene eszopiclona, un hipnótico no benzodiazepínico.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Eszopiclona 2 mg
Excipientes c.s.

Eszopiclona 3 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

NIRVAN 2 mg: Envase con 40 comprimidos recubiertos
NIRVAN 3 mg: Envase con 40 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Eszopiclona es un agente hipnótico no benzodiacepínico indicado para el tratamiento del insomnio. Eszopiclona es el S(+)-enantiómero de la mezcla racémica de zopiclona. Eszopiclona no tiene relación estructural con las pirazolopirimidinas, imidazopiridinas, benzodiacepinas, barbitúricos u otros fármacos con propiedades hipnóticas.

Eszopiclona es más activo y 50 veces más afín por el receptor de benzodiacepinas, en comparación al enantiómero R(-)-zopiclona. Eszopiclona es el responsable de la mayor parte de la actividad farmacológica de la mezcla racémica de zopiclona.

Eszopiclona parece tener un tiempo de acción corto, lo que puede minimizar o prevenir los efectos no deseados residuales del uso de hipnóticos; así como poseer una menor incidencia de efectos anticolinérgicos, lo que representaría una ventaja comparativa con la mezcla racémica de zopiclona.

MECANISMO DE ACCIÓN

Aunque el mecanismo de acción exacto de eszopiclona es desconocido, se cree que sus efectos son el resultado de la interacción con el ácido gamma aminobutírico (GABA) en el complejo del receptor GABA-A, o por una interacción alostérica en el receptor de benzodiacepinas.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
Eszopiclona se absorbe rápidamente, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente dentro de 1 hora tras la administración oral. No existen datos específicos acerca de la biodisponibilidad de eszopiclona, sin embargo se puede hacer referencia a la biodisponibilidad de la mezcla racémica de zopiclona la

que posee una biodisponibilidad del 75%.

La administración junto con comidas ricas en grasas da lugar a una reducción del 21% en la concentración máxima promedio (Cmax) y un retraso de aproximadamente 1 hora en el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima (Tmax). El área bajo la curva y el tiempo de vida media se mantiene sin cambios. El inicio de acción puede ser más lento si se toma eszopiclona con, o poco después de, una comida rica en grasas.

Distribución:
Eszopiclona se une débilmente a las proteínas plasmáticas (52-59%). La gran fracción libre sugiere que eszopiclona no debe verse afectada por las interacciones fármaco-fármaco causadas por la unión a proteínas plasmáticas.

Metabolismo:
Eszopiclona se metaboliza principalmente por oxidación y desmetilación. En base a los datos in vitro, el citocromo P450 2E1 y 3A4 están involucrados en el metabolismo de eszopiclona, sin embargo, el potencial inhibitorio de eszopiclona sobre las enzimas del citocromo P450 no fue aparente en hepatocitos humanos.

Producto del metabolismo de eszopiclona se han descrito los siguientes metabolitos; el (S)-zopiclona-N-óxido y el (S)-N-desmetilzopiclona.

Posee un tiempo de vida media de 5 a 6 horas. En pacientes geriátricos el tiempo de vida media puede incrementarse a 9 horas.

Excreción:
Datos específicos para eszopiclona no están disponibles. Sin embargo se sabe que hasta el 75% de una dosis oral de la mezcla racémica de zopiclona se excreta en la orina, principalmente como metabolitos. Un perfil de excreción similar se esperaría para eszopiclona. Menos del 10% de la dosis de eszopiclona administrada por vía oral se excreta en la orina como fármaco original.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Género
La farmacocinética de la eszopiclona no muestra diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Efecto de la raza
Aparentemente, la farmacocinética de eszopiclona no se ve afectada por la raza.

Efecto de la edad
Comparados con pacientes jóvenes, los sujetos mayores de 65 años experimentan un aumento del 41% en el área bajo la curva y un ligero aumento en el tiempo de vida media (aproximadamente 9 horas). La concentración máxima se mantiene sin cambios. Por lo tanto, en pacientes de edad avanzada la dosis inicial de eszopiclona debe reducirse a 1 mg y la dosis de mantención no debe superar los 2 mg.

Deterioro de la función hepática:
La farmacocinética de eszopiclona se evaluó en voluntarios sanos y en 8 pacientes con leve, moderada y severa enfermedad hepática. El área bajo la curva se incrementó dos veces en pacientes con enfermedad grave en comparación con los voluntarios sanos. Cmax y Tmax se mantuvieron sin cambios. La dosis de eszopiclona no debe incrementarse por encima de los 2 mg en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Eszopiclona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Deterioro de la función renal:
La farmacocinética de eszopiclona se estudio en 24 pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. El área bajo la curva y la Cmax no mostraron variaciones significativas en comparación con los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis pacientes con insuficiencia renal, ya que menos del 10% de la dosis administrada por vía oral de eszopiclona se excreta en la orina como fármaco inalterado.

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento del insomnio temporal o crónico.

Posología y Administración:

Vía oral

Dosis usual adultos:
La dosis de eszopiclona debe ser individualizada. La dosis inicial recomendada para la mayoría de adultos no ancianos es de 2 mg inmediatamente antes de acostarse. La dosificación puede incrementarse a 3 mg si es clínicamente indicado.

La dosis inicial recomendada de eszopiclona en pacientes de edad avanzada es de 1 mg inmediatamente antes de acostarse. En estos pacientes, la dosis puede incrementarse a 2 mg si está clínicamente indicado.

Poblaciones especiales
En pacientes con insuficiencia hepática grave la dosis inicial de eszopiclona debe ser de 1 mg.

Si se administra conjuntamente con inhibidores del CYP3A4, la dosis inicial de eszopiclona no debe exceder de 1 mg, si es necesario, la dosis se puede incrementar a 2 mg.

Contraindicaciones:

No usar en pacientes con hipersensibilidad a la eszopiclona o a cualquier componente de la formulación.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis:
En un estudio de carcinogénesis en ratas Sprague-Dawley en el que eszopiclona se administró por vía oral, no se observó aumento en el número de tumores; considerando que los niveles plasmáticos de eszopiclona alcanzados con la máxima dosis utilizada durante el estudio (16 mg/kg/día) representa 80 (en mujeres) y 20 (en varones) veces la dosis máxima recomendada en humanos.

En un estudio de carcinogénesis en ratas Sprague-Dawley en el que se administró la mezcla racémica de zopiclona en la dieta, y en el que los niveles plasmáticos de eszopiclona fueron mayores que los alcanzados en el estudio mencionado anteriormente, se observó un aumento en los tumores en la glándula mamaria en ratas hembras y un aumento de los tumores en la glándula tiroides, adenomas y carcinomas de células foliculares en ratas macho, con dosis de 100 mg/kg día. A esta dosis los niveles plasmáticos de eszopiclona corresponden a 150 (hembras) y 70 (machos) veces la dosis máxima recomendada en humanos. El mecanismo por el cual aumentan los tumores mamarios se desconoce; mientras que el aumento de los tumores de la tiroides se cree que es debido a un aumento en los niveles de TSH, secundario a un aumento del metabolismo de las hormonas tiroideas circulantes; este mecanismo no se considera relevante en humanos.

En un estudio de carcinogénesis en ratones B6C3F1, a los cuales se les administró la mezcla racémica de zopiclona en la dieta, se vio un aumento en los carcinomas pulmonares y adenomas en hembras y un aumento de fibromas y sarcomas en machos con dosis mayores a 100 mg/kg/día (equivalente a 8 (hembras) y 20 (varones) veces la dosis máxima recomendada en humanos).

Un estudio de carcinogenicidad realizado en ratones CD-1 qué recibieron eszopiclona en dosis de hasta 100 mg/kg/día por sonda oral, sin llegar a una dosis máxima tolerada, por lo que era inadecuado para la evaluación global del potencial carcinogénico, no se vio aumento en los tumores pulmonares o de la piel a dosis que representan 90 veces la dosis máxima recomendada en humanos.
Eszopiclona no aumentó los tumores en un bioensayo en ratones transgénicos p53 en dosis orales de hasta 300

mg/kg/día.

Mutagénesis:
Eszopiclona dio positivo en el ensayo de aberraciones cromosómicas en el linfoma de ratón y produjo una respuesta errónea en el ensayo de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino. No fue mutagénico o clastogénico en el ensayo de mutación bacteriana de Ames, en el ensayo de síntesis no programada de ADN, o en el ensayo in vivo de micronúcleos de médula ósea de ratón.

(S)-N-desmetil zopiclona, un metabolito de la eszopiclona, dio positivo en el ensayo de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino y en linfocitos humanos. Dio negativo en el ensayo de mutación bacteriana de Ames, en un estudio in-vitro de aductos de ADN y, en el ensayo in vivo de aberración cromosómica en médula ósea y ensayo de micronúcleos ratones.

Deterioro de la fertilidad:
En los estudios realizados eszopiclona disminuyó la fertilidad; en los animales de estudio no se registró ningún embarazo cuando ambos animales, macho y hembra, fueron tratados con la dosis más alta, 5 mg/kg (16 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Otros efectos incluyen aumento de las pérdidas pre-implantación, anomalías en los ciclos de estro y disminución en el recuento y la motilidad de espermios con aumento en el número de espermatozoides morfológicamente anormales.

Reacciones Adversas:

Los principales eventos observados producto de la administración de eszopiclona se enumeran en orden decreciente de frecuencia según las siguientes definiciones: eventos adversos frecuentes son aquellos que se reportaron en por lo menos el 1% pacientes; eventos adversos infrecuentes son las que se produjeron en menos del 1% de los pacientes, pero en al menos el 0.1% de los pacientes; eventos adversos raros son los que ocurrieron en menos del 0.1% de los pacientes.

Generales:
Frecuente: dolor en el pecho, cefalea, infección viral
Poco frecuentes: reacción alérgica, celulitis, edema facial, fiebre, halitosis, malestar general, rigidez de cuello, fotosensibilidad.

Sistema cardiovascular:
Frecuentes: cefalea
Poco frecuentes: hipertensión arterial
Raras: tromboflebitis

Sistema Digestivo:
Frecuentes: sequedad bucal, dispepsia, náuseas, vómitos
Poco frecuentes: anorexia, colelitiasis, aumento del apetito, melena, ulceración de la boca, sed, estomatitis ulcerosa
Raros: colitis, disfagia, gastritis, hepatitis, hepatomegalia, daño hepático, úlcera gástrica, estomatitis, edema lingual, hemorragia rectal.

Enfermedades Hematológicas y sistema linfático:
Infrecuentes: anemia, linfadenopatías.

Metabólicos y nutricionales:
Frecuentes: edema periférico
Poco frecuentes: hipercolesterolemia, ganancia de peso, pérdida de peso
Raras: deshidratación, gota, hiperlipemia, hipopotasemia.

Sistema musculoesquelético:
Poco frecuentes: artritis, bursitis, trastornos articulares (sobre todo inflamación, rigidez y dolor), calambres en las piernas, miastenia, fasciculaciones.
Raros: artrosis, miopatía, ptosis.

Sistema nervioso:
Frecuentes: ansiedad, confusión, depresión, mareos, alucinaciones, disminución de la libido, nerviosismo, somnolencia.
Infrecuentes: agitación, apatía, ataxia, labilidad emocional, hostilidad, hipertonía, hiperestesia, incoordinación, insomnio, pérdida de memoria, neurosis, nistagmo, parestesia, disminución de reflejos, trastornos del pensamiento (principalmente dificultad para concentrarse), vértigo.
Raros: marcha anormal, disforia, hiperestesia, hipoquinesia, neuritis, neuropatías, estupor, temblores.

Sistema respiratorio:
Frecuentes: Infección.
Infrecuentes: asma, bronquitis, disnea, epistaxis, hipo, laringitis.

Piel:
Frecuentes: prurito.
Infrecuentes: acné, alopecia, dermatitis por contacto, piel seca, eczema, decoloración de la piel, sudoración, urticaria
Raras: eritema multiforme, furunculosis, herpes zoster, hirsutismo, erupción maculopapular, erupción vesículo.

Sentidos:
Frecuentes: sabor desagradable
Infrecuentes: conjuntivitis, ojo seco, otalgia, otitis externa, otitis media, tinitus, trastorno vestibular.
Raras: hiperacusia, iritis, midriasis, fotofobia.

Sistema Urogenital/Mamas:
Frecuentes: dismenorrea, ginecomastia
Infrecuentes: amenorrea, congestión mamaria, neoplasia de mama, dolor mamario, mastitis, cistitis, disuria, hematuria, litiasis renal, dolor renal, , menorragia, metrorragia, frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, metrorragia, vaginitis
Raras: oliguria, pielonefritis, uretritis.

Precauciones y Advertencias:

Debido a que las alteraciones del sueño pueden ser la primera manifestación clínica de un trastorno físico y/o psiquiátrico, el tratamiento sintomático del insomnio debe iniciarse sólo después de una cuidadosa evaluación del paciente. Que el insomnio no desaparezca después de 7 o 10 días de tratamiento puede indicar la presencia de una enfermedad psiquiátrica primaria y/o una enfermedad médica que debe ser debidamente evaluada.

El empeoramiento del insomnio o la aparición de comportamiento o pensamientos anormales pueden ser consecuencia de un trastorno psiquiátrico o físico no reconocido. Situaciones parecidas se han reportado durante el tratamiento con medicamentos sedantes/hipnóticos, incluyendo eszopiclona.

Pensamientos anormales y cambios de comportamiento se han asociado con el uso de sedantes/hipnóticos. Estos cambios pueden ser similares a los efectos producidos por el alcohol y otros depresores del SNC. Los cambios de comportamiento han incluido comportamiento extraño, agitación, alucinaciones y despersonalización. Comportamientos complejos tales como "conducir dormido" (conducir sin estar totalmente despierto después de la ingestión de un sedante-hipnótico, con amnesia del evento) también se han reportado. Estos eventos pueden ocurrir en personas que usan sedantes-hipnóticos por primera vez, así como en pacientes con experiencia en el uso de este tipo de medicamentos.

Aunque efectos adversos como quedarse dormido al conducir podrían ocurrir debido al tratamiento con eszopiclona a dosis terapéuticas, la concomitancia con alcohol y/o otros depresores del SNC parece aumentar el riesgo de tales comportamientos, al igual que el uso de eszopiclona a dosis superiores a la dosis máxima recomendada. Debido al riesgo para el paciente y la comunidad, la interrupción del tratamiento con eszopiclona debe considerarse seriamente en pacientes que informen haber "conducido dormidos".

Otros comportamientos complejos, por ejemplo preparar y comer alimentos, hacer llamadas telefónicas, o tener relaciones sexuales, han sido reportados en pacientes que no se encontraban totalmente despiertos después de haber tomado un hipnótico/sedante. Al igual que al quedarse dormido conduciendo, los pacientes no suelen

recordar estos acontecimientos. La amnesia y otros síntomas neuropsiquiátricos puede ocurrir de manera impredecible.

Rara vez se puede determinar con certeza si los comportamientos anormales antes mencionados son producidos por la administración de algún fármaco, o son espontáneos en su origen, o resultado de un trastorno psiquiátrico o físico subyacente. Sin embargo, la aparición de cualquier nuevo signo o síntoma de comportamiento anormal de preocupación requiere una evaluación médica inmediata.

Tras la disminución rápida de la dosis o la interrupción brusca del tratamiento con sedantes/hipnóticos, se han informado casos de signos y síntomas similares a los asociados con la retirada de otros fármacos depresores del SNC.

A los pacientes que reciben eszopiclona se les debe advertir que deben evitar participar en ocupaciones peligrosas que requieran un alto grado de alerta mental y/o concentración.

Eszopiclona, al igual que otros hipnóticos, puede producir efectos aditivos depresores del SNC cuando se coadministra con otros medicamentos psicotrópicos, anticonvulsivantes, antihistamínicos y otros fármacos que producen depresión del SNC. Eszopiclona no se debe tomar junto con alcohol. Se debe ajustar la dosis de eszopiclona si es necesario administrar eszopiclona con otros agentes depresores del SNC, debido a los efectos potencialmente aditivos.

Casos raros de angioedema de lengua, glotis o laringe se han reportado en algunos pacientes después de haber ingerido la primera dosis del tratamiento con algún sedante-hipnótico, incluyendo eszopiclona. Algunos pacientes han tenido síntomas adicionales, tales como disnea, cierre de la garganta o náuseas y vómitos que sugieren anafilaxia. Algunos pacientes han requerido tratamiento médico en el servicio de urgencias. Si se llega a desarrollar angioedema de lengua, glotis o laringe, se podría producir la obstrucción de la vía aérea pudiendo llegar a ser fatal. Los pacientes que desarrollen angioedema con el tratamiento con eszopiclona no deben volver a ser tratados con este medicamento.

Debido al rápido inicio de acción de eszopiclona, esta sólo debe ser administrada inmediatamente antes de ir a la cama o después de que el paciente se acostó. Administrar eszopiclona mientras el paciente aún está levantado puede producir un deterioro de la memoria a corto plazo, alucinaciones, pérdida de la coordinación, mareos y alerta disminuida.

Uso en ancianos y/o pacientes debilitados
La aparición de deterioro de la función motora y/o rendimiento cognitivo, después de la exposición repetida; o una sensibilidad inusual al uso de sedantes/hipnóticos es una preocupación en el tratamiento de los pacientes geriátricos y/o pacientes debilitados. En base a esto se recomienda como dosis inicial para estos pacientes 1 mg de eszopiclona.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes
La experiencia clínica de eszopiclona en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada. La eszopiclona se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades o condiciones que podrían afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas.

Aunque eszopiclona no ha evidenciado depresión respiratoria con 2,5 veces (7 mg) la dosis recomendada, se recomienda precaución si se administra eszopiclona a pacientes con compromiso de la función respiratoria.

La dosis de eszopiclona debe reducirse a 1 mg en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que la exposición sistémica del medicamento se duplica en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con algún grado de insuficiencia renal, ya que menos del 10% de la eszopiclona se elimina como droga inalterada por la orina.

La dosis de eszopiclona debe reducirse en pacientes a quienes concomitantemente se les administran potentes inhibidores del CYP3A4, como ketoconazol. También se recomienda ajustar la dosis cuando se requiera administrar eszopiclona con otros depresores del SNC.

Los sedantes/hipnóticos deben ser administrados con precaución a aquellos pacientes que presentan signos de depresión. En pacientes con estos trastornos se han asociado al uso de sedantes/hipnóticos el empeoramiento de la depresión, incluyendo pensamientos y acciones suicidas (incluidos los suicidios).

Uso pediátrico
No ha sido establecida la seguridad y eficacia del tratamiento con eszopiclona en menores de 18 años.

Información para los pacientes

1. Los pacientes deben ser instruidos de tomar eszopiclona inmediatamente antes de irse a la cama, y sólo si pueden dedicar 8 horas para dormir.
2. Los pacientes deben ser instruidos de no tomar eszopiclona con alcohol o con otros medicamentos sedantes.
3. El paciente deberá consultar a su médico si tiene antecedentes de depresión, enfermedad mental, pensamientos de suicidio, historial de abuso de drogas o alcohol, o si tiene una enfermedad hepática.
4. Las mujeres deben comunicar a su médico si están embarazadas, planean quedar embarazadas o si están amamantando.
5. Se han notificado casos de personas que han salido de la cama después de tomar un hipnótico/sedante y conducido sus coches sin estar completamente despiertos, a menudo sin recuerdo del evento. Si un paciente llega a experimentar un episodio así, debe informar a su médico inmediatamente, ya que "conducir-dormido" puede ser peligroso. Este comportamiento es más probable que ocurra cuando eszopiclona se toma concomitantemente con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. Otros comportamientos complejos (por ejemplo, preparar y comer alimentos, hacer llamadas telefónicas, o tener relaciones sexuales) también han sido reportados en pacientes que no estaban totalmente despiertos después de tomar un hipnótico sedante.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Los estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénico, embriotóxico u otro) a dosis que exceden grandemente la dosis máxima recomendada en humanos; sin embargo no existen estudios controlados en mujeres embarazadas. Este medicamento podría ser administrado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: Las pruebas disponibles son insuficientes para determinar el riesgo infantil cuando se utiliza este medicamento durante la lactancia. No se sabe si eszopiclona se excreta en la leche materna humana y se desconocen los potenciales efectos adversos sobre el lactante. Por tal motivo, se debe tomar precauciones si se administra eszopiclona a una mujer en período de lactancia.

Interacciones:

Etanol: un efecto depresor aditivo sobre el rendimiento psicomotor se ha observado con la administración concomitante de eszopiclona y etanol.

Olanzapina: la administración concomitante de eszopiclona y olanzapina afecta ciertas funciones corticales, disminuyendo las puntuaciones del DSST (Digital Symbol Substitution Test).

Drogas que inhiben el CYP3A4 (ketoconazol, claritromicina, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodona, Nelfinavir, Ritonavir, Troleandomicina).
El uso concomitante de eszopiclona y ciertas drogas que inhiben el CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de eszopiclona, lo que puede aumentar la incidencia de efectos secundarios como somnolencia, mareos, disminución de las funciones psicomotora y cognitiva, y cambios de comportamiento.

Drogas que inducen el CYP3A4 (rifampicina)
El uso concomitante de eszopiclona y rifampicina puede provocar la disminución de las concentraciones plasmáticas de eszopiclona y su eficacia terapéutica debido a la inducción del metabolismo mediado por CYP3A4. Los niveles sanguíneos de la mezcla racémica de zopiclona se redujeron en un 80% cuando se administró concomitantemente con rifampicina. Un resultado similar se espera con la coadministración de

eszopiclona y rifampicina

Fospropofol
El uso concomitante de eszopiclona y fospropofol puede dar lugar a efectos cardio-respiratorios aditivos debido a la acción sedante de ambos fármacos. Se recomienda la monitorización del paciente para detectar posibles efectos adversos y/o realizar posibles ajustes de la dosis.

Depresores del SNC (hidromorfona, oxicodona, Zolpidem, Tapentadol)
El uso concomitante de hidromorfona y otros depresores del SNC, como sedantes e hipnóticos, puede dar lugar a efectos depresores aditivos en el SNC, incluyendo depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda y coma.

ABUSO Y DEPENDENCIA
Aunque eszopiclona es un agente hipnótico con una estructura química no relacionada con las benzodiazepinas, comparte algunas de las propiedades farmacológicas de las benzodiazepinas.

Estudiando el riesgo de abuso en individuos con antecedentes conocidos de abuso de benzodiazepinas, eszopiclona en dosis de 6 y 12 mg produjo efectos eufóricos similares a los que produce diazepam 20 mg. En este estudio, con dosis dos veces mayor que la dosis máxima recomendada o más, se observo un aumento dosis-dependiente en los reportes de amnesia y alucinaciones tanto para eszopiclona como para diazepam.

La experiencia en estudios clínicos con eszopiclona no evidenció un síndrome de abstinencia grave. El uso de benzodiazepinas y/o agentes similares puede conducir a dependencia física y psicológica. El riesgo de abuso y dependencia aumenta con la dosis, la duración del tratamiento y el uso concomitante de otras drogas psicoactivas. El riesgo también aumenta en pacientes con historia de abuso de alcohol o de drogas; o antecedentes de trastornos psiquiátricos. Estos pacientes deben estar bajo cuidadosa supervisión médica si van a recibir eszopiclona o cualquier otro hipnótico.

Las benzodiacepinas y los fármacos tipo benzodiacepinas pueden desarrollar cierta pérdida en la eficacia como hipnóticos tras su uso durante un par de semanas. En el caso de eszopiclona no se ha observado desarrollo de tolerancia, según los parámetros medidos en los estudios clínicos (tiempo de inicio del sueño y del mantenimiento del sueño).

Sobredosificación:

Los signos y síntomas de la sobredosis por medicamentos depresores del SNC suele corresponde a la exacerbación de los efectos farmacológicos. Deterioro de la conciencia desde somnolencia hasta coma se ha descrito tras la sobredosificación con depresores del SNC. En raras ocasiones, se han reportado muertes después de la sobredosis con la mezcla racémica de zopiclona.

Tratamiento general de la sobredosis:
El tratamiento consiste en tomar las medidas sintomáticas y de apoyo general al paciente. Si se estima conveniente puede usarse el lavado gástrico para disminuir la absorción del medicamento. Los líquidos intravenosos deben ser administrados según sea necesario. El flumazenil puede ser útil.

Se debe monitorizar constantemente la respiración, el pulso y la presión arterial. La hipotensión y depresión del SNC deben ser controladas y tratadas apropiadamente. El valor de la diálisis en el tratamiento de la sobredosis no ha sido determinado.

NOVOTEARS

Descongestionante oftálmico



Bibliografia:

1. DRUGDEX evaluations, Micromedex. Dextran. Mayo 2009.
2. DRUGDEX evaluations, Micromedex. Hipromelosa. Febrero 2009.
3. DRUGDEX evaluations, Micromedex. Nafazolina. Enero 2008.
4. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2009, Selected Revisions January 2009. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814.
5. Ficha Técnica Nafazolina 0,25 mg/ml colirio en solución, AEMPS

Descripcion:

NOVOTEARS posee nafazolina, un efectivo descongestionante oftálmico

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica estéril contiene:
Nafazolina clorhidrato: 0,012 g
Excipientes c.s.

Cada 1 ml de solución oftálmica estéril contiene:
Nafazolina clorhidrato: 0,12 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

NOVO TEARS posee nafazolina, un efectivo descongestionante oftálmico, usado ampliamente para aliviar el enrojecimiento e irritación alérgica del ojo, además de aliviar las condiciones inflamatorias oculares provocadas por el polvo, humo, brillo del sol, lentes de contacto, resfrias, alergias, natación, lectura u otros trabajos.

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Simpaticomiméticos usados como descongestivos. Nafazolina, Código ATC: S01GA01
Nafazolina es un simpaticomimético, una imidazolina descongestiva que produce estimulación directa de los receptores -adrenérgicos del sistema nervioso simpático, produciendo vasoconstricción. Actúa como descongestivo oftálmico. Produce acción vasoconstrictora conjuntival y así reduce el enrojecimiento de los ojos y la congestión vascular.

Nafazolina no activa los receptores de histamina 1 o 2 ni los -adrenérgicos.

Propiedades farmacocinéticas
Este preparado actúa a nivel local. La acción vasoconstrictora, descongestión ocular se inicia a los 5 minutos aproximadamente de su aplicación oftálmica, perdurando la misma durante 6-8 horas.
Es probable que pueda haber una absorción de una pequeña parte del principio activo, pero se desconocen el grado de la misma y su posterior distribución y eliminación. Si se usa localmente de acuerdo con las instrucciones de uso, el porcentaje de absorción de los ingredientes activos es escaso.

MECANISMO DE ACCIÓN

Nafazolina actúa como descongestionante, estimulando directamente los receptores alfa-adrenérgicos, ejerciendo un mínimo a ningún efecto sobre los receptores beta-adrenérgicos. Tras la aplicación tópica de nafazolina en la conjuntiva, se produce la vasoconstricción de las pequeñas arteriolas y la congestión conjuntival es aliviada.

FARMACOCINÉTICA

Tras la aplicación tópica de nafazolina en la conjuntiva, la vasoconstricción local se produce dentro de los 10 primeros minutos después de la administración y el efecto puede persistir por 2 a 6 horas. En raras ocasiones, nafazolina puede absorberse después de la administración oftálmica y producir efectos sistémicos.
Por otra parte no se ha estudiado la farmacocinética de hipromelosa ni de dextran 70 en este producto. Cabe suponer que la penetración en córnea y conjuntiva de estos dos polímeros es baja, debido a sus elevados pesos moleculares.

Indicaciones:

Alivio temporal del enrojecimiento del ojo debido a irritaciones oculares menores tales como ardor, prurito y/o congestión ocular por polvo, humo, smog, exposición solar, lentes de contacto, alergias o natación, vientos.

Posología y Administración:

Vía de Administración : Oftálmica
Dosis : Según prescripción médica.
Dosis Usual solución oftálmica : 1 a 2 gotas en el ojo afectado cada 6 u 8 horas. El tratamiento no debe superar los 4 días, salvo prescripción médica.

Contraindicaciones:

• Contraindicado en casos de hipersensibilidad a cualquier componente de la formula o a los agentes adrenérgicos.
• No administrar a pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.
• Su uso está contraindicado en menores de 2 años de edad.

Reacciones Adversas:

La incidencia de efectos adversos graves es baja. La sobredosificación, el uso prolongado y/o una administración demasiado frecuente podrían irritar la conjuntiva y, sobre todo en niños, causar efectos adversos sistémicos.

El uso de nafazolina puede causar visión borrosa, picazón transitoria, irritación, midriasis y aumentar o disminuir la presión intraocular. Cuando se utiliza en altas concentraciones, sobre todo en pacientes geriátricos, puede liberar los gránulos de pigmento, presumiblemente desde el iris. El uso prolongado de soluciones oftálmicas de nafazolina pueden causar congestión de rebote, que se caracteriza por hiperemia reactiva.

Si nafazolina se llega a absorber sistemicamente, después de la aplicación de la solución oftálmica, ocasionalmente podrían producirse efectos simpaticomiméticos a nivel sistémico como dolor de cabeza, hipertensión, arritmias, hiperglucemia, nerviosismo, náuseas, mareos, debilidad, depresión del SNC, hipotermia y sudoración.

También se ha informado de la aparición de:
Trastornos oculares:
Con poca frecuencia: enrojecimiento continuo e irritación.
Con frecuencia no conocida: conjuntivitis, dolor en los ojos.
En muy raras ocasiones: opacidades en la córnea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
En pacientes predispuestos en general y en uso con mayor cantidad o frecuencia de la recomendada, podrían producirse: palpitaciones, temblor, debilidad y sudoración.

Trastornos del sistema inmunológico:
Reacción alérgica a alguno de los componentes.

Se han notificado, de forma muy rara, casos de calcificación corneal asociados al uso de colirios que contienen fosfatos en algunos pacientes con las córneas dañadas de forma significativa.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Precauciones y Advertencias:

Debe administrarse con precaución a pacientes que padezcan asma bronquial, enfermedad cardiovascular, arterosclerosis cerebral, diabetes, hipertensión, enfermedad tiroidea, anestesia con agentes que sensibilizan el miocardio a los simpaticomiméticos (ej. halotano), diabetes mellitus (podría empeorarse una hiperglucemia si se produce absorción sistémica de nafazolina), pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o durante las dos semanas después de cesar dicho tratamiento o alguna infección.

Los pacientes que utilizan soluciones oftálmicas que contiene nafazolina deben ser advertidos de suspender el tratamiento y consultar a un médico si:
• Presentan dolor ocular o cambios visuales después de la administración del colirio
• Si el enrojecimiento o irritación ocular no desaparecen
• Si la condición empeora o persiste durante más de 48 horas
• si se producen manifestaciones sistémicas de nafazolina, producto de la absorción desde la aplicación tópica (Por ejemplo, dolor de cabeza, náuseas, disminución de la temperatura corporal).

Los pacientes deben ser informados de que la sobre-exposición a vasoconstrictores oftálmicos puede producir aumento del enrojecimiento del ojo (hiperemia de rebote).
La sobredosis de nafazolina en niños pequeños puede producir marcada sedación, depresión del sistema nervioso central, hipotermia y coma.
No esta indicado para el tratamiento de las infecciones oculares ni de otras afecciones como cuerpos extraños o procesos purulentos.

Pacientes de edad avanzada:
Se recomienda precaución en mayores de 65 años, en particular los que padezcan enfermedades cardiovasculares graves, como arritmias e hipertensión, ya que la absorción del principio activo puede exacerbar estas condiciones.

Advertencia sobre excipientes:
Este medicamento contiene 0,1 mg de cloruro de benzalconio en cada ml.
El cloruro de benzalconio se puede absorber por las lentes de contacto blandas y puede alterar el color de las lentes de contacto. Se deben retirar las lentes de contacto antes de usar este medicamento y esperar 15 minutos

antes de volver a colocarlas.
Se ha notificado que el cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, síntomas de ojo seco y puede afectar a la película lacrimal y a la superficie de la córnea. Debe utilizarse con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la córnea pueda estar afectada.
Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

OTRAS RECOMENDACIONES
Las lentes de contacto deben retirarse antes de la administración de este medicamento y pueden volver a colocarse 15 minutos después.
Tapar inmediatamente el colirio después de su uso y evitar el contacto directo de la punta del gotario con las estructuras del ojo. Se ha notificado la existencia de casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de múltiples productos oftálmicos. Los gotarios de estos productos habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Manténgase alejado del alcance de los niños:
Los pacientes también deben ser advertidos de que si desarrollan una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, o bien van a someterse a una cirugía ocular, inmediatamente deben buscar el consejo de su médico sobre la continuidad del tratamiento.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
Este medicamento podría provocar momentáneamente molestias en la visión. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas durante unos minutos, hasta que desaparezca la visión borrosa transitoria.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Los estudios en animales a los cuales se les ha administrado nafazolina, han demostrado que la droga puede causar daño fetal, sin embargo no existen estudios controlados en mujeres embarazadas. El uso materno de los productos tópicos generalmente conlleva menos riesgos para el feto que los agentes administrados por vía sistémica. Nafazolina se puede absorber, pero no se sabe si atraviesa la placenta. Hasta que se disponga de nuevos datos, nafazolina se puede utilizar con precaución en mujeres embarazadas.

Lactancia: Nafazolina podría absorberse después de su administración tópica, pero no se sabe si nafazolina se distribuye en la leche materna. Se debe tener precaución cuando este medicamento se administra a mujeres en período de lactancia.

Interacciones:

El uso concomitante de antidepresivos tricíclicos con nafazolina podría potenciar los efectos depresores de nafazolina a nivel del SNC, cuando este se absorbe.
Pacientes tratados con inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO), pueden experimentar una severa hipertensión si se administra con fármacos simpaticomiméticos. Aunque esta reacción no ha sido reportada tras el uso concomitante con nafazolina, la posibilidad de tal interacción debe ser considerada.

Sobredosificación:

No se han descrito cuadros de sobredosificación con este preparado. Si por error se ingiriera pueden presentarse manifestaciones como cefaleas, depresión nerviosa y somnolencia.

Con excesivas dosis de nafazolina pueden producirse también efectos adversos cardiovasculares.
En los casos informados de ingestión accidental de descongestivos del grupo imidazolina, los pacientes que presentaron síntomas tuvieron un inicio de los mismos desde casi inmediatamente o 30 minutos hasta 4 horas.

Casi todos los casos los síntomas se resolvieron dentro de 24 horas.

Tras la ingestión, especialmente por niños, pueden presentarse síntomas como nauseas, vómitos, letargo, taquicardia, dificultad respiratoria, bradicardia, hipotensión, hipertensión, sedación, somnolencia, midriasis, estupor, hipotermia, babeo y coma.

El tratamiento en caso de sobredosificación es sintomático.
Consiste en proporcionar soporte respiratorio y de la función cardiovascular, y monitorización, que pueden requerirse hasta 24 horas.
Los fluidos y electrolitos deben monitorizarse cuidadosamente.
Tras la sospecha de ingestión los pacientes deben ser observados un mínimo de 6 horas y si están asintomáticos tras este tiempo pueden ser dados de alta.

Los pacientes deberán ser instruidos de que en caso de ocurrir una sobredosificación, estos deberán concurrir al centro asistencial más cercano, portando el envase de este medicamento, para poder implementar los cuidados generales necesarios para revertir los síntomas.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

OBEXOL

Anorexígeno



Bibliografia:

1. Folleto producto FENTERMINA CLORHIDRATO, publicado por la FDA con fecha 06 de 11 de 2013.

Descripcion:

Obexol contiene Fentermina, una amina simpaticomimética con actividad farmacológica similar a los fármacos de esta clase que se utilizan en la obesidad; las anfetaminas. Los fármacos de esta clase que se utilizan en la obesidad se conocen comúnmente como "anorexígenos".

Composición:

Cada cápsula contiene:
Fentermina clorhidrato 18,75 ó 37,5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Obexol 18,75: Envase con 30 cápsulas
Obexol 37,5: Envase con 30 cápsulas

Propiedades Farmacológicas:

MECANISMO DE ACCIÓN
Las acciones típicas de las anfetaminas incluyen la estimulación del sistema nervioso central y la elevación de la presión arterial. Taquifilaxia y la tolerancia se ha demostrado con todos los fármacos de esta clase en la que estos fenómenos han sido observados.

No se ha establecido que la acción principal de este tipo de medicamentos en el tratamiento de la obesidad sea la supresión del apetito, ya que otras acciones del sistema nervioso central, o los efectos metabólicos, también pueden estar implicados.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
La absorción de Fentermina es casi completa, alcanzando concentraciones máximas (Cmáx) después de 3,0 a 4,4 horas. Aproximadamente 70-80% de la dosis oral es excretada inalterada en la orina, el resto es metabolizado en el hígado. La vida media que se conoce es alrededor de 20 horas.

Indicaciones:

OBEXOL está indicado para el tratamiento a corto plazo de la obesidad exógena en conjunto con un régimen dietético para reducir el peso corporal, basado en ejercicio, modificación de los hábitos alimenticios y la restricción calórica. El tratamiento es adecuado en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m2 o mayor o igual a 27 kg/m2 en presencia de factores de riesgo como hipertensión, diabetes e hiperlipidemias.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: La dosis debe ser individualizada para obtener una adecuada respuesta con la menor dosis efectiva.

La dosis habitual para adultos es de una cápsula según lo prescrito por el médico, administrada por la mañana, con o sin comida. En casos que el médico así lo considere puede administrarse hasta 37,5 mg al día distribuidos en una o dos dosis.
Se debe evitar la administración de OBEXOL en la tarde o noche, debido a la posibilidad de causar insomnio.

OBEXOL no está recomendado para uso en pacientes pediátricos menores o iguales a 16 años de edad.

Contraindicaciones:

OBEXOL está contraindicado en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a Fentermina o alguno de los componentes incluidos en la fórmula
- Antecedentes de enfermedades cardiovasculares tales como; enfermedades coronarias, arritmias, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca, hipertensión no controlada, isquemia cerebral
- Durante o dentro de los 14 días siguientes al tratamiento con Inhibidores de la Monoaminooxidasa (IMAO)
- Hipertiroidismo
- Glaucoma
- Estados de excitación
- Antecedentes de abuso o dependencia a drogas
- Embarazo y lactancia
- Arterioesclerosis avanzada
- Trastornos siquiátricos como esquizofrenia, anorexia nerviosa, depresión
- Alcoholismo (activo o en remisión)
- Uremia
- Astenia, insomnio

Carcinogenesis:

No se han realizado estudios con Fentermina para determinar el potencial de carcinogénesis, mutagénesis o alteración de la fertilidad.

Reacciones Adversas:

Cardiovascular: Hipertensión pulmonar primaria y/o enfermedad de regurgitación cardíaca valvular, palpitaciones, taquicardia, elevación de la presión arterial, eventos isquémicos.
Sistema nervioso central: sobreestimulación, inquietud, insomnio, euforia, disforia, temblor, dolor de cabeza, psicosis.
Gastrointestinal: sequedad de la boca, sabor desagradable, diarrea, estreñimiento, otras complicaciones gastrointestinal.
Reacciones de hipersensibilidad: Urticaria.
Sistema Endocrino: Impotencia o cambios en la líbido.

Precauciones y Advertencias:

La seguridad y eficacia de OBEXOL junto con otros medicamentos para bajar de peso, tales como medicamentos sin prescipción médica, preparaciones y productos a base de hierbas, o agentes serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ejemplo, fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, paroxetina), no ha sido determinada. Por lo tanto, no es recomendada la coadministración con otros productos.

Se han reportado casos raros de hipertensión pulmonar primaria (HPP) en pacientes a los cuales se les ha administrado Fentermina junto con fenfluramina o dexfenfluramina. No se ha logrado descartar si la posibilidad de presentar HPP está asociada solo al uso de Fentermina, debido a que ha habido casos raros de HPP en pacientes que al parecer han tomado solo Fentermina. Los síntomas de HPP que usualmente se pueden presentar son, disnea, angina de pecho, síncope o edema en las extremidades bajas. El tratamiento con Fentermina debe ser discontinuado en paciente que desarrollen estos síntomas y se debe evaluar la posibilidad de que el paciente presente hipertensión pulmonar.

Se han reportado además, en personas sanas que habían tomado una combinación de Fentermina junto con fenfluramina o dexfenfluramina para la pérdida de peso, casos graves de regurgitación cardíaca valvular, que afecta principalmente a las válvulas mitral, aórtica y/o tricúspide. El posible papel de Fentermina en la etiología de estas valvulopatías no se ha establecido y su curso en los individuos después de que los medicamentos son detenidos no se conoce. La posibilidad de una asociación entre la enfermedad cardíaca valvular y el uso de Fentermina por sí sola no puede descartarse; ha habido casos raros de enfermedad valvular cardíaca en los pacientes que al parecer han tomado Fentermina sola.

Desarrollo de Tolerancia, descontinuación en caso de Tolerancia.
Se debe descontinuar el uso de OBEXOL, en los casos en que se desarrolle tolerancia a los efectos anorexígenos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
OBEXOL puede perjudicar la capacidad de los pacientes para participar en actividades potencialmente peligrosas, tales como operar maquinaria o conducir un vehículo. Los pacientes deben ser advertidos antes de utilizar este medicamento.

Uso pediátrico:
La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida. Debido a que la obesidad pediátrica es una condición que requiere un largo periodo de tratamiento. El uso de este producto está aprobado solo para un periodo corto de tratamiento, por lo tanto no está recomendado en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:
En general, la selección de dosis para un paciente adulto mayor debería ser con precaución. Usualmente se parte con el rango de dosis más bajo posible, evaluando con frecuencia la disminución de la función hepática, renal o cardiaca, u otras enfermedades o medicamentos concomitantes.

OBEXOL es sustancialmente excretada por el riñón, y el riesgo de una reacción toxicológica puede verse aumentada en pacientes con problemas en la función renal. Como los pacientes geriátricos tienen una mayor probabilidad de presentar una disminución en su función renal, se debe seleccionar de manera cuidadosa la dosis a utilizar y debe ser monitoreada la función renal.

Problemas renales:
Fentermina no ha sido estudiada en pacientes con problemas renales. En base a que la excreción de OBEXOL es por medio de la orina, en pacientes con daño renal se puede ver incrementada sus concentraciones.

Abuso:
OBEXOL está relacionado química y farmacológicamente a las anfetaminas. Las anfetaminas y otras drogas estimulantes han sido ampliamente abusadas y la posibilidad de abuso en uso de Fentermina debe ser tomado en consideración cuando se evalúa la conveniencia de incluirla dentro del programa de reducción de peso.

Dependencia:
El abuso de anfetamina y drogas relacionadas puede ser asociado con una intensa dependencia psicológica y

severa disfunción social. Hay reportes en pacientes que han aumentado la dosis de este tipo de drogas muchas veces en relación a lo recomendado. Una interrupción abrupta en un tratamiento prolongado a dosis alta trae como resultado una extrema fatiga y depresión mental; que pueden verse reflejados en el electroencefalograma. Las manifestaciones de intoxicación crónica con drogas anorexígenos incluyen dermatosis severa, insomnio, irritabilidad, hiperactividad y cambios de personalidad. Una manifestación grave en intoxicación crónica es la psicosis, que a menudo no se distingue clínicamente con la esquizofrenia.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoria X. OBEXOL está contraindicado durante el embarazo, debido a que la pérdida de peso no entrega beneficios potenciales a una mujer embarazada y puede resultar en un daño al feto.

Lactancia: Se desconoce si Fentermina es excretada en la leche humana. Sin embargo, otras anfetaminas se encuentran presentes en la leche humana. Por lo tanto, se debe tomar la decisión de suspender el tratamiento o la lactancia.

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminooxidasa: el uso de OBEXOL está contraindicado durante o dentro de los 14 días siguientes a la administración de inhibidores de la monoaminooxidasa, debido al riesgo de crisis hipertensiva.
Alcohol: su uso concomitante puede dar lugar a alguna de las reacción adversa identificadas con el uso de OBEXOL.
Insulina e hipoglucemiantes orales: puede ser necesaria una reducción de la insulina o medicamentos hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus.
Bloqueadores neuronales adrenérgicos: OBEXOL puede disminuir el efecto hipotensor de los medicamentos bloqueadores neuronales adrenérgicos.

Sobredosificación:

La menor cantidad posible debería ser prescrita o dispensada de una vez con el fin de disminuir la posibilidad de sobredosis.

Sobredosis aguda:
Manifestaciones de sobredosis aguda incluyendo inquietud, temblor, hiperreflexia, respiración acelerada, confusión, agresividad, alucinaciones y crisis de pánico. Fatiga y depresión usualmente siguen una estimulación central. Los efectos cardiovasculares incluyen taquicardia, arritmia, hipertensión o hipotensión, y colapso circulatorio. Síntomas gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolores abdominales. Las sobredosis con compuestos farmacológicamente similares han resultado en intoxicaciones fatales que suelen terminar en convulsiones y coma.

El manejo de intoxicaciones agudas con Fentermina clorhidrato es en gran parte sintomática e incluye lavado gástrico y sedación con barbitúricos. Las experiencias con hemodiálisis o diálisis peritoneal son insuficientes para permitir recomendaciones en este sentido.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

OFTABIÓTICO

Antibiótico oftálmico



Descripcion:

OFTABIOTICO es una asociación de antibióticos

Composición:

Cada 100 mL de solución oftálmica contiene:

Polimixina B	500.000 U.I.
Neomicina	170 mg
Gramicidina	2.5 mg
Excipientes c.s.	

Presentaciones:

Frasco de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

Los tres antibióticos presentes en OFTABIOTICO son eficaces bactericidas contra la gran mayoría de las bacterias responsables de las infecciones oculares. La mezcla de estos antibióticos proporciona un espectro de acción amplio, en donde Gramicidina tiene actividad contra microorganismos gram-positivos principalmente, como estreptococos, bacilos diftéricos, bacilos aerobios esporulados, etc.

Polimixina B ha demostrado in vitro ser particularmente activa contra la mayoría de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Enterobacter aerogenes, y Klebsiella pneumoniae* y muchos otros organismos gram-negativos.

Neomicina es activa contra una serie de organismos tanto gram-negativos como gram positivos; es especialmente eficaz contra proteus vulgaris y estafilococos. Neomicina es activo frente a casi todos los organismos gram negativos, con la excepción de *Pseudomonas aeruginosa*, microorganismos anaerobios como Bacteroides y cepas resistentes de *E coli, Klebsiella, y Proteus*. De los microorganismos gram positivos, los estafilococos son muy sensibles. Todos los estreptococos y bacilos gram positivos son resistentes a neomicina.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO

Neomicina: Gram (+): *Staphylococcus aureus, Corynebacterium diphteriae.*
Gram (-): *Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Moraxella, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumonae, Aerobacter aerogenes.*

Polimixina B: Gram (-): *Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Aerobacter aerogenes.*

Gramicidina: Gram (+): *Staphylococcus aureus, Streptococcus, Corynebacterium diphteriae, Clostridium.*

MECANISMO DE ACCIÓN

Neomicina es un antibiótico aminoglicósido cuya acción farmacológica se debe a su unión a la sub-unidad 30S del ribosoma microbiano, interfiriendo con la alineación o el reconocimiento del ARN mensajero y del ARN de transferencia durante la formación de la cadena peptídica. El ARN mensajero es reconocido de mala manera por las regiones del ribosoma, dando como resultado una mala inserción de los aminoácidos en la cadena peptídica, efecto que se traduce en la inhibición de la síntesis de proteínas.

Polimixina B actúa como bactericida uniéndose a los grupos fosfato en los lípidos de la membrana citoplásmica bacteriana actuando como un detergente catiónico, alterando el equilibrio osmótico de la membrana, provocando la fuga de metabolitos esenciales para la bacteria.

Gramicidina es un antibiótico polipéptido cíclico que consta de al menos 3 diferentes cadenas pentadecapeptidas abiertas. La actividad antibiótica está relacionada con la capacidad de gramicidina para formar canales que permiten la conducción de cationes a través de la membrana celular de las bacterias, produciendo cambios en el contenido de cationes celulares, especialmente la pérdida de potasio, lo que a la postre causaría la muerte celular.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

- Neomicina:
  La aplicación tópica de neomicina no produce concentraciones detectables en la sangre o en la orina. Los estudios en conejos sugieren que neomicina se absorbe en el humor acuoso después de la administración tópica en el ojo, esta absorción puede llegar a ser detectable a nivel sistémico si el fármaco se administra sobre una zona erosionada de la córnea

- Polimixina B:
  Polimixina B no parece ser absorbida después de la administración tópica.

- Gramicidina:
  La absorción sistémica es despreciable tras la aplicación oftálmica de gramicidina

Indicaciones:

OFTABIOTICO está indicado para el tratamiento a corto plazo de las infecciones oculares externas superficiales producidas por organismos sensibles.

Posología y Administración:

Vía: Oftálmica
Dosis: según prescripción médica.
Antes de cada aplicación el paciente debe lavarse y secarse las manos.

Dosis usual:
Solución oftálmica:
1 - 2 gotas en el ojo afectado dos a cuatro veces al día, según la severidad de la infección, por lo general durante una semana.

Contraindicaciones:

OFTABIOTICO está contraindicado en casos de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula o a algún otro antibiótico aminoglucosido.

No debe ser empleado en inyección, este producto es sólo para aplicación oftálmica tópica. No administrar en caso de tuberculosis, infecciones fúngicas, herpes simple, varicela y/o viruela.

Reacciones Adversas:

Tras la administración oftálmica pueden aparecer las siguientes reacciones adversas locales: ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, y erupciones en la piel de los párpados. Estos síntomas desaparecen después de suspender la aplicación del medicamento.

Las formulaciones oftálmicas que contienen neomicina pueden estar asociadas con hipersensibilidad localizada. Los síntomas consistentes con la hipersensibilidad ocular son prurito, enrojecimiento, edema conjuntival, erupción cutánea o irritación persistente; estos sintomas pueden ser erróneamente confundidos como un empeoramiento de la enfermedad de base. La sensibilización a la neomicina es más probable cuando el fármaco se administra por vía tópica durante más de 5 o 6 días, estas reacciones son reversibles. El producto debe ser descontinuado si se producen signos de sensibilización; los pacientes deben ser instruidos de evitar productos que contengan neomicina en el futuro.

Edema periorbital bilateral se ha reportado después de la aplicación oftálmica tópica de gramicidina/neomicina/polimixina B, solución oftálmica, en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana, aunque una relación causal es sólo especulativa.

En algún caso podría llegar a presentarse ototoxicidad o nefrotoxicidad si se produce absorción sistémica de neomicina, esta absorción es más probable cuando la cornea se encuentra erosionada.

Precauciones y Advertencias:

La administración prolongada de antibióticos puede dar lugar a una superproliferación de gérmenes no sensibles, entre los que se incluyen hongos e infecciones virales. En caso de producirse la superproliferación se recomienda suspender el tratamiento e instaurar una terapia adecuada según etiología.

No administrar gramicidina por rutas que podrían permitir una absorción sistémica significativa (es decir, heridas quirúrgicas o traumáticas), debido a que existe el riesgo de hemólisis.

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

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. Estudios han revelado efectos fetotóxicos cuando neomicina se administra por vía sistémica. Aunque la probabilidad de que neomicina alcance la circulación sistémica tras la administración oftálmica es muy baja, se recomienda sopesar los beneficios del tratamiento farmacológico versus los posibles riesgos para el feto, antes de administrar este medicamento durante el embarazo.

Lactancia: Las pruebas disponibles no son suficientes para determinar el riesgo infantil cuando neomicina, polimixina B o gramicidina se utilizan durante la lactancia. Aunque es baja la probabilidad de que alguno de los principios activos se excrete por la leche materna tras la administración oftálmica; se recomienda sopesar los beneficios potenciales del tratamiento farmacológico versus los riesgos para el lactante, antes de administrar este medicamento durante la lactancia.

Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas para los componentes de OFTABIOTICO administrados por vía oftálmica.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro

Sobredosificación:

No existe información de sobredosificación para ninguno de los componentes de OFTABIOTICO, administrados por vía oftálmica. Además, el reducido contenido del envase así como la concentración de los principios activos hacen altamente improbable la aparición de intoxicación, aun cuando se utilice todo el contenido del envase de una sola vez. De todas maneras en caso de ocurrir se recomienda implementar los cuidados habituales.

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.

OFTABIÓTICO UNGÜENTO

Antibiótico oftálmico



Bibliografia:

1. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2008, Selected Revisions November 2008. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., Neomicina, Polimixina B.
2. Drugdex evaluations Micromedex Inc. Bacitracina. Agosto 2009.
3. Drugdex evaluations Micromedex Inc. Neomicina. Febrero 2009.
4. Drugdex evaluations Micromedex Inc. Polimixina B. Febrero 2010.
5. Monografia de la asociación de Polimixina B y Neomicina, Aprobado por AEMPS. Diciembre 2008.

Descripcion:

OFTABIÓTICO es una asociación de antibióticos con accción bactericida

Composición:

Cada gramo de OFTABIÓTICO ungüento oftálmico contiene:

Polimixina B (como sulfato)	6.000 U.I.
Neomicina (como sulfato)	3,5 mg
Bacitracina	400 U.I.
Excipientes c.s.	

Presentaciones:

Estuche que contiene pomo de aluminio con 3,5 g de ungüento oftálmico

Propiedades Farmacológicas:

Los tres antibióticos presentes en OFTABIÓTICO son bactericidas y eficaces contra la mayoría de las bacterias responsables de las infecciones oculares. La mezcla de estos antibióticos proporciona un espectro de acción amplio, en donde Bacitracina tiene actividad contra cocos gram-positivos, estafilococos, estreptococos, Corynebacterium, Treponema pallidum, Treponema Vincenti, Actinomices israelí, cocos anaerobios, clostridios, la

mayoría de los gonococos, meningococos, Haemophilus influenzae y Neisseria.

Polimixina B ha demostrado in vitro ser particularmente activa contra la mayoría de las cepas de Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Enterobacter aerogenes, y Klebsiella pneumoniae y muchos otros organismos gram-negativos.

Neomicina es activa contra una serie de organismos tanto gram-negativos como gram positivos; es especialmente eficaz contra proteus vulgaris y estafilococos. Neomicina es activo frente a casi todos los organismos gram negativos, con la excepción de Pseudomonas aeruginosa, microorganismos anaerobios como Bacteroides y cepas resistentes de E coli, Klebsiella, y Proteus. De los microorganismos gram positivos, los estafilococos son muy sensibles. Todos los estreptococos y bacilos gram positivos son resistentes a neomicina.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO

Neomicina: Gram (+): Staphylococcus aureus, Corynebacterium diphteriae.
Gram (-): Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Moraxella, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumonae, Aerobacter aerogenes.

Polimixina B: Gram (-): Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Aerobacter aerogenes.

Bacitracina: Es activa contra Neisserias, Staphylococcus, Corynebacterium diphteriae, Clostridium, Actinomyces, Treponemas, Actinomices.

MECANISMO DE ACCIÓN

Neomicina es un antibiótico aminoglicósido cuya acción farmacológica se debe a su unión a la sub-unidad 30S del ribosoma microbiano, interfiriendo con la alineación o el reconocimiento del ARN mensajero y del ARN de transferencia durante la formación de la cadena peptídica. El ARN mensajero es reconocido de mala manera por las regiones del ribosoma, dando como resultado una mala inserción de los aminoácidos en la cadena peptídica, efecto que se traduce en la inhibición de la síntesis de proteínas.

Polimixina B actúa como bactericida uniéndose a los grupos fosfato en los lípidos de la membrana citoplásmica bacteriana actuando como un detergente catiónico, alterando el equilibrio osmótico de la membrana, provocando la fuga de metabolitos esenciales para la bacteria.

Bacitracina es una mezcla de polipéptidos derivados del Bacillus subtilis. Inhibe el crecimiento de bacterias principalmente mediante la prevención de la formación de cadenas de peptidoglicano necesario para la síntesis de la pared celular y alterando la permeabilidad de la membrana celular bacteriana.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

• Neomicina: La aplicación tópica de neomicina no produce concentraciones detectables en la sangre o en la orina. Los estudios en conejos sugieren que neomicina se absorbe en el humor acuoso después de la administración tópica en el ojo, esta absorción puede llegar a ser detectable a nivel sistémico si el fármaco se administra sobre una zona erosionada de la córnea
• Polimixina B: Polimixina B no parece ser absorbida después de la administración tópica.
• Bacitracina: Bacitracina no se absorbe de manera significativa tras la administración en la piel o en mucosas.

Indicaciones:

OFTABIÓTICO ungüento está indicado para el tratamiento a corto plazo de las infecciones oculares externas superficiales producidas por organismos sensibles.

Posología y Administración:

Vía tópica
Dosis: según prescripción médica.
Antes de cada aplicación el paciente deberá lavarse y secarse las manos.

Dosis usual:
Ungüento oftálmico: Aplicar 1 cm. de ungüento dos veces al día. Se sugiere usar la solución oftálmica durante el día y el ungüento en la noche por 7 a 10 días, dependiendo de la severidad de la infección.

Contraindicaciones:

OFTABIÓTICO ungüento está contraindicado en casos de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula o a algún otro antibiótico aminoglicósido.
No administrar en caso de tuberculosis, infecciones fúngicas, herpes simple, varicela y/o viruela.

Reacciones Adversas:

Tras la administración oftálmica pueden aparecer las siguientes reacciones adversas locales: ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, y erupciones en la piel de los párpados. Estos síntomas desaparecen después de suspender la aplicación del medicamento.

La bacitracina tiene un bajo orden de toxicidad cuando se aplica tópicamente; sin embargo, erupciones cutáneas y reacciones de tipo alérgico se han producido en algunos pacientes. Si el paciente experimenta prurito, ardor, u otros signos de hipersensibilidad, el tratamiento con productos que contienen bacitracina debe ser interrumpido.

Las formulaciones oftálmicas que contienen neomicina pueden estar asociadas con hipersensibilidad localizada. Los síntomas consistentes con la hipersensibilidad ocular son prurito, enrojecimiento, edema conjuntival, erupción cutánea o irritación persistente; estos síntomas pueden ser erróneamente confundidos como un empeoramiento de la enfermedad de base. La sensibilización a la neomicina es más probable cuando el fármaco se administra por vía tópica durante más de 5 o 6 días, estas reacciones son reversibles. El producto debe ser descontinuado si se producen signos de sensibilización; los pacientes deben ser instruidos de evitar productos que contengan neomicina en el futuro.

En algún caso podría llegar a presentarse ototoxicidad o nefrotoxicidad si se produce absorción sistémica de neomicina, esta absorción es más probable cuando la cornea se encuentra erosionada.

Precauciones y Advertencias:

La administración prolongada de antibióticos puede dar lugar a una superproliferación de gérmenes no sensibles, entre los que se incluyen hongos e infecciones virales. En caso de producirse la superproliferación se recomienda suspender el tratamiento e instaurar una terapia adecuada según etiología.

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.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. Estudios han revelado efectos fetotóxicos cuando neomicina se administra por vía sistémica. Aunque la probabilidad de que neomicina alcance la circulación sistémica tras la administración oftálmica es muy baja, se recomienda sopesar los beneficios del tratamiento farmacológico versus los posibles riesgos para el feto, antes de administrar este medicamento durante el embarazo.

Lactancia: Las pruebas disponibles no son suficientes para determinar el riesgo infantil cuando neomicina, polimixina B o bacitracina se utilizan durante la lactancia. Aunque es baja la probabilidad de que alguno de los principios activos se excrete por la leche materna tras la administración oftálmica; se recomienda sopesar los beneficios potenciales del tratamiento farmacológico versus los riesgos para el lactante, antes de administrar este medicamento durante la lactancia.

Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas para los componentes de OFTABIÓTICO ungüento administrados por vía oftálmica.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

Sobredosificación:

No existe información de sobredosificación para ninguno de los componentes de OFTABIÓTICO ungüento, administrados por vía oftálmica. Además, el reducido contenido del envase así como la concentración de los principios activos hacen altamente improbable la aparición de intoxicación, aun cuando se utilice todo el contenido del envase de una sola vez. De todas maneras en caso de ocurrir se recomienda implementar los cuidados habituales.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

OFTAFILM

Lubricante ocular



Descripcion:

OFTAFILM contiene hialuronato, un lubricante ocular

Composición:

Cada 100 ml solución oftálmica contiene:
Hialuronato de sodio 0,400 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano que forma parte de la mayoría de las matrices de los tejidos conectivos en los animales vertebrados. El ácido hialurónico es un polisacárido lineal que interactúa con otros proteoglicanos que proveen de estabilidad y elasticidad a las matrices extracelulares de los tejidos. Esta red de macromoléculas regula la hidratación del tejido y el movimiento de sustancias en el interior de los compartimientos intersticiales.

El ácido hialurónico es el principal componente del líquido sinovial contribuyendo a la nutrición y lubricación de la superficie del cartílago articular por sus propiedades viscoelásticas y como lubricante.

Hialuronato de Sodio es un producto destinado a lubricar y humectar el ojo en caso de insuficiencia de secreción lagrimal o daño corneal.

Se utiliza como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad debidos a queratoconjuntivitis seca, queratitis por exposición, queratitis neuroparalítica, irritaciones oculares leves por rayos solares, polvo, aire, aguas cloradas, agentes químicos débiles y exposición a la luz intensa.

FARMACODINAMIA – ACCION TERAPÉUTICA

La estructura del ácido hialurónico se puede comparar a una esponja constituída por cadenas de polisacáridos con abundante agua atrapada entre estas moléculas. La dilución del ácido hialurónico varía la proporción de polisacárido respecto al agua pero retiene sus propiedades humectantes, lubricantes, adherentes y viscoelásticas. Adicionalmente a las propiedades antes mencionadas, la pseudoplasticidad (extensión y cobertura) y permanencia en el sitio de acción son ventajosas propiedades terapeúticas.

Estas propiedades facilitan la adhesión del ácido hialurónico a la superficie de las células aliviando la irritación ocular.

El ácido hialurónico se adhiere al epitelio de la córnea, incrementando el tiempo de rotura de la película lagrimal y produce un alivio casi instantáneo de los síntomas de ojo seco.

Indicaciones:

Está indicado como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad debido a queratoconjuntivitis seca.

USOS: queratoconjuntivitis seca, queratitis por exposición, queratitis neuroparalítica, irritaciones oculares leves por rayos solares, polvo, aire, aguas cloradas, agentes químicos débiles y exposición a la luz intensa.

Posología y Administración:

Vía de Administración: Tópica Oftálmica
Dosis: Según prescripción médica.
Dosis Usual: Instilar 1 a 2 gotas en cada ojo 3 veces al día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o algún componente de la formulación.

Reacciones Adversas:

En algunos pacientes puede producir ardor y/o irritación sin consecuencias, que no requiere suspender el producto.
Puede producir malestar en el momento de la instilación, el que desaparece rápidamente.
En raros casos se ha observado una disminución fugaz de la visión durante la instilación, efecto que se debe a la densidad de la solución y que desaparece rápidamente.

Precauciones y Advertencias:

Si la afección se agrava o persiste más de 72 horas, aparecen dolor o alteración de la visión y/o la irritación ocular se acentúa, se debe suspender el uso del producto. El oftalmólogo en estos casos, debe evaluar la condición del paciente y buscar otras alternativas en el arsenal terapéutico.

No se recomienda utilizar el producto junto a soluciones detergentes o antisépticas.

Para no contaminar la solución instruya al paciente que evite el contacto directo del gotario con las estructuras del párpado o del globo ocular, con los dedos o con cualquier otra superficie que pueda contaminar la solución. Ello puede ser causa frecuente de infecciones.

En caso que sea necesario usar simultáneamente otros fármacos de uso tópico oftálmico, su administración debe ser espaciada del uso de este producto, al menos con un intervalo de 5 minutos entre uno y otro

USO PEDIÁTRICO
No se ha establecido la seguridad y eficacia de este producto en pacientes pediátricos

USO GERIÁTRICO
No se han observado diferencias significativas en la seguridad y eficacia clínica en poblaciones de pacientes de edad avanzada

Se debe instruir al paciente que si desarrolla alguna infección oftálmica recurrente o si es sometido a alguna cirugía ocular en el transcurso del uso de este producto, deberán contactarse inmediatamente con su médico.

Embarazo y Lactancia:

Se debe administrar con precaución durante el embarazo y período de lactancia, y siempre que el médico tratante lo indique. Este producto debe usarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial esperado es mayor que el posible riesgo para el feto.

No se ha establecido si el hialuronato de sodio se distribuye y excreta a traves de la leche materna, por lo que debe usarse con precaución cuando este producto se administra a este grupo de pacientes.

Interacciones:

No se recomienda utilizar el producto junto a otros productos oftálmicos lubricantes y humectantes y otras soluciones detergentes o antisépticas.

Sobredosificación:

En caso de producirse se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas. El médico debe instruir al paciente que en caso de sobredosis deberá acudir al centro de urgencias médicas más cercano.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE PRODUCTO A OTRA PERSONA

OFTAFILM SP

Lubricante ocular Sin Preservantes



Bibliografia:

1. JAP Gomes, R. Amankwah, A Powell-Richards and HS DUA, Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro, Br. J. Ophthalmol. 204; 88; 821-825.

2. Snibson GR, Greaves JL, Soper NDW, Tiffany CG, Wilson and Bron AJ, Tiempo de permanencia de las lágrimas artificiales en la superficie ocular. Córnea, 1992, 11/4: 288-293.

3. Hamano T, Horimoto K, Lee M, Komemushi S, La solución oftálmica de hialuronato de sodio aumenta la estabilidad del film lagrimal, Jpn. J. Ophthalmol. 1996, 40/1: 62-65

4. Cornea 1992; 11(4):288-293

Descripcion:

OFTAFILM SP contiene hialuronato, un lubricante ocular.

Composición:

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril de OFTAFILM SP contiene:
Hialuronato de Sodio 0,400 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano que forma parte de la mayoría de las matrices de los tejidos conectivos en los animales vertebrados. El ácido hialurónico es un polisacárido lineal que interactúa con otros proteoglicanos que proveen de estabilidad y elasticidad a las matrices extracelulares de los tejidos. Esta red de macromoléculas regula la hidratación del tejido y el movimiento de sustancias en el interior de los compartimientos intersticiales.

El ácido hialurónico es el principal componente del líquido sinovial contribuyendo a la nutrición y lubricación de la superficie del cartílago articular por sus propiedades viscoelásticas y como lubricante.

Hialuronato de Sodio es un producto destinado a lubricar y humectar el ojo en caso de insuficiencia de secreción lagrimal o daño corneal.

Se utiliza como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad debidos a queratoconjuntivitis seca, queratitis por exposición, queratitis neuroparalítica, irritaciones oculares leves por rayos solares, polvo, aire, aguas cloradas, agentes químicos débiles y exposición a la luz intensa.

MECANISMO DE ACCIÓN

La estructura del ácido hialurónico se puede comparar con una esponja constituida por cadenas de polisacáridos con abundante agua atrapada entre sus moléculas, con propiedades humectantes, lubricantes, adherentes y viscoelásticas. La pseudoplasticidad (extensión y cobertura) y la permanencia en el sitio de acción constituyen importantes características que influyen en su efecto terapéutico. Las moléculas de ácido hialurónico sometidas a altas velocidades de desplazamiento, como sería el caso del parpadeo, se alinean en la dirección del parpadeo, ofreciendo menor resistencia y haciéndose menos viscosas. Posteriormente, la elasticidad de las moléculas les permite recuperar su disposición molecular original, lo que facilita la adhesión del ácido hialurónico a la superficie de las células aliviando la irritación ocular.

El ácido hialurónico se adhiere al epitelio de la córnea, incrementando el tiempo de ruptura de la película lagrimal lo que produce un rápido alivio de los síntomas de ojo seco.

Indicaciones:

Está indicado como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad debido a queratoconjuntivitis seca.

Uso Pediátrico: No usar, no se ha establecido la seguridad y eficacia de este producto en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico: No se han observado diferencias significativas en la seguridad y eficacia clínica en poblaciones de pacientes de edad avanzada, comparado con personas más jóvenes.

Posología y Administración:

Vía de Administración : Tópica Oftálmica
El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada es instilar 1 a 2 gotas en cada ojo 3 veces al día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o algún componente de la formulación.

Reacciones Adversas:

En algunos pacientes se puede producir ardor y/o irritación sin consecuencias, que no requiere suspender el producto.
Puede producir malestar en el momento de la instilación, el que desaparece rápidamente.
En raros casos se ha observado una visión borrosa o disminución fugaz de la visión durante la instilación, efecto que se debe a la densidad de la solución y que desaparece rápidamente.

Precauciones y Advertencias:

Si la afección se agrava o persiste por más de 72 horas, aparece dolor o alteración de la visión y/o la irritación ocular se acentúa, se debe suspender el tratamiento. En estos casos, su oftalmólogo lo debe evaluar y buscar

otras alternativas en el arsenal terapéutico.

No se recomienda utilizar este producto junto con soluciones detergentes o antisépticas.

Para no contaminar la solución evite el contacto directo del gotario con las estructuras del párpado o del globo ocular, los dedos, o con cualquier otra superficie. Ello puede ser causa frecuente de infecciones.

Si se requiere aplicar además otros fármacos de uso tópico oftálmico, su administración debe ser espaciada del uso de este producto, al menos con un intervalo de 5 minutos entre uno y otro.

Embarazo y Lactancia:

Siempre que el médico tratante lo indique, se debe administrar con precaución durante el embarazo y período de lactancia. Este producto debe usarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial esperado es mayor que el posible riesgo para el feto.

No se ha establecido si el hialuronato de sodio se distribuye y excreta a través de la leche materna, por lo que debe usarse con precaución cuando este producto se administra a este grupo de pacientes.

Interacciones:

No se recomienda utilizar el producto junto con otros productos oftálmicos tales como lubricantes y humectantes o junto con otras soluciones detergentes o antisépticas.

Si más de un fármaco se debe administrar por vía oftálmica, se recomienda que se administren con al menos cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

Sobredosificación:

No se han descrito casos de sobredosis o ingesta accidental de OFTAFILM SP solución oftálmica; además la posibilidad de que la sobredosis o la ingesta accidental causen efectos adversos es muy baja.
En caso de sobredosis deberá acudir al centro de urgencias médicas más cercano.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este producto a otra persona

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

Descripcion:

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:
Bacilus cereus
Corynebaterium spp.
Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)
Staphylococcus spp coagulasa-negativos (sensible a meticilina)

Microorganismos Gram negativos aerobios:
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Especies en las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema

Microorganismos Gram positivos aerobios:
Haemophilus influenzae
Staphylococcus aureus (resistente a meticilina)
Staphylococcus spp. coagulasa-negativos (resistente a meticilina)

Especies intrínsicamente resistentes

Miroorganismos Gram positivos aerobios:
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptoccocus 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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 hasta <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 hasta <1/100), raras (≥1/10.000 hasta <1/1.000), o muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación por Órganos	Frecuencia	Término preferido MedDRA (v.14.0)
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad (ocular)
Trastornos oculares	Frecuentes	Fotofobia, prurito en el ojo, molestia ocular, hiperemia ocular
	Poco frecuentes	Queratitis, visión borrosa, ojo seco

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Precauciones y Advertencias:

Administrar únicamente por vía oftálmica.
El tratamiento oftálmico con aminoglucósidos puede dar lugar a reacciones de hipersensibilidad en algunos pacientes. La gravedad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales hasta reacciones generalizadas, tales como eritema, picor, urticaria, erupción cutánea, anafilaxia, reacciones anafilactoides o reacciones bullosas. Si con el uso de este medicamento aparecen signos de reacciones graves o

de hipersensibilidad debe interrumpirse el tratamiento.

Puede aparecer sensibilidad cruzada con otros aminoglucósidos y debe considerarse la posibilidad de que los pacientes hipersensibles a la gentamicina oftálmica pueden serlo también a otros aminoglucósidos tópicos o sistémicos.

En pacientes tratados con gentamicina vía sistémica o cuando se aplica por vía tópica en heridas abiertas o piel dañada, se han observado reacciones adversas graves como neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad. Aunque estas reacciones no se han descrito tras de la administración oftálmica de gentamicina, se recomienda precaución especialmente cuando se usa concomitantemente este u otros aminoglucósidos administrados por vía sistémica.

Como sucede con otros antibióticos, el uso prolongado puede producir un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluidos hongos. En caso de sobreinfección, el medicamento debe suspenderse y debe instaurarse el tratamiento apropiado.

Para ungüentos no se recomienda el uso de lentes de contacto durante el tratamiento de una infección ocular. Por este motivo, debe advertirse a los pacientes que no usen lentes de contacto durante el tratamiento.

Advertencias sobre excipientes
Oftagen® Solución Oftálmica 0,3%
Este medicamento contiene 0.010 g de cloruro de benzalconio en cada 100 ml de solución oftálmica. El cloruro de benzalconio se puede absorber por las lentes de contacto blandas y puede alterar el color de las lentes de contacto. Retirar las lentes de contacto antes de usar este medicamento y esperar 15 minutos antes de volver a colocarlas. El cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, especialmente si padece de ojo seco u otras enfermedades de la córnea (capa transparente de la zona frontal del ojo).
Consulte a su médico si siente una sensación extraña, escozor o dolor en el ojo después de usar este medicamento. Este medicamento contiene 0.758 g de Fosfato Bisódico Anhidro y 1.160 g de Bifosfato de Sodio Anhidro en cada 100 ml de solución oftálmica. Si sufre de daño grave en la capa trasparente de la parte frontal del ojo (córnea) el tratamiento con fosfatos, en casos muy raros, puede provocar parches nublados en la córnea debido al calcio.

Oftagen® ungüento oftálmico 0,3%
Contiene Timerosal, puede producir reacciones alérgicas.

EFECTOS 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 COMPUESTO

Antibiótico oftálmico / Corticoide



Descripcion:

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 Proteur indol positivo. Las cepas de *Pseudomonas aeruginosas* 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, ciclooxigenasa 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 cortocosteroides, 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 corticosterides, 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 gotario 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

OFTALER FORTE

Antihistamínico oftálmico



Descripcion:

OFTALER contiene ketotifeno, un derivado del benzocicloheptatiofeno con actividad antihistamínica y antialérgica potente.

Composición:

OFTALER FORTE
Cada 1 mL (30 gotas) de solución oftálmica contiene:
Ketotifeno (como fumarato) 0,5 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica contiene:
Ketotifeno (como fumarato) 0,05 g
Excipientes: Conforme a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.

Presentaciones:

OFTALER FORTE: Frasco gotario con 10 ml de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, otros antialérgicos
código ATC: S01GX08
El ketotifeno es un antagonista de los receptores H1 de la histamina. Los estudios en animales in vivo y los estudios in vitro sugieren las actividades adicionales de estabilizador de mastocitos e inhibición de la infiltración, activación y degranulación de los eosinófilos.

Propiedades farmacocinéticas
La literatura indica que se han realizado estudios en 18 voluntarios sanos con ketotifeno oftálmico, los niveles plasmáticos de ketotifeno después de la administración ocular de múltiples dosis durante 14 días se situaron esencialmente por debajo del límite de cuantificación (20 pg/ml).
La eliminación del ketotifeno es bifásica después de su administración oral. Aproximadamente el 1% del fármaco se elimina por orina sin metabolizar en las 48 horas siguientes a su administración.

Datos preclínicos de seguridad:
Los datos preclínicos no demuestran un riesgo especial que se considere relevante con respecto al uso de ketotifeno oftálmico en el ser humano, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, de toxicidad a dosis repetidas, de genotoxicidad, de potencial carcinogénico y de toxicidad sobre la reproducción.

Indicaciones:

Alivio de los síntomas y signos de la conjuntivitis alérgica.

Posología y Administración:

Vía ocular
Dosis: Según prescripción médica.
El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiados a su caso particular, no obstante, la dosis usual recomendada es:

Posología:
OFTALER FORTE (Ketotifeno 0,05%)
Adultos y ancianos: Instilar 1-2 gotas de solución oftálmica 2 a 4 veces al día.

Población pediátrica:
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en niños menores de 3 años.

Método de administración:
El contenido es estéril hasta que se rompe el cierre original. Para evitar la contaminación, no toque la punta del envase con ninguna superficie.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición del producto.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia usando el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:
Poco frecuentes: Hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso:
Poco frecuentes: Cefalea

Trastornos oculares:
Frecuentes: Irritación ocular, dolor ocular, queratitis punctata, erosión punctata del epitelio corneal.
Poco frecuentes: Visión borrosa (durante la instilación), sequedad ocular, alteración palpebral, conjuntivitis, fotofobia, hemorragia conjuntival.

Trastornos gastrointestinales:
Poco frecuentes: Sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Poco frecuentes: Erupción cutánea, eczema, urticaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Poco frecuentes: Somnolencia

Reacciones adversas a medicamentos procedentes de la experiencia post-comercialización (frecuencia no conocida): reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones alérgicas de carácter local (principalmente

dermatitis de contacto, hinchazón ocular, prurito y edema palpebral), reacciones alérgicas sistémicas incluyendo hinchazón/edema facial (en algunos casos asociado a dermatitis de contacto) y exacerbación de una condición alérgica preexistente como asma y eczema.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Precauciones y Advertencias:

- Los lentes de contacto deben ser removidos para administrar la solución; pueden volver a colocarse luego de 15 minutos
- Los pacientes con visión borrosa deberían evitar conducir vehículos o utilizar maquinaria pesada.
- Sólo para uso oftálmico
- Después de su uso tapar inmediatamente.
- Evítese el contacto directo de la punta del gotario con el globo del ojo.
- Manténgase alejado del alcance de los niños.
- No se recomienda administrar a niños menores de 3 años.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinas:
Después de la instilación, puede aparecer visión borrosa transitoria o somnolencia que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No existen datos adecuados del uso de ketotifeno colirio en solución en mujeres embarazadas. Los estudios en animales, a los que se administran dosis orales tóxicas a la madre, demuestran una mayor mortalidad pre y posnatal, pero no teratogénesis. Los niveles sistémicos tras una administración ocular de ketotifeno son mucho más bajos que después de su uso oral. Se deberán tomar precauciones cuando se prescriba a mujeres gestantes.

Lactancia:
Aunque los datos en animales tras una administración oral demuestran su paso a la leche materna, es poco probable que la administración tópica en el ser humano produzca cantidades detectables en la leche materna. OFTALER o OFTALER FORTE puede usarse durante la lactancia.

Fertilidad:
No hay datos disponibles de los efectos del fumarato de ketotifeno en la fertilidad en humanos.

Interacciones:

Si se está administrando concomitantemente OFTALER o OFTALER FORTE con otra medicación por vía oftálmica, debe dejarse un intervalo de aplicación de al menos 5 minutos entre las dos medicaciones.
El uso de las formas orales de administración de ketotifeno puede potenciar los efectos de los depresores del SNC, los antihistamínicos y el alcohol. Aunque estos efectos no se han observado con OFTALER o OFTALER FORTE, no se puede excluir la posibilidad de su aparición.

Sobredosificación:

No se conocen casos de sobredosis. No se han demostrado signos o síntomas graves después de la ingestión de una dosis de hasta 20 mg de ketotifeno.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, de la luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas

OFTALIRIO

Descongestionante Antihistamínico oftálmico



Bibliografia:

Ficha Técnica del producto Nafazolina hidrocloruro 0,25mg/mL / Antazolina fosfato 5mg/mL Colirio en Solución publicado por la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS). Fecha revisión: Junio 2016.

Descripcion:

OFTALIRIO contiene nafazolina/antazolina, una asociación con actividad descongestionante y antialérgico ocular.

Composición:

Cada 1 mL (24 gotas) de solución oftálmica contiene:
Nafazolina clorhidrato 0,5 mg
Antazolina fosfato 5 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica contienen:
Nafazolina clorhidrato 0,050 g
Antazolina fosfato 0,500 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario sellado con 10 ml de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Simpaticomiméticos usados como descongestivos. Nafazolina, combinaciones con, código ATC: S01GA51.

OFTALIRIO combina los efectos de un antihistamínico, la antazolina y un vasoconstrictor, la nafazolina. Que pueden producir una mejora de los síntomas como picor, quemazón, enrojecimiento y lagrimeo en afecciones como conjuntivitis alérgica.
Nafazolina hidrocloruro es un simpaticomimético, una imidazolina descongestiva, compuesto con actividad -adrenérgica que produce vasoconstricción. Actúa como descongestivo oftálmico. Produce acción vasoconstrictora conjuntival y así reduce el enrojecimiento de los ojos y la congestión vascular.
Se cree que puede tener preferencia por los receptores alfa-2, de ahí que produce más depresión que estimulación del SNC.
Nafazolina no activa los receptores de histamina 1 o 2 ni los beta-adrenérgicos.
Antazolina fosfato es un antihistamínico de la clase etilenodiaminas. Es un antagonista de los receptores H1 de la

histamina y, por tanto, contrarresta los síntomas de la conjuntivitis alérgica mediada por histamina; actúa bloqueando muchas de las reacciones alérgicas.

Propiedades farmacocinéticas
El preparado actúa a nivel local. La respuesta inicial de nafazolina, es decir, la descongestión ocular se produce a los 5 minutos, aproximadamente. La duración de acción es de unas 8 horas de una sola dosis. El porcentaje de absorción de los ingredientes activos es escaso o prácticamente despreciable a nivel general si se usa localmente de acuerdo con las instrucciones de uso.

Datos preclínicos sobre seguridad
En estudios realizados en conejo albino, la asociación de antazolina y nafazolina mostró un buen nivel de tolerancia ocular.
Los estudios en animales parecen indicar que la sedación inducida por nafazolina es debida a la sincronización del EEG a través de la estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos a nivel central.

Indicaciones:

Alivio temporal de la conjuntivitis alérgica, con manifestaciones como enrojecimiento, irritación, picor, quemazón, lagrimeo, tras el contacto con el alergeno, como son: polen, ácaros del polvo, humo del tabaco, resplandor del sol, otros agentes.

Posología y Administración:

Vía oftálmica.
Posología
Adultos: Se instilarán 1 ó 2 gotas en cada ojo afectado 3 ó 4 veces al día, o cada 3 o 4 horas, según la intensidad de los síntomas.
La duración del tratamiento no debe ser superior a 3-5 días (podría producirse congestión de rebote).
Si los síntomas no se resuelven en este período de tiempo, se debe evaluar la situación clínica y controlar la persistencia de condiciones oculares subyacentes.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de OFTALIRIO en niños.

Dosis Usual: 1 a 2 gotas instiladas en cada ojo, 3 a 4 veces al día, o en menor frecuencia, de acuerdo como se presentan los síntomas

Forma de administración:
Instrucciones para la correcta administración del medicamento:
Con la cabeza inclinada hacia atrás, separar hacia abajo el párpado inferior y dejar caer las gotas en el saco conjuntival (espacio entre el ojo y el párpado), mientras se dirige la mirada hacia arriba. Cerrar los ojos suavemente y mantenerlos cerrados durante algunos segundos.
Antes de usar otras medicaciones oftálmicas, esperar como mínimo 5 minutos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a los agentes adrenérgicos o a alguno de los excipientes incluidos en la composición de este medicamento.
Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Reacciones Adversas:

Puede presentarse dilatación pupilar, aumento de la presión intraocular (P.I.O.) y efectos sistémicos debidos a la absorción.

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, escozor, quemazón y lagrimeo moderados y transitorios, cambios en la visión, neblina difusa del epitelio con el uso excesivo.
En muy raras ocasiones: opacidades en la córnea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
En pacientes predispuestos en general y en uso con mayor cantidad o frecuencia de la recomendada, podrían producirse: palpitaciones, dolor de cabeza, temblor, debilidad, sudoración y aumento de la presión sanguínea.

Trastornos del sistema inmunológico:
Reacción alérgica a alguno de los componentes.

Precauciones y Advertencias:

Se requiere precaución en los siguientes casos:
- Anestesia con agentes que sensibilizan el miocardio a los simpaticomiméticos (ej. halotano)
- Asma bronquial
- Enfermedad cardiovascular
- Arterioesclerosis cerebral
- Hipertensión
- Enfermedades del tiroides
- Diabetes mellitus (podría empeorarse una hiperglucemia si se produce absorción sistémica de nafazolina)
- Enfermedades de los ojos
- Infección o lesión en los ojos
- En uso conjunto con inhibidores de la mono aminooxidasa (IMAOs).

No usar por periodos de tiempo superiores a 3-5 días.
No usar lentes de contacto durante el uso oftálmico de este medicamento.

Recomendaciones para la utilización de colirios en solución:
Por tratarse de un preparado estéril, se recomienda seguir las siguientes instrucciones:
- Cada paciente utilizará su propio envase.
- Es conveniente que la aplicación del colirio en solución se realice con pulcritud evitando cualquier contacto con el goteador. Tapar el frasco después de cada aplicación y mantenerlo perfectamente cerrado.
- Finalizado el uso establecido deberá desecharse el resto del preparado aunque no se haya consumido en su totalidad.
- Desechar al mes de abierto el envase o antes si se observa cambio de color o se produce enturbiamiento.
Si la sintomatología empeora o dura más de 72 horas, se reconsiderará la situación clínica.

Pacientes de edad avanzada:
Se recomienda precaución en mayores de 65 años, en particular los que padezcan enfermedades cardiovasculares graves, como arritmias e hipertensión, ya que la absorción del principio activo puede exacerbar estas condiciones.

Advertencia sobre excipientes:
Este medicamento contiene 0,05 mg de cloruro de benzalconio en cada ml. El cloruro de benzalconio puede producir irritación ocular y alterar el color de las lentes de contacto blandas. En caso de que sea necesario utilizar lentes de contacto durante el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación y que esperen 15 minutos antes de volver a colocarlas.
Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por el cloruro

de benzalconio. Puesto que este medicamento contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que padezcan ojo seco y que utilicen el producto con frecuencia o durante periodos prolongados; o en aquellas condiciones en las que la córnea esté comprometida.

Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Después de la instilación, puede aparecer visión borrosa transitoria, que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No hay datos relativos al uso oftálmico de nafazolina combinada con antazolina en mujeres embarazadas, por lo que no debe utilizarse OFTALIRIO en mujeres embarazadas.

Lactancia:
Se desconoce si la nafazolina combinada con antazolina administradas por vía oftálmica se excretan en la leche materna, por lo que no debe utilizarse OFTALIRIO durante la lactancia.

Interacciones:

Pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la mono-aminooxidasa (IMAO) deben usar este medicamento con precaución ya que puede producir una crisis hipertensiva debido al componente simpaticomimético.

Sobredosificación:

Debido a las características de este preparado no son de esperar fenómenos de intoxicación con el uso tópico del medicamento a las dosis recomendadas.
En caso sobredosis o ingestión accidental, especialmente en niños pequeños, pueden aparecer signos de afectación del sistema nervioso central (S.N.C.) tales como sedación acusada, depresión del SNC, marcada reducción de la temperatura corporal y coma. Con excesivas dosis de nafazolina pueden producirse también efectos adversos cardiovasculares, tales como: palpitaciones, hipertensión que puede ir seguida de hipotensión, arritmias; también dolor de cabeza, mareo, somnolencia o insomnio.
En los casos informados de ingestión accidental de descongestivos del grupo imidazolina, los pacientes que presentaron síntomas tuvieron un inicio de los mismos que osciló entre casi inmediatamente o 30 minutos hasta 4 horas. Casi todos los casos los síntomas se resolvieron dentro de 24 horas.
Tras la ingestión, especialmente por niños, pueden presentarse síntomas como nauseas, vómitos, letargo, taquicardia, dificultad respiratoria, bradicardia, hipotensión, hipertensión, sedación, midriasis, estupor, hipotermia, babeo, y coma.

El tratamiento en caso de sobredosificación es sintomático.
El tratamiento de la intoxicación 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.

Almacenaje:

Almacenar por debajo de los 25°C. Protegido de la luz.

OFTASONA-N

Antibiótico oftálmico / Corticoide



Descripcion:

OFTASONA-N es una asociación de neomicina y betametasona, un antibiótico aminoglicósido de amplio espectro y un potente corticoide.

Composición:

Cada mL de solución oftálmica estéril contiene:

Neomicina (como sulfato)	3.5 mg
Betametasona disodio fosfato	1 mg
Excipientes c.s.	

Cada gramo de ungüento oftálmico contiene:

Neomicina (como sulfato)	3.5 mg
Betametasona disodio fosfato	1 mg
Excipientes c.s.	

Presentaciones:

Solución oftálmica: Frasco gotario de 10 mL
Ungüento oftálmico: Pomo de 3 gr

Propiedades Farmacológicas:

OFTASONA-N es una asociación de dos principios activos: un corticoide y un antibiótico aminoglicósido de amplio espectro. La combinación de estos dos principios activos, constituye una terapia útil en el tratamiento de afecciones oculares que se caracterizan por la presencia de un componente infeccioso y una respuesta inflamatoria.

Neomicina es activa frente a casi todos los organismos gram negativos, con la excepción de Pseudomonas aeruginosa y microorganismos anaerobios, como los Bacteroides. De los microorganismos grampositivos, los estafilococos son muy sensibles. Todos los estreptococos y bacilos gram positivos son resistentes. In vitro, neomicina es activa contra *Escherichia coli, Klebsiella* y *Enterobacter*, sin embargo, la neomicina no es activa contra la flora anaeróbica intestinal.

Los corticosteroides, como betametasona, son aplicados por vía oftálmica para el alivio sintomático de las condiciones alérgicas o como agentes anti-inflamatorios de la conjuntiva palpebral y bulbar, la córnea y del segmento anterior del globo. Los corticosteroides administrados por vía oftálmica también pueden ser utilizados de manera profiláctica después de una cirugía ocular (por ejemplo, la extracción de la catarata, la cirugía de glaucoma, trasplante de córnea) para evitar la inflamación, el dolor y la cicatrización.

Los corticosteroides oftálmicos son administrados en combinación con terapia anti-infecciosa para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas oculares. Debe tenerse presente que la administración de corticoides puede producir la supresión de los de signos y síntomas de la infección o de alguna reacción de hipersensibilidad.

MECANISMO DE ACCIÓN
Neomicina es un antibiótico aminoglicósido cuya acción farmacológica se debe a la unión de neomicina a la sub-unidad 30S del ribosoma microbiano, dando lugar a defectos de alineación o reconocimiento del ARN mensajero, interrumpiendo formación de la cadena peptídica. El ARN mensajero es reconocido de mala manera por las regiones del ribosoma, dando como resultado una mala inserción de los aminoácidos en la cadena peptídica, efecto que se traduce en la inhibición de la síntesis de proteínas.

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 citoplasmático de glucocorticoides (GR) activando 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, ciclooxigenasa tipo II, citoquinas y quimioquinas.

FARMACOCINÉTICA
Tras la administración oftálmica, la penetración que posee neomicina en la cornea es mala. 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:

OFTASONA-N está indicado para el tratamiento de los procesos infecciosos producidos por gérmenes sensibles a la neomicina acompañados de un componente inflamatorio.

Posología y Administración:

Vía de Administración: Oftálmica

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada es:
Solución oftálmica estéril: 1 gota en el ojo afectado 3 a 6 veces al día.
Ungüento oftálmico: Una pequeña cantidad (1 cm.) en el ojo afectado 3 a 6 veces al día.

Contraindicaciones:

OFTASONA-N está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la formula y en aquellos pacientes que anteriormente hayan presentado hipersensibilidad a cualquier antibiótico aminoglicósido, o hipersensibilidad a algún glucocorticiode.

Contraindicado en caso de infecciones oculares fúngicas, víricas, lesiones tuberculosas o ulceras del ojo y la cornea. No se debe administrar este medicamento a pacientes con antecedentes personales o familiares de glaucoma.

Este tipo de medicamentos generalmente están contraindicados después de la remoción de un cuerpo corneal extraño

Reacciones Adversas:

Se han descrito como reacciones adversas tras la administración de cortocosteroides, 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 corticosterides, 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.

El uso prolongado puede causar opacificación del cristalino y queratinización superficial. En pacientes con ulceras en la cornea, el uso de esta combinación podría retardar la cicatrización y favorecer aparición de la superinfección.

Precauciones y Advertencias:

El uso de neomicina puede dar lugar al crecimiento de organismos no susceptibles a neomicina, incluidos hongos. Si se produce superinfección durante la terapia con neomicina, debe interrumpirse la administración de este medicamento y debe iniciarse el tratamiento que corresponda a la infección.

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. Los pacientes deben ser informados de que con el fin de evitar contaminar el colirio o ungüento de OFTASONA N, se debe evitar que la punta del gotario 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 pueden disminuir la resistencia o 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 formula. 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 recibido 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).

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Es preferible por precaución no administrar este medicamento durante el embarazo. Los datos disponibles son insuficientes para determinar los posibles efectos tóxicos sobre el feto.

Lactancia: Es posible el tratamiento en mujeres que dan de mamar, siempre que el tratamiento dure 10 días. Si el tratamiento es más prolongado, no se recomienda su administración.

Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas con el uso de OFTASONA-N. En caso de tratamiento concomitante con otro colirio, se recomienda administrarlo con un intervalo de 15 minutos entre un colirio y el otro.

Sobredosificación:

No existe información de sobredosificación por betametasona ni por neomicina administrados 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.

Descripcion:

OFTIC solución oftálmica contiene Diclofenaco sódico, un antinflamatorio 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 (t½) 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 estructura 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 ≥1/10, frecuentes ≥1/100 a <1/10, poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100, raras ≥1/10.000 a <1/1.000, muy raras <1/10.000 o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

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, adelgazamiento 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 continuada 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, adelgazamiento 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 periodos 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.

OFTOL / OFTOL FORTE

Corticoide oftálmico



Descripcion:

OFTOL/OFTOL FORTE contiene loteprednol, un antiinflamatorio tópico-corticoide

Composición:

Cada 100 mL de OFTOL suspensión oftálmica contiene:
Loteprednol Etabonato 0,200 g
Excipientes c.s.

Cada 100 mL de OFTOL FORTE suspensión oftálmica contiene:
Loteprednol Etabonato 0,500 g
Excipientes c.s

Presentaciones:

OFTOL: Frasco gotario con 5 mL de suspensión oftálmica estéril
OFTOL FORTE: Frasco gotario con 5 mL de suspensión oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Loteprednol Etabonato es un corticosteroide sintético no fluorado. Difiere estructuralmente de otros corticosteroides (por ej. hidrocortisona, prednisolona) por la ausencia del grupo cetona en la posición C-20 y la presencia de un éster etilcarbonato y un grupo clorometil carboxilato en la posición 17 alfa y 17 beta en el núcleo esteroide, respectivamente. La esterificación del grupo hidroxilo en la posición 17 alfa y la introducción del grupo clorometil carboxilato en la posición 17 beta da como resultado un compuesto que es rápidamente hidrolizado en el tejido ocular a un metabolito inactivo, con resultados favorables al disminuir los potenciales efectos adversos (ej. incremento de la presión intraocular) comúnmente asociados con los corticosteroides tópicos oftálmicos. Loteprednol es altamente soluble en lípidos lo que favorece su penetración celular. Sufre un extenso metabolismo formando metabolitos inactivos de ácido carboxílico.

Indicaciones:

De acuerdo a la naturaleza e intensidad del cuadro clínico, el médico indica la concentración y dosis del medicamento a aplicar.

Por lo general, OFTOL FORTE está indicado para el tratamiento de condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, de la córnea, y del segmento anterior del globo ocular, que responden a esteroides, tales como la conjuntivitis alérgica, acné rosácea, queratitis puntiforme superficial, queratitis por herpes zoster, iritis, ciclitis, conjuntivitis infecciosas seleccionadas, cuando el potencial daño inherente al uso de esteroides haya sido aceptado con el fin de obtener una disminución del edema y la inflamación.

También está indicado en el tratamiento de la inflamación post operatoria secundaria a una cirugía ocular.

OFTOL se indica habitualmente para el alivio temporal de los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional.

Posología y Administración:

Agite siempre el frasco antes de aplicar las gotas Vía de Administración:
Oftálmica Dosis: Según prescripción médica.

La dosis usual de OFTOL es de 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 4 veces al día.

La dosis usual de OFTOL FORTE es de 1 a 2 gotas en el (los) ojo(s) afectado(s) 4 veces al día.

De ser necesario, la terapia puede iniciarse con dosis de 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) cada hora. Cuando se observa mejoría, la frecuencia de la aplicación puede disminuirse. Para el tratamiento de la inflamación ocular postoperatoria, la dosis usual es de 1 a 2 gotas en el ojo afectado 4 veces al día comenzando 24 horas después de la cirugía y continuar durante 2 semanas.
Se debe tener precaución con la presión intraocular, por lo tanto, se sugiere evaluar este aspecto en cada paciente.
La terapia no debe suspenderse prematuramente.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada al principio activo o a algún componente de la formulación. Está contraindicado en enfermedades virales de la córnea y conjuntiva, entre ellas, la queratitis por herpes simple epitelial o queratitis dendrítica; en enfermedades virales como varicela y vaccinia, así como en infecciones micobacterianas del ojo y micosis de las estructuras oculares.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más frecuentemente reportados con loteprednol son aumento de la presión intraocular, visión anormal borrosa, sensación de quemazón, quemosis (edema conjuntival), secreción, ojos secos, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, picazón, enrojecimiento y fotofobia.

Con menos frecuencia se incluyen conjuntivitis, anormalidades de la córnea, irritación-dolor y malestar ocular, queratoconjuntivitis. Los efectos adversos no oculares reportados y que se producen raramente son cefalea, rinitis y faringitis.

Precauciones y Advertencias:

El uso prolongado, al igual que con otros costicosteroides, puede provocar glaucoma con daño al nervio óptico así como formación de catarata subcapsular posterior. Debe ser utilizado con precaución en presencia de glaucoma. Con el uso prolongado, se debe tener precaución con el crecimiento o sobreinfección con otros microorganismos.

En cuadros purulentos agudos del ojo, los corticoides pueden enmascarar una infección o exacerbar la infección existente.

Se recomienda controlar la presión intraocular si se utiliza por un período prolongado. Si aparece dolor o si el enrojecimiento, la picazón o la inflamación empeoran, se debe reevaluar la situación clínica. Informe al paciente si se diera esta condición.

Los pacientes no deben utilizar lentes de contacto blandos durante la aplicación de éste medicamento.

El uso de corticoides después de una cirugía de cataratas puede eventualmente retrasar la cicatrización y aumentar la incidencia de formación de flictenas.

Advierta al paciente acerca de evitar que en cada aplicación, la punta del gotario tome contacto directo con mucosas oculares ya que, si bien la formulación incluye preservantes, aún así esta práctica puede contaminar la solución.

Embarazo y Lactancia Loteprednol es categoría C, en el embarazo.

En estudios en animales, el loteprednol ha demostrado ser embriotóxico, al retardar la osificación, y teratogénico, al observarse incremento de la incidencia de meningocele, arteria carótida primitiva izquierda anormal y flexuras de los miembros, cuando se administró durante la organogénesis en dosis 35 veces mayores a las dosis clínicas. Se desconoce si la administración tópica puede producir una absorción sistémica suficiente, por lo tanto, no debe administrarse durante el embarazo y período de lactancia a menos que los beneficios potenciales justifiquen el riesgo potencial para el feto.

Uso pediátrico no se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años de edad.

Interacciones:

El efecto de un medicamento puede modificarse por su administración junto con otros (interacciones), por lo tanto, se debe incluir en la anamnesis inicial todos los medicamentos que el paciente está tomando, ya sea con o sin receta médica, antes de recetar éste fármaco.

Sobredosificación:

Se tiene datos muy limitados de la sobredosificación; en caso de producirse se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 25°C, protegido de la luz. No refrigerar.

OFTOL PLUS

Antibiótico oftálmico / Corticoide



Bibliografia:

AHFS Drug Information, 2005, 74 y 2692.
Monografía, FDA, approval labeling, Zylet ophthalmic suspension.

Descripcion:

Oftol Plus contiene Loteprednol Etabonato que corresponde a un corticosteroide sintético no fluorado; y Tobramicina que es un antibiótico aminoglicósido.

Composición:

Cada 100 mL de Suspensión Oftálmica contiene:
Loteprednol Etabonato 0,5 g
Tobramicina 0,3 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario sellado con 5 mL de suspensión oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Este medicamento contiene Loteprednol Etabonato que corresponde a un corticosteroide sintético no fluorado; y Tobramicina que es un antibiótico aminoglicósido.

Loteprednol difiere estructuralmente de otros corticosteroides (por ej. hidrocortisona, prednisolona) por la ausencia del grupo cetona en la posición C-20 y la presencia de un éster etilcarbonato y un grupo clorometil carboxilato en la posición 17 alfa y 17 beta en el núcleo esteroide, respectivamente. La esterificación del grupo hidroxilo en la posición 17 alfa y la introducción del grupo clorometil carboxilato en la posición 17-beta da como resultado un compuesto que es rápidamente hidrolizado en el tejido ocular a un metabolito inactivo, con resultados favorables al disminuir los potenciales efectos adversos (ej. incremento de la presión intraocular) comunmente asociado con los corticosteroides tópicos oftálmicos.

Tobramicina como los aminoglicósidos se une a la subunidad 30S del ribosoma e inhibe la síntesis protéica, bloqueando la actividad normal de la iniciación del complejo, interfiriendo con el tRNA, de modo que el mensaje es equivocado y esto produce proteínas falsas.

En general son selectivos ya que los aminoglicósidos no se unen a los ribosomas de mamíferos. El antibiótico previene el crecimiento de microorganismos susceptibles.

FARMACOCINÉTICA
Los corticosteroides suprimen la respuesta inflamatoria a una variedad de agentes causales y probablemente retardan la cicatrización, inhiben el edema, el depósito de fibrina, la dilatación capilar, la migración de leucocitos, la proliferación capilar, la proliferación de fibroblastos, el depósito de colágeno y la formación de cicatrices, todos ellos fenómenos asociados con la inflamación. Se cree que actúan por inducción de las proteínas inhibitorias de la fosfolipasa A2 la que controlaría la biosíntesis de los mediadores de la inflamación, como las prostaglandinas y los leucotrienos, al inhibir la liberación de su precursor común, el ácido araquidónico.

Loteprednol es altamente soluble en lípidos lo que favorece su penetración celular. Sufre un extenso metabolismo formando metabolitos inactivos de ácido carboxílico.

Estudios in vitro han demostrado que Tobramicina es activa frente a cepas sensibles de los siguientes microorganismos: *Staphylococcus*, incluyendo *S. Aureus* y *S. Epidermides* (coagulasa - positivo y coagulasa - negativo) incluyendo cepas resistentes a penicilina.

Streptococcus, incluyendo algunos de las especies A-betahemolítico, especies no hemolíticas y *Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis, Morganella morganii*, muchas cepas de *Proteus vulgaris, Haemophilus influenzae* y *H. Aegyptius, Moraxella lacunata* y *Acinetobacter calcoaceticus* y algunas especies de *Neisseria*.

Indicaciones:

La asociación está indicada para el tratamiento de afecciones oculares inflamatorias que presentan infección bacteriana superficial o que existe el riesgo de producirse una infección bacteriana ocular.

Los corticoides están indicados para la inflamación de la conjuntiva de párpados y conjuntiva bulbar, córnea, y segmento anterior del ojo incluyendo conjuntivitis alérgica, acné rosácea, queratitis punctata superficial, queratitis por herpes zoster, iritis, ciclitis.

También se usa en casos de conjuntivitis infecciosa en los que sea beneficioso reducir el edema y la inflamación y a la vez se justifique el riesgo del uso de agentes corticoides tópicos.

Se usa para tratar la uveitis anterior crónica y daño a la córnea debido a componentes químicos, radiación, quemaduras o penetración de cuerpos extraños.

El uso de Loteprednol combinado con Tobramicina (antibiótico) está indicado donde el riesgo de las infecciones oculares superficiales es alta o donde hay un riesgo potencial de crecimiento bacteriano en los ojos.

Posología y Administración:

Vía de Administración : Oftálmica
Dosis : Según prescripción médica

Dosis Usual :
La dosis usual es de 1 a 2 gotas en el (los) ojo (s) afectado(s) cada 4 a 6 horas
Durante las primeras 24 a 48 horas de inicio del tratamiento, la dosis puede ser incrementada, cada 1 a 2 horas.
La frecuencia debe ser disminuida gradualmente a medida que se obtiene mejoría de los signos y síntomas.

La terapia no debe suspenderse prematuramente.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o algún componente de la formulación.

Está contraindicado en enfermedades virales de la córnea y conjuntiva, incluyendo queratitis epitelial por herpes simplex (queratitis dendrítica), vaccinia y varicela, así como infecciones micobacterianas del ojo y las micosis de las estructuras oculares.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más frecuentemente reportados incluyen aumento de la presión intraocular, visión anormal / borrosa, sensación de quemazón, quemosis (edema conjuntival), secreción, ojos secos, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, picazón, enrojecimiento y fotofobia.

Con menos frecuencia se incluyen conjuntivitis, anormalidades de la córnea, irritación-dolor y malestar ocular, queratoconjuntivitis.

Los efectos adversos no oculares reportados y que se producen raramente son cefalea, rinitis y faringitis.

Precauciones y Advertencias:

El uso prolongado, al igual que con otros costicosteroides puede provocar glaucoma con daño al nervio óptico, defecto en la visión aguda y campo visual, así como formación de catarata subcapsular posterior.

Sensibilidad a los aminoglicósidos tópicos puede ocurrir en algunos pacientes, si esto ocurre se debe discontinuar el tratamiento.

Debe ser utilizado con precaución en presencia de glaucoma. En pacientes con historia de herpes simplex.

Con el uso prolongado, se debe tener precaución por el crecimiento o sobreinfección con otros microorganismos incrementando el riesgo de infecciones oculares secundarias.

En cuadros purulentos agudos del ojo, los corticoides pueden enmascarar una infección o exacerbar la infección existente.

El uso de esteroides posterior a la cirugía de cataratas puede retrasar la cicatrización e incrementa la incidencia de ampollas.

Se recomienda controlar la presión intraocular si se utiliza por un período prolongado (más de 10 días).

Si aparece dolor o si el enrojecimiento, la picazón o la inflamación empeoran, el paciente debe consultar al médico

Los pacientes no deben utilizar lentes de contacto blandos durante la aplicación de éste medicamento.

Uso pediátrico
No se ha establecido la seguridad y eficacia en el paciente pediátrico.

Uso geriátrico
No se han reportado diferencias en la seguridad y eficacia de la administración de éste medicamento entre el paciente joven y geriátrico.

Embarazo y Lactancia:

Se clasifica en categoría C.
Se desconoce si la administración tópica puede producir una absorción sistémica suficiente, por lo tanto, no debe administrarse durante el embarazo y período de lactancia a menos que los beneficios potenciales justifiquen el riesgo potencial para el feto.

Interacciones:

El efecto de un medicamento puede modificarse por su administración junto con otros (interacciones), por lo tanto, se debe comunicar al médico todos los medicamentos que el pacientes está tomando ya sea con o sin receta médica antes de usar éste fármaco.

Sobredosificación:

Se tienen datos muy limitados de la sobredosificación, en caso de producirse se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

OLOF

Descongestionante / Antihistamínico



Bibliografia:

Folleto producto Olopatadina1mg/ml colirio en solución, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Revisión: Noviembre 2018.

Descripcion:

OLOF® contiene Olopatadina, principio activo que pertenece al grupo farmacológico de descongestionantes y antialérgicos oftalmológicos.

Composición:

Cada 1 mL (28 gotas) de solución oftálmica estéril OLOF® contiene:
Olopatadina (como clorhidrato) 2 mg
Excipientes: c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril de OLOF® contiene:
Olopatadina (como clorhidrato) 0,2 g
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Frasco gotario con 5 ml de solución oftálmica estéril

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: oftalmológicos; descongestivos y antialérgicos; otros antialérgicos. Código ATC: S01GX 09

La olopatadina es un agente antialérgico/antihistamínico potente y selectivo que ejerce su efecto a través de varios mecanismos de acción diferentes. Antagoniza la histamina (mediador primario de las respuestas alérgicas en humanos) y evita que la histamina induzca la formación de citocina inflamatoria por las células epiteliales de la conjuntiva. Según referencias bibliográficas, los datos de estudios in vitro sugieren que puede actuar sobre los mastocitos de la conjuntiva humana, para inhibir la liberación de mediadores pro-inflamatorios. En pacientes con el conducto nasolagrimal no obstruido, se observó que la administración oftálmica de olopatadina reduce los signos y síntomas nasales, que con frecuencia acompañan a la conjuntivitis alérgica estacional. No produce un cambio clínicamente significativo en el diámetro de la pupila.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Como otros fármacos administrados vía oftálmica, la olopatadina se absorbe a nivel sistémico. No obstante, la absorción sistémica de la olopatadina administrada vía oftálmica es mínima, alcanzando concentraciones plasmáticas que van desde por debajo del límite de cuantificación (< 0,5 ng/ml) hasta 1,3 ng/ml. Estas concentraciones son de 50 a 200 veces inferiores a las que se obtienen con dosis orales bien toleradas.

Eliminación:
En los estudios farmacocinéticos realizados según el producto referente, utilizando la vía oral, la semivida plasmática fue aproximadamente de 8 a 12 horas, y la eliminación fue predominantemente mediante excreción renal. Aproximadamente un 60-70% de la dosis se recuperó en la orina como fármaco sin metabolizar. En la orina se detectaron concentraciones bajas de dos metabolitos, el mono-desmetil y el N-óxido.

Como la olopatadina se excreta principalmente en la orina como fármaco sin metabolizar, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento medio de creatinina 13,0 ml/min) presentan alteración de los parámetros farmacocinéticos de la olopatadina, con concentraciones pico 2,3 veces superiores a las de los adultos sanos. Según referencias bibliográficas, tras la administración de 10 mg por vía oral en pacientes sometidos a hemodiálisis (sin flujo urinario), las concentraciones plasmáticas de olopatadina fueron significativamente menores el día de la hemodiálisis que el día sin hemodiálisis, lo que sugiere que la olopatadina puede ser eliminada por hemodiálisis.

En estudios comparativos de la farmacocinética de dosis orales de 10 mg de olopatadina en jóvenes (media de 21 años) y pacientes de edad avanzada (media de 74 años) no se observaron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas (AUC), unión a proteínas o excreción urinaria del fármaco inalterado y de sus metabolitos.
Se ha realizado un estudio sobre insuficiencia renal tras la administración oral de olopatadina en pacientes con insuficiencia renal grave. Los resultados indican que en estos pacientes cabe esperar concentraciones plasmáticas algo más elevadas de Olopatadina.
Como las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras la administración oftálmica de olopatadina son de 50 a 200 veces inferiores que las obtenidas con dosis orales bien toleradas no cabe esperar que se necesite un ajuste de dosis en pacientes ancianos ni en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que el metabolismo hepático es una vía de eliminación secundaria, no cabe esperar que sea necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD
Según referencia bibliográfica, los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis múltiple, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad sobre la reproducción. Estudios en animales han mostrado una reducción en el crecimiento de las crías lactantes de hembras que recibieron dosis sistémicas de olopatadina muy por encima del nivel máximo recomendado para el uso oftálmico en humanos. Se ha detectado olopatadina en la leche de ratas lactantes tras administración oral.

Indicaciones:

Tratamiento de la picazón ocular asociada con la conjuntivitis alérgica.

Posología y Administración:

Posología:

La dosis usual es de una gota de Olof ® una vez al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s).
El tratamiento puede mantenerse hasta un máximo de cuatro meses, si se considera necesario.

Uso en pacientes de edad avanzada:
No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos:

Olof ® se puede utilizar en pacientes pediátricos a partir de 3 años o mayores a la misma dosis que en adultos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Olof ® en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal:
No se ha estudiado la olopatadina en forma de colirio en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No obstante, no se espera que sea necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Forma de administración:
Uso exclusivo por vía oftálmica.

Después de quitar el tapón, debe comprobarse que el cuentagotas está limpio. Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Se debe mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.
Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Reacciones Adversas:

En ensayos clínicos del producto referente realizados en 1680 pacientes, se administró olopatadina de una a cuatro veces al día en ambos ojos hasta un máximo de cuatro meses como monoterapia o como terapia coadyuvante a 10 mg de loratadina. Aunque puede esperarse que aproximadamente un 4,5% de los pacientes experimenten reacciones adversas relacionadas con el uso de olopatadina, sólo un 1,6% de los pacientes abandonaron los ensayos clínicos debido a estas reacciones adversas. Durante los ensayos clínicos no se notificaron reacciones adversas oftálmicas ni sistémicas graves relacionadas con olopatadina. La reacción adversa relacionada con el tratamiento notificada con más frecuencia consistió en dolor ocular, con una incidencia promedio del 0,7%.

La valoración de las reacciones adversas está basada en las siguientes frecuencias: Muy frecuentes (≥1/10). Frecuentes (≥1/100, <1/10). Poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100). Raras (≥1/10.000, <1/1.000). Muy raras (<1/10.000). Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Rinitis
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Hipersensibilidad, hinchazón de cara
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, disgeusia
	Poco frecuentes	Mareo, hipoestesia
	No conocida	Somnolencia
Trastornos oculares	Frecuentes	Dolor ocular, irritación ocular, ojo seco, sensación anormal en el ojo
	Poco frecuentes	Erosión corneal, defecto del epitelio corneal, trastorno del epitelio corneal, queratitis puntiforme, queratitis, manchas corneales, secreción ocular, fotofobia, visión borrosa, agudeza visual disminuida, blefaroespasmo, molestia ocular, prurito ocular, folículos conjuntivales, trastorno conjuntival, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, eritema del párpado, edema palpebral, trastorno del párpado,

		hiperemia ocular
	No conocida	Edema corneal, edema ocular, hinchazón ocular, conjuntivitis, midriasis, deterioro visual, costra en margen de párpado
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Sequedad nasal
	No conocida	Disnea, sinusitis
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Náuseas, vómitos,
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis de contacto, sensación de ardor en piel, piel seca
	No conocida	Dermatitis, eritema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
	No conocida	Astenia, malestar general

En algunos pacientes con córneas dañadas significativamente, muy raramente se han notificado casos de calcificación corneal relacionados con el uso de colirios que contienen fosfatos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Precauciones y Advertencias:

Olof ® es un agente antialérgico/antihistamínico que, aunque se administre vía oftálmica se absorbe a nivel sistémico. Debe interrumpirse el tratamiento si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad.

Advertencia de excipientes: Olof ® contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio produce queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Se aconseja un especial seguimiento de aquellos pacientes que presenten ojo seco o trastornos de la córnea, y utilizan el producto con frecuencia o durante un periodo prolongado.

Olof ® contiene 0,260 g de fosfato Bisódico Anhidro en cada 100 ml de solución oftálmica. Si sufre de daño grave en la capa trasparente de la parte frontal del ojo (córnea) el tratamiento con fosfatos, en casos muy raros, puede provocar parches nublados en la córnea debido al calcio. Olof ®contiene 0,01 g de cloruro de benzalconio en cada 100 ml de solución oftálmica. El cloruro de benzalconio se puede absorber por las lentes de contacto blandas y puede alterar el color de las lentes de contacto. Retirar las lentes de contacto antes de usar este medicamento y. esperar 15 minutos antes de volver a colocarlas. El cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, especialmente si padece de ojo seco u otras enfermedades de la córnea (capa transparente de la zona frontal del ojo). Consulte a su médico si siente una sensación extraña, escozor o dolor en el ojo después de usar este medicamento.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
Después de la instalación, puede aparecer visión borrosa transitoria, que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos transitorios en la visión, se debe aconsejar al paciente que espere hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar maquinaria.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No hay datos, o éstos son limitados, relativos al uso de olopatadina oftálmica en mujeres embarazadas.
Según referencia bibliográfica, los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción

tras administración sistémica. No se recomienda utilizar olopatadina durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia:
Los datos disponibles en animales muestran que olopatadina se excreta en la leche tras administración oral. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

No debe utilizarse Olof ® durante la lactancia.

Fertilidad:
No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de olopatadina sobre la fertilidad en humanos.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos.

Los estudios in vitro del producto referente han mostrado que la olopatadina no inhibe reacciones metabólicas que involucran al citocromo P-450 isoenzimas 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Estos resultados indican que no es probable que se produzcan interacciones metabólicas al administrar olopatadina juntamente con otras sustancias activas.

Sobredosificación:

No existen datos disponibles en humanos en relación con la sobredosis por ingesta deliberada o accidental. La olopatadina tiene una toxicidad aguda baja en animales. La ingesta accidental del contenido completo de un frasco de olopatadina daría lugar a una exposición sistémica máxima de 5 mg de olopatadina. De esta exposición, resultaría una dosis final de 0,5 mg/kg en un niño de 10 kg, asumiendo una absorción del 100%.

En perros, la prolongación del intervalo QTc se observó solamente tras exposiciones bastante superiores a la exposición máxima en humanos, de lo que se deduce poca importancia clínica. No se observó prolongación significativa del intervalo QTc comparado con placebo, tras la administración de una dosis oral de 5 mg dos veces al día, durante 2,5 días, a 102 voluntarios sanos, jóvenes y pacientes de edad avanzada de ambos sexos. El intervalo de concentraciones plasmáticas de olopatadina en estado estacionario (35 a 127 ng/ml) observadas representan, al menos, un margen de seguridad de 70 veces para la olopatadina oftálmica con respecto a los efectos sobre la repolarización cardíaca.

En el caso de sobredosis debe monitorizarse y tratarse adecuadamente al paciente.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otras personas

OTICUM

Antibiótico ótico / Corticoide



Descripcion:

OTICUM contiene Polimixina B, Neomicina, Betametasona, Lidocaína, un antiséptico-antiinflamatorio ótico

Composición:

Cada 5 mL de OTICUM contiene:

Polimixina B	50.000 U.I.
Neomicina	17.5 mg
Lidocaina clorhidrato	100 mg
Betametasona	5 mg
Excipientes c.s.	

Presentaciones:

Frasco con 5 mL de solución ótica

Propiedades Farmacológicas:

La otitis externa es una infección e inflamación del canal externo del oído, posee dos síntomas característicos, malestar y edema. El malestar en el canal auditivo puede ir desde prurito a dolor severo (otalgia), el cual se puede acentuar cuando el paciente mastica. La terapia anti-bacterial sola o en combinación con algún esteroide se considera el tratamiento estándar para el tratamiento de la otitis externa.

La mayoría de las bacterias responsables de las infecciones del oído son sensibles a uno u otro antibiótico contenido en OTICUM. Por un lado esta Polimixina B que es particularmente activo contra *pseudomona pyocyanea, eschiarichia coli* y muchos otros organismos gram-negativos. Por su parte neomicina es activa contra una larga serie de organismos tanto gram-negativos como gram positivos, especialmente eficaz contra *proteus vulgaris* y los estafilococos que, a menudo, son resistente a otros antibióticos.

En complemento a esto, la acción de betametasona que hace desaparecer los trastornos inflamatorios en el canal audativo cualquiera sea su origen, disminuyendo el eritema, hinchazón y edema; logrando el alivio del dolor y el prurito.

MECANISMO DE ACCIÓN

Neomicina es un antibiótico aminoglicósido cuya acción farmacológica se debe a la unión de neomicina a la sub-unidad 30S del ribosoma microbiano, dando lugar a defectos de alineación o de reconocimiento del ARN mensajero, interrumpiendo el reconocimiento del ARN durante la formación de la cadena peptídica, dando como resultado una mala inserción de los aminoácidos en la cadena peptídica, efecto que se traduce en la inhibición de la síntesis de proteínas.

Por otra parte, 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. Para lograr esto 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, ciclooxigenasa tipo II, citoquinas y quimioquinas.

Polimixina B actúa como bactericida uniéndose a los grupos fosfato en los lípidos de la membrana citoplásmica bacteriana actuando como un detergente catiónico, alterando así el equilibrio osmótico de la membrana, provocando la fuga de metabolitos esenciales para la bacteria.

OTICUM incluye en su formulación lidocaína, un anestésico local, que actúa bloqueando la generación y conducción del impulso nervioso, los anestésicos locales bloquean la conducción al disminuir el aumento transitorio de la permeabilidad de la membrana a los iones de sodio a través del bloqueo del canal de sodio. Esto para disminuir el dolor en el sitio de la aplicación.

PERFIL FARMACOCINETICO

- Betametasona: Tras la aplicación de un corticosteroide, en la piel con condiciones normales, sólo cantidades mínimas del fármaco alcanzan la dermis y, posteriormente, la circulación sistémica, sin embargo, la absorción puede aumentar notablemente cuando la piel ha perdido su capa de queratina o existe inflamación y / o enfermedades de la barrera epidérmica. La fracción de corticosteroides que es absorbida, normalmente es metabolizada en el hígado y excretada por los riñones.

- Lidocaina: Posee una baja absorción a partir de la aplicación tópica, La cantidad absorbida sistémicamente está relacionada con la duración de la aplicación y la superficie de la aplicación.

- Neomicina: La aplicación tópica de neomicina no produce concentraciones detectables en la sangre o en la orina.

- Polimixina B: No parece ser absorbida a través de las membranas de las mucosas o de la piel, ésta este intacta o lastimada.

Indicaciones:

Esta indicado en el tratamiento de la otitis externa, con dolor e inflamación, causadas por bacterias susceptibles. Tratamiento complementario de la otitis media aguda y crónica.

Indicado como coadyuvante en el tratamiento antibiótico parenteral y otras medidas terapéuticas, y en la protección de las cavidades después de la masteidectomia y la fenestración.

Posología y Administración:

Vía ótica
Dosis: según prescripción médica.

Antes de cada aplicación el paciente deberá lavarse y secarse cuidadosamente el conducto auditivo externo, sin emplear jabón, ya que este puede inactivar los antibióticos.

La administración se realizara estando el paciente acostado sobre el oído sano, debiendo permanecer en esta posición durante algunos minutos.

Dosis usual adultos: 3 a 4 gotas en el oído afectado 2 o 3 veces al día.

Dosis pediátrica usual: 2 a 3 gotas en el oído afectado 2 o 3 veces al día

Contraindicaciones:

Oticum esta contraindicado en casos de hipersensibilidad a cualquiera componente de la formula o a algún otro antibiótico aminoglucosido como kanamicina, estreptomicina, etc.

Perforación timpánica de origen infeccioso traumático. Herpes simple.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más comunes son prurito, congestión ótica, desechos óticos, otalgia, superinfección del oído y eritema.

Precauciones y Advertencias:

El empleo prolongado de neomicina puede traducirse en un desarrollo excesivo de gérmenes no sensibles al tratamiento.

Debe evitarse los tratamientos prolongados en niños por la posible supresión adrenal que pudiera ocasionar betametasona.

Úsese con precaución en pacientes con perforación del tímpano y en los casos de otitis media crónica prolongada. Usar a temperatura corporal para no alterar la potencia de los antibióticos.

Embarazo y Lactancia:

No se han realizado estudios adecuados con este producto administrado por vía ótica en humanos,
Se deben sopesar los beneficios del tratamiento farmacológico contra los posibles riesgos tanto en el embarazo como en la lactancia.

Interacciones:

No se han descrito interacciones medicamentosas para los componentes de OTICUM administrados por vía ótica

Sobredosificación:

No existe información de sobredosificación por ninguno de los componentes de OTICUM, administrados por vía ótica. 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 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

PERTIUM

Antihipertensivo



Descripcion:

PERTIUM contiene nebivolol, un antihipertensivo betabloqueador adrenérgico cardioselectivo B1.

Composición:

Cada comprimido contiene:
Nebivolol (Como clorhidrato) 5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Nebivolol es un antihipertensivo clasificado como betabloqueador adrenérgico cardioselectivo (beta 1) que se presenta como una mezcla racémica de SRRR-Nebivolol (D-Nebivolol) y RSSS-Nebivolol (L-Nebivolol). En pacientes metabolizadores rápidos (la mayoría de la población) y en dosis menores o iguales a 10 mg, Nebivolol es preferentemente bloqueador beta 1 selectivo. En metabolizadores lentos y altas dosis, Nebivolol tiene un efecto bloqueador sobre receptores beta1 y beta 2. Nebivolol reduce la frecuencia cardiaca y la presión arterial, tanto en reposo como en esfuerzo, en normotensos e hipertensos. A dosis terapéuticas, Nebivolol carece de efecto antagonista sobre receptores alfa adrenérgicos. Durante el tratamiento, tanto crónico como agudo, la resistencia vascular sistémica disminuye en pacientes tratados con Nebivolol.

Se ha demostrado que Nebivolol revierte la disfunción endotelial en pacientes hipertensos, al aumentar la producción endotelial de Oxido Nítrico, lo que se traduce en una protección vascular adicional durante el tratamiento con este compuesto.

En estudios animales tanto in vivo como in vitro se ha demostrado que Nebivolol no presenta un efecto simpaticomimético intrínseco. En voluntarios sanos se ha demostrado que Nebivolol no tiene efecto significativo sobre la capacidad ni la resistencia en el test de esfuerzo máximo.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Aunque su mecanismo de acción no está completamente aclarado, se plantea que su efecto deriva de la combinación de 2 actividades farmacológicas:
• Antagonista competitivo selectivo de receptores beta-1, actividad que es atribuida a D-Nebivolol, y que sería en gran parte responsable de la reducción de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca.
• Propiedad vasodilatadora moderada debida posiblemente a una activación de la vía de L-arginina/Oxido nítrico, actividad que es atribuida a L-Nebivolol, que además parece reducir u oponerse al efecto inótropo negativo del D-Nebivolol, lo que resultaría en una resistencia vascular periférica disminuida con un gasto cardiaco

conservado.

FARMACOCINÉTICA:

Ambos enantiómeros de Nebivolol son rápidamente absorbidos luego de la administración oral. No hay influencia de los alimentos en su absorción y puede ser administrado durante o después de las comidas. Nebivolol es extensamente metabolizado y una parte pasa a metabolitos hidroxilados activos. Es metabolizado por hidroxilación alicíclica y aromática, N-dealkilación y glucuronización. El metabolismo de Nebivolol por hidroxilación ocurre por la vía de Citocromo P450, isoenzima CYP2D6.

Luego de la administración oral, la biodisponibilidad de Nebivolol es de 12% para los metabolizadores rápidos y prácticamente completa para los metabolizadores lentos. En el equilibrio, y a dosis terapéuticas, el peak de concentración plasmática de Nebivolol inalterado, es de 23 veces más elevado en metabolizadores lentos en comparación a los metabolizadores rápidos. Los peak promedio de concentraciones plasmáticas aparecen aproximadamente entre 1,5 a 4 horas post administración. Debido a las variaciones interindividuales, por las diferentes características de metabolización, se hace necesaria una adaptación posológica en cada caso. Para metabolizadores rápidos la vida media de eliminación de los enantiómeros de Nebivolol es de alrededor de 10 horas. Para metabolizadores lentos la vida media es 3 a 5 veces más prolongada. Para los metabolizadores rápidos los valores plasmáticos de RSSS-Nebivolol son ligeramente más elevados que los del SRRR-Nebivolol. En el caso de metabolizadores lentos esta diferencia no es significativa. Para los metabolizadores rápidos, la vida media de eliminación de ambos enantiómeros es de alrededor de 24 horas para Nebivolol y de varios días para los metabolitos hidroxilados. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis administrada, entre dosis de 1 y 30mg de Nebivolol. La farmacocinética de Nebivolol no es modificada por la edad. Ambos enantiómeros se enlazan extensamente a albúminas. El enlace a proteínas plasmáticas es de alrededor del 98 %. Luego de una semana de administración de Nebivolol, el 38% de la dosis es excretada a través de la orina y el 48% a través de las heces. La excreción urinaria de Nebivolol en forma inalterada es inferior al 0,5% de la dosis. Volumen de distribución: 695 a 2.755 L.

Clasificación Terapéutica: Antihipertensivo. Bloqueador beta adrenérgico selectivo.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial, solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable, leve, moderada y severa, junto a terapias estándar (por ejemplo diuréticos, digoxina, inhibidores ECA y antagonistas de la angiotensina II) en pacientes de edad mayor o igual a 70 años.

Posología y Administración:

Uso oral. Administrar según prescripción médica.

Hipertension arterial: Dosis adultos La dosis debe ser individualizada de acuerdo a las necesidades de cada paciente. Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial recomendada es de 5 mg una vez al día, con o sin alimentos, administrada como monoterapia o en combinación con otros agentes. El efecto de la terapia se evidencia en 1-2 semanas. Para pacientes que requieren posterior disminución de la presión sanguínea, la dosis puede aumentarse hasta 40 mg, a intervalos de 2 o más semanas.

El aumento de la frecuencia de la dosis no ha demostrado presentar beneficios adicionales.

En pacientes con falla renal severa (clearance de creatinina menor de 30ml/min.), la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg una vez al día. Incrementos de la dosis pueden realizarse con cautela, si se requieren.

Insuficiencia hepática: Los datos con insuficiencia hepática son limitados, por lo que el uso de nebivolol está contraindicado.

Insuficiencia cardiaca crónica estable (ICR): Dosis adultos: Los pacientes deben tener una insuficiencia cardiaca

crónica (ICR) sin insuficiencia aguda en las últimas seis semanas. El médico debe tener experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica. Para pacientes en tratamiento con medicamentos cardiovasculares, incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o IECAs y/o antagonistas de la angiotensina II, la dosis de estos medicamentos debe quedar establecida durante las dos semanas previas al inicio del tratamiento con Nebivolol. El tratamiento de la ICR estable debe iniciarse y enseguida aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar una dosis óptima e individual de mantenimiento.

El ajuste de dosis se debe hacer a intervalos semanales o bisemanales según tolerancia del paciente. Administrar 1,25 mg de Nebivolol una vez al día; luego incrementar a 2,5 mg una vez al día; enseguida subir a 5 mg una vez al día y finalmente a 10 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada es de 10mg. El inicio y el escalamiento de la dosis deben ser bajo supervisión médica experimentada.

La aparición de efectos secundarios puede impedir que los pacientes puedan recibir las dosis máximas recomendadas. En estos casos, los dosis alcanzada podrá disminuirse gradualmente y reintroducirse cuando se estime necesario. Durante la fase de ajuste, y en caso de empeorar la insuficiencia cardiaca o la intolerancia al tratamiento, se recomienda partir reduciendo la dosis o suspenderla completamente en caso que el paciente presente hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo AV.

Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis si la insuficiencia es leve a moderada. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa, por lo que no está recomendado en estas circunstancias.

Insuficiencia hepática: Los datos con insuficiencia hepática son limitados, por lo que el uso de Nebivolol está contraindicado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Nebivolol o a alguno de los excipientes de la formulación. Insuficiencia hepática o alteraciones severas de la función hepática.

Los betabloqueadores están contraindicados en los siguientes casos: Shock cardiogénico, insuficiencia cardiaca no controlada, enfermedad sinusal incluyendo bloqueo sinoauricular, bloqueo aurículoventricular, feocromocitoma no tratado, acidosis metabólica, bradicardia severa, hipotensión, formas severas de problemas circulatorios periféricos.

Antecedentes de broncoespasmo y asma.

Embarazo y lactancia

Reacciones Adversas:

Se han detectado los siguientes efectos adversos, con una frecuencia menor o igual al 1%: dolor de cabeza, fatiga, mareos, diarrea, nausea, insomnio, dolor del pecho, bradicardia, disnea, palpitaciones, rash, edema periférico.

Precauciones y Advertencias:

Las precauciones de uso son similares a las descritas para todos los betabloqueadores:

• La discontinuación abrupta de este medicamento en enfermedad coronaria puede exacerbar la angina o causar arritmias o un infarto miocárdico. Se recomienda hacerlo en un período de 1 a 2 semanas, y considerar restituirlo si la angina empeora o se desarrolla insuficiencia coronaria.
• Usar con precaución en anestesia general.
• Aunque Nebivolol no afecta significativamente parámetros metabólicos como sensibilidad a la insulina o tolerancia a la glucosa, se recomienda usar con precaución en pacientes diabéticos, ya que el uso de Nebivolol

podría enmascarar una hipoglicemia, particularmente algunas manifestaciones de la hipoglicemia como la taquicardia. Los beta-bloqueadores no selectivos pueden potenciar una hipoglicemia inducida por insulina y retardar la recuperación de los niveles séricos de glucosa. Se desconoce si Nebivolol tiene estos efectos. Pacientes que sufren de hipoglicemias espontáneas o pacientes diabéticos tratados con insulina o hipoglicemiantes orales deben ser advertidos de esta posibilidad y Nebivolol debería ser usado con precaución.
• Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo. La discontinuación abrupta en tirotoxicosis puede ocasionar una crisis tirotóxica.
• Usar con precaución en pacientes con bronconeumopatía crónica obstructiva.
• Usar con precaución en pacientes con severo daño renal.
• El uso de beta-bloqueadores debe ser considerado con precaución en pacientes con psoriasis.
• La administración de beta-bloquedores puede agravar las reacciones anafilácticas.
• No es recomendable la administración de Nebivolol en niños y adolescentes, pues no hay estudios suficientes que garanticen la seguridad y eficacia de este fármaco en estos grupos.
• Uso en geriatría: Los pacientes ancianos son más susceptibles a los efectos adversos de estos medicamentos. Se ha asociado el uso de beta-bloqueadores con un incremento o exacerbación de alteraciones mentales en pacientes ancianos. Usar con precaución en este grupo etario.
• Uso concomitante con bloqueadores de calcio del tipo verapamilo o diltiazem puede afectar la frecuencia y el ritmo cardiaco.
• No se recomienda su uso concomitante con otros beta-bloqueadores.
• En casos de falla cardiaca congestiva compensada debe usarse con precaución, pues puede empeorar la contractilidad miocárdica y profundizarse la falla cardiaca. Considerar su descontinuación si esto sucede.
• Precaución si existe daño renal severo y en daño hepático moderado, por riesgo de toxicidad de la droga.

Embarazo y Lactancia:

No se recomienda el uso de Nebivolol en el embarazo. Los beta-bloqueadores atraviesan la placenta y reducen la perfusión placentaria, lo que se asocia con retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto y parto prematuro.

No se recomienda el uso de Nebivolol en la lactancia, ya que los estudios en animales demuestran que éste se excreta a través de la leche materna.

Interacciones:

Las drogas que inhiben la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450, se puede esperar que incrementen los niveles plasmáticos de Nebivolol. Cuando este es co-administrado con un inhibidor o un inductor de esta enzima, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados y las dosis de Nebivolol ajustadas de acuerdo a las concentraciones plasmáticas detectadas. Estudios in vitro han demostrado que concentraciones terapéuticamente relevantes de ambos enantiomeros de Nebivolol no inhibien citocromo P450.

Las siguientes drogas se ha visto que interactúan al administrarse concomitantemente:

• Fluoxetina: incrementa niveles plasmáticos de Nebivolol.
• Antagonistas H-2 de histamina (ranitidina, cimetidina) incrementan niveles plasmáticos de nebivolol.
• Sildenafil: disminuye niveles plasmáticos de Sildenafil, y aumenta riesgo de hipotensión.

Las siguientes drogas han demostrado no interactuar con Nebivolol cuando se administran concomitantemente.
• Digoxina
• Warfarina
• Diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida)
• Ramipril
• Losartan
• Carbón activado
• Acetaminofeno
• Aspirina
• Atorvastatina

• Esomeprazol
• Ibuprofeno
• Levotiroxina
• Metformina
• Simvastatin
• Tocoferol

Sobredosificación:

Los signos y síntomas más comunes asociados con sobredosis de Nebivolol son bradicardia e hipotensión. Otros eventos adversos reportados con sobredosis de Nebivolol incluyen falla cardíaca, mareos, hipoglicemia, fatiga y vómitos. Así como broncoespasmo y bloqueo cardíaco. Debido a la extensa unión a proteínas que presenta Nebivolol, la diálisis no mejora la depuración de Nebivolol. Cuando se presenta sobredosis con este fármaco, se deben tomar las medidas de soporte generales, así como las específicas enfocadas a revertir los síntomas presentes.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30 °C
Mantener lejos del alcance de los niños.
Mantener en su envase original.
No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRUVAL

Otros fármacos para la constipación



Bibliografia:

1. Ficha técnica producto RESOLOR (prucaloprida). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), [en línea], http://www.aemps.gob.es/.

Descripcion:

PRUVAL contiene Prucaloprida, una dihidrobezofurancarboxamida con actividades procinéticas gastrointestinales.

Composición:

Cada comprimido recubierto de PRUVAL 1 mg contiene:
Prucaloprida (como succinato) 1 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de PRUVAL 2 mg contiene:
Prucaloprida (como succinato) 2 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

PRUVAL 1 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos
PRUVAL 2 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

FARMACOLOGÍA
Prucaloprida es una dihidrobezofurancarboxamida con actividades procinéticas gastrointestinales.

Estudios in vitro, han detectado afinidad por otros receptores, pero a concentraciones de al menos 150 veces superiores a las concentraciones efectivas por el receptor 5-HT4. Estudios en ratas a dosis superiores de 5 mg/kg (igual o superior a 30–70 veces la exposición clínica), se indujo hiperprolactinemia debido a la acción antagonista a nivel del receptor D2.

En perros, la prucaloprida altera los patrones de motilidad del colon a través de la estimulación del receptor de serotonina 5-HT4: estimula la motilidad colónica proximal, potencia la motilidad gastroduodenal y acelera el vaciado gástrico lento. Además, la Prucaloprida induce grandes contracciones peristálticas. Estos son equivalentes a los movimientos de masa colónica en seres humanos, y proporcionan la fuerza propulsora principal para la defecación. En perros, los efectos observados en el tracto digestivo son sensibles al bloqueo de antagonistas selectivos del receptor 5-HT4, colocando de manifiesto que los efectos observados se ejercen por

medio de la acción selectiva sobre los receptores 5-HT4.

Estos efectos farmacodinámicos de la prucaloprida se han confirmado en seres humanos con estreñimiento crónico mediante manometría en un estudio abierto, aleatorizado, cruzado, con enmascaramiento para los evaluadores que investiga el efecto de 2 mg de prucaloprida y un laxante osmótico sobre la motilidad del colon según la determinación del número de contracciones colónicas propagadas de alta amplitud (HAPC, por sus siglas en inglés, conocidas también como contracciones migratorias gigantes). En comparación con un tratamiento para el estreñimiento que funciona a través de la acción osmótica, la estimulación procinética con prucaloprida aumentó la motilidad del colon según la determinación del número de HAPC durante las primeras 12 horas después de tomar el producto en fase de investigación. No se ha investigado el beneficio ni la importancia clínica de este mecanismo de acción en comparación con otros laxantes.

MECANISMO DE ACCIÓN:
Los efectos procinéticos de Prucaloprida se pueden explicar por su acción agonista selectiva de alta afinidad por el receptor de serotonina (5-HT4).

PERFIL FARMACOCINÉTICO:
Absorción: Prucaloprida se absorbe rápidamente; después de una dosis única oral de 2 mg, la Cmáx se alcanza a las 2-3 horas. La biodisponibilidad oral absoluta es >90%. La ingesta concomitante de alimentos no afecta la biodisponibilidad oral de Prucaloprida.

Distribución: Se distribuye ampliamente, con un volumen de distribución (Vdss) de 567 litros una vez alcanzado el estado estacionario. La unión a proteínas plasmáticas es de un 30% aproximadamente.

Metabolismo: El metabolismo no es la principal vía de eliminación de la Prucaloprida. El metabolismo in vitro del hígado humano es muy lento y solo se encuentran pequeñas cantidades de metabolitos. En un estudio realizado en hombres, con dosis orales de Prucaloprida radiomarcada, se recuperaron mínimas cantidades de ocho metabolitos en orina y heces. El metabolito cuantitativamente más importante en las excreciones, el R107504, daba cuenta del 3,2% y 3,1% de la dosis en orina y heces, respectivamente. Otros metabolitos identificados y cuantificados en la orina y las heces fueron el R084536 (formado por N-desalquilación) que daba cuenta del 3% de la dosis y productos de hidroxilación (3% de la dosis) y N-oxidación (2% de la dosis). El principio activo inalterado supuso un 92-94% de la radiactividad total en plasma. El R107504, R084536 y R104065 (formados por O-desmetilación) se identificaron como metabolitos plasmáticos menores.

Excreción: Una gran proporción del principio activo es excretado de forma inalterada (el 60-65% de la dosis administrada en orina y aproximadamente el 5% en heces). La excreción renal inalterada de Prucaloprida se debe tanto a la filtración pasiva, como la secreción activa.

El clearance plasmático promedio de Prucaloprida es de 317 ml/min. Su vida media terminal es de aproximadamente un día. El estado estacionario se alcanza a los 3-4 días. Con el tratamiento diario de 2 mg de Prucaloprida, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario fluctúan entre 2,5 ng/ml y 7 ng/ml. La proporción de acumulación después de la dosificación de una vez al día varió de 1,9 a 2,3.

La farmacocinética de prucaloprida es proporcional a la dosis dentro y fuera del rango terapéutico (hasta 20 mg). Prucaloprida administrada una vez al día muestra una cinética tiempo-independiente durante el tratamiento prolongado.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

- Farmacocinética poblacional: Un análisis de farmacocinético poblacional mostró que el clearance total aparente de Prucaloprida se correlaciona con el clearance de creatinina, sin ser afectado por la edad, peso corporal, sexo o raza.

- Pacientes de edad avanzada: Tras la administración de una dosis única diaria de 1 mg, las concentraciones plasmáticas máximas y el AUC de Prucaloprida en sujetos de edad avanzada fueron un 26% y un 28% más elevadas que en los adultos jóvenes. Este efecto puede ser atribuido a una menor función renal en las personas de edad avanzada.

- Deterioro de la función hepática: La eliminación no renal contribuye aproximadamente al 35% de la eliminación total. En un pequeño estudio de farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, la

Cmáx y el AUC de Prucaloprida fueron de un 10-20% mayor en comparación con los sujetos sanos.

-Deterioro de la función renal: En comparación con los sujetos que presentan una función renal normal, las concentraciones plasmáticas de Prucaloprida después de una dosis única de 2 mg fueron en promedio de un 25% y 51% más elevadas en los sujetos con insuficiencia renal leve (ClCR 50-79 ml/min) y moderada (ClCR 25-49 ml/min) respectivamente. En sujetos con insuficiencia renal avanzada (ClCR ≤ 24 ml/min), las concentraciones plasmáticas fueron 2,3 veces superiores a las concentraciones en los sujetos sanos.

Indicaciones:

PRUVAL está indicado para el tratamiento sintomático de la constipación crónica en adultos, para quienes los laxantes no han proporcionado el alivio adecuado.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Adultos: 2 mg una vez al día, con o sin alimentos, a cualquier hora del día. Si después de 4 semanas el tratamiento no es eficaz, se deberá volver a examinar a la paciente y considerar el beneficio de continuar con el tratamiento. La eficacia en periodos superiores a tres meses no ha sido demostrada. En caso de tratamiento prolongado, se deberá reevaluar el beneficio del tratamiento a intervalos regulares.

Poblaciones especiales:
- Pacientes de edad avanzada (>65 años): Comenzar con 1 mg una vez al día, si es necesario aumentar la dosis a 2 mg una vez al día.
- Pacientes pediátricos: No debe utilizarse PRUVAL en niños ni adolescentes menores de 18 años hasta que existan más estudios disponibles.
- Pacientes con insuficiencia renal: La dosis para pacientes con insuficiencia renal avanzada (GFR < 30 ml/min/1,73 m2) es 1 mg una vez al día. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.
- Pacientes con insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) comenzar con 1 mg una vez al día, para mejorar la eficacia aumentar a 2 mg, si es necesario y si se tolera bien la dosis de 1 mg. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Contraindicaciones:

PRUVAL está contraindicado en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a prucaloprida o alguno de los componentes incluidos en la fórmula.
- Insuficiencia renal que requiera diálisis.
- Perforación u obstrucción intestinal debida a un trastorno estructural o funcional de la pared intestinal, íleo obstructivo, trastornos inflamatorios graves del tracto intestinal, como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y megarrecto/megacolon tóxico.

Carcinogenesis:

Estudios pre-clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, en base a los estudios convencionales de farmacología en seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Reacciones Adversas:

En los ensayos clínicos controlados se han comunicado las siguientes reacciones adversas a las dosis recomendadas. Las frecuencias corresponden a:
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 desconocida: 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 frecuencias se han calculado en base al análisis integrado de 17 estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo.

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: Apetito disminuido.
- Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: cefalea. Frecuentes: mareo. Poco frecuentes: temblor.
- Trastornos cardiacos: Poco frecuentes: palpitaciones.
- Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: náuseas, diarrea, dolor abdominal. Frecuentes: vómitos, dispepsia, flatulencia, ruidos gastrointestinales anormales. Poco frecuentes: Hemorragia rectal.
- Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes: polaquiuria.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: fatiga. Poco frecuentes: fiebre, malestar general.

Después del primer día de tratamiento, las reacciones adversas más frecuentes con PRUVAL ocurrieron con una frecuencia similar a la observada con el placebo (diferencia inferior al 1% de incidencia entre la Prucaloprida y el placebo) a excepción de las náuseas y la diarrea que ocurrieron con mayor frecuencia durante el tratamiento con PRUVAL aunque menos intensas (diferencias en las incidencias entre Prucaloprida y el placebo del 1,3% para las náuseas y el 3,4% para la diarrea, respectivamente).

Se notificaron palpitaciones en el 0,7% de los pacientes con placebo, en el 0,9% de los pacientes que recibieron 1 mg de prucaloprida, en el 0,9% en los pacientes que recibieron 2 mg de prucaloprida y en el 1,9% de los pacientes que recibieron 4 mgde prucaloprida. La mayoría de los pacientes continuó tomando prucaloprida. Al igual que ocurre con cualquier nuevo síntoma, los pacientes deberán informar al médico si ocurren palpitaciones.

Precauciones y Advertencias:

Los comprimidos de Pruval contienen lactosa en su formulación. Precaución en pacientes que son intolerantes a galactosa, deficiencia de lactosa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, quienes no deben tomar este medicamento.

La excreción renal es la principal vía de eliminación de Prucaloprida. Se recomienda una dosis de 1 mg en los sujetos con insuficiencia renal avanzada.
Se debe tener precaución al prescribir PRUVAL a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) ya que los datos disponibles son limitados.
Ensayos clínicos controlados en pacientes con enfermedad concomitante grave o clínicamente inestable (por ejemplo, enfermedad cardiovascular o pulmonar, trastornos neurológicos o psiquiátricos, cáncer o SIDA y otros trastornos endocrinos) no se ha establecido la seguridad y eficacia de PRUVAL. Se debe tener precaución al prescribir PRUVAL a las pacientes con estas condiciones. Particularmente, cuando se utilice en pacientes con antecedentes de arritmias o enfermedad isquémica cardiovascular.

En caso de diarrea grave, podría disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales, se recomienda como precaución la utilización de un método anticonceptivo adicional.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: PRUVAL puede ejercer una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que en los estudios clínicos se ha observado mareos y fatiga, especialmente durante el primer día de tratamiento.

Uso Pediátrico: No debe utilizarse PRUVAL en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: La experiencia con Prucaloprida durante el embarazo es limitada. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Prucaloprida.

Lactancia: La Prucaloprida se excreta en la leche materna. Sin embargo, no se anticipan efectos en el lactante a dosis terapéuticas de Prucaloprida. Al no disponer de datos en humanos, no se recomienda el uso de Prucaloprida durante la lactancia.

Interacciones:

La Prucaloprida presenta bajo potencial de interacción farmacocinética. Se excreta principalmente de forma inalterada en la orina (aproximadamente el 60% de la dosis) y el metabolismo in vitro es muy lento.
La Prucaloprida no inhibió las actividades específicas del CYP450 en los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos a las concentraciones terapéuticamente relevantes.
Aunque la Prucaloprida puede comportarse como un sustrato débil de la P-glicoproteína (P-gp), no es un inhibidor de la P-gp a concentraciones clínicamente relevantes.

- Eritromicina: Administración concomitante con Prucaloprida aumentó en un 30% las concentraciones plasmáticas de eritromicina. Eritromicina no afectó la farmacocinética de Prucaloprida.
- Warfarina, digoxina, paroxetina, alcohol y anticonceptivos orales: No hubo efectos clínicamente relevantes en sus farmacocinéticas.
- Ketoconazol (200 mg 2 veces al día): Potente inhibidor de CYP3A4 y de P-gp, aumentó la exposición sistémica de Prucaloprida en aproximadamente un 40%. Este efecto es demasiado pequeño para ser clínicamente relevante.
- Inhibidores potentes de la P-gp tales como verapamilo, ciclosporina A y quinidina: Efectos de similar magnitud a ketoconazol.
-Probenecid, cimetidina y paroxetina: La administración a dosis terapéuticas de estos no afectó la farmacocinética de la Prucaloprida.

Sobredosificación:

La sobredosis puede producir síntomas derivados de una exageración de los efectos farmacodinámicos conocidos de Prucaloprida, que incluyen cefalea, náuseas y diarrea.
No se dispone de tratamiento específico para la sobredosis con PRUVAL. En caso de sobredosis, administrar tratamiento sintomático y medidas de apoyo, según sea necesario.
La extensa pérdida de líquidos ocasionada por la diarrea o vómitos podría requerir la corrección de anomalías electrolíticas.

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.

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

Descripcion:

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 glucurónido de la 4-hidroxiduloxetina y el conjugado sulfato de la 5-hidroxi 6-metoxiduloxetina. Basándose en estudios in vitro, se considera que los metabolitos circulantes de duloxetina son farmacológicamente inactivos. No se ha investigado específicamente la farmacocinética de duloxetina en pacientes con un metabolismo lento en relación con el CYP2D6. Hay un reducido número de datos que sugieren que los niveles plasmáticos de duloxetina son más altos en estos pacientes.

Eliminación: La vida media de eliminación de la duloxetina después de una dosis oral oscila entre 8 a 17 horas (media de 12 horas). Después de una dosis intravenosa el aclaramiento plasmático de duloxetina varía de 22 l/hora a 46 l/hora (media de 36 l/hora). Después de una dosis oral el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina oscila entre 33 y 261 l/hora (media de 101 l/hora).

Poblaciones especiales:
Sexo: Se han identificado diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres (el aclaramiento plasmático aparente es aproximadamente un 50% menor en mujeres). Basándose en la superposición del rango de aclaramiento, las diferencias farmacocinéticas debidas al sexo no justifican la recomendación de utilizar una dosis menor para mujeres.

Edad: Se han identificado diferencias farmacocinéticas entre mujeres jóvenes y de edad avanzada (≥ 65 años de edad) (el AUC es aproximadamente un 25% mayor y la vida media es aproximadamente un 25% más prolongada en los pacientes de edad avanzada), aunque la magnitud de estos cambios no es suficiente para justificar ajustes en la dosis. Como recomendación general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal: Los pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ERFT) sometidos a diálisis tuvieron valores de 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 mas baja inicial y un aumento gradual de la dosis deben ser consideradas en pacientes con insuficiencia renal.

Fibromialgia:
La dosis recomendada es de 60 mg administrados una vez al día. El tratamiento debe comenzar con 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar a 60 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden responder a la dosis inicial. No hay evidencia de que dosis superiores a 60 mg/día otorguen un beneficio adicional, incluso en pacientes que responden a una dosis de 60 mg, y dosis más alta se asocian con una mayor tasa de reacciones adversas.

Dolor crónico musculoesquelético:
La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. La dosis se puede iniciar con 30 mg durante una semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar a 60 mg una vez al día. No hay evidencia de que dosis más elevada otorgue un beneficio adicional, incluso en pacientes que no responden a una dosis de 60 mg, y dosis más altas se asocian con una mayor tasa de reacciones adversas.

Tratamiento de 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 esta contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada, ya que esta situación podría exponer a los pacientes en un riesgo potencial de crisis hipertensiva.

Carcinogenesis:

Datos preclínicos sobre seguridad:
La duloxetina no mostró genotoxicidad en una batería estándar de pruebas y tampoco tuvo efectos carcinogénicos en ratas. En el estudio carcinogénico en ratas se observaron células multinucleadas en el hígado sin otros cambios histopatológicos. Se desconocen el mecanismo subyacente y la relevancia clínica. Los ratones hembra que recibieron duloxetina durante 2 años presentaron una mayor incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares únicamente a la dosis más alta (144 mg/kg/día), pero se consideraron secundarios a la inducción de enzimas microsomales hepáticas. Se desconoce la relevancia que estos resultados obtenidos en ratones pueda tener en los humanos. Ratas hembra que estaban recibiendo duloxetina (45 mg/kg/día) antes y durante el apareamiento y en la primera etapa de la gestación presentaron un descenso en el consumo de comida y en el peso corporal de las madres, interrupción del ciclo estral, disminución en el índice de nacidos vivos, disminución de la supervivencia de la progenie y retraso del crecimiento de la progenie a niveles de exposición sistémica que se estimó que eran, como mucho, la exposición clínica máxima (AUC). En un estudio de embriotoxicidad en el conejo, se observó una mayor incidencia de malformaciones cardiovasculares y esqueléticas a niveles de exposición sistémica por debajo de la exposición clínica máxima (AUC). En otro estudio en el que se analizó una sal de duloxetina diferente a dosis más altas no se observaron malformaciones. En estudios de toxicidad pre y postnatal en rata, la duloxetina tuvo efectos adversos sobre el comportamiento en las crías a niveles de exposición sistémica por debajo de la exposición clínica máxima (AUC).

Estudios en ratas jóvenes mostraron efectos transitorios en el neurocomportamiento, así como un descenso significativo de peso e ingesta de alimentos, inducción de enzimas hepáticas, vacuolización hepatocelular a 45 mg/kg/día. El perfil de toxicidad general de duloxetina en ratas jóvenes fue parecido al de ratas adultas. Se estableció que 20 mg/kg/día era el nivel de exposición sin efectos adversos.

Reacciones Adversas:

a. Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con Duloxetina fueron náuseas, cefalea, sequedad de boca, somnolencia y mareos. No obstante, la mayoría de las reacciones adversas frecuentes fueron de leves a moderadas, normalmente comenzaron al inicio del tratamiento, y la mayoría tendieron a remitir con la continuación del tratamiento.

b. Resumen tabulado de reacciones adversas:
La tabla 1 muestra las reacciones adversas comunicadas por notificaciones espontaneas y durante los ensayos clínicos controlados con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas:
Estimación de las frecuencias: muy frecuentes (≥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).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones				
		Laringitis		
Trastornos del sistema inmunológico				
			Reacción anafiláctica; Trastorno de hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos				
			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
	Disminución del apetito	Hiperglucemia (notificada especialmente en pacientes diabéticos)	Deshidratación; Hiponatremia SIADH(6)	
Trastornos psiquiátricos				
	Insomnio;Agitación; Disminución de libido; Ansiedad; Orgasmos anormales; Sueños anormales	Ideación suicida (5,7); Trastornos del sueño; Bruxismo; Desorientación; Apatía	Comportamiento suicida (5,7); Manía, Alucinaciones Agresividad e ira (4)	
Trastorno del sistema nervioso				
Cefalea Somnolencia	Mareos; Letargo; Temblores; Parestesia	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)	
Trastornos oculares				
	Visión borrosa	Midriasis; Trastornos visuales	Glaucoma	
Trastornos del oído y del laberinto				
	Acúfenos (1)	Vértigo; Dolor de oído		
Trastornos cardíacos				
	Palpitaciones	Taquicardia; Arritmia supraventricular, principalmente fibrilación auricular		
Trastornos vasculares				
	Aumento de la tensión arterial (3); Rubor	Síncope (2); Hipertensión (3,7) Hipotensión ortostática (2); Sensación de frío periférico	Crisis hipertensiva (3,6)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
	Bostezos	Espasmos laríngeos; Epitaxis	Enfermedad pulmonar intersticial (10); Neumonía eoisinofilica (6)	
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas; Sequedad de boca	Estreñimiento; Diarrea; Dolor	Hemorragia gastrointestinal (7);	Estomatitis; Hematoquecia;	

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
	abdominal; Vómitos; Dispepsia; Flatulencia	Gastroenteritis; Eructos; Gastritis; Disfagia	Halitosis; Colitis microscópica (9)	
Trastornos hepatobiliares				
		Hepatitis (3); Aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina) Daño hepático agudo.	Fallo hepático (6); Ictericia (6)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Aumento de la sudoración; Erupción	Sudores nocturnos; Urticaria; Dermatitis de contacto; Sudores fríos; Reacciones de fotosensibilidad; Aumento de la tendencia a que se produzcan hematomas	Síndrome de Stevens-Johnson (6); Edema angioneurotico (6)	Vasculitis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Dolor musculoesquelético; Espasmo muscular	Tensión muscular; Fasciculaciones musculares	Trismo	
Trastornos renales y urinarios				
	Disuria; Polaquiuria	Retención urinaria; Dificultad para; comenzar a orinar; Nicturia; Poliuria; Disminución del flujo urinario	Olor anormal de la orina	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
	Disfunción eréctil; Trastorno de la eyaculación; Eyaculación retardada	Hemorragia ginecológica; Trastornos menstruales; Disfunción sexual; Dolor testicular	Síntomas menopáusicos; Galactorrea; Hiperprolactinemia Hemorragia posparto (6)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Caídas (8); Fatiga	Dolor torácico (7); Sensación anómala; Sensación de frío; Sed; Escalofríos; Malestar; Sensación de calor; Trastorno de la marcha.		
Exploraciones complementarias				
	Pérdida de peso	Aumento de peso; Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre Hiperpotasemia	Aumento del colesterol plasmático	

(1) Los casos de convulsiones y casos de acúfenos se notificaron también después de la interrupción del tratamiento.
(2)Los casos de hipotensión ortostática y síncope se notificaron particularmente al comienzo del tratamiento.
(3) Ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”
(4)Los casos de agresividad e ira se han notificado principalmente al principio del tratamiento o después de la interrupción del mismo.
(5) Los casos de ideación y comportamientos suicidas se notificaron durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo
(6) Frecuencia estimada de reacciones adversas notificadas durante el seguimiento de la comercialización; no se han observado en ensayos clínicos controlados con placebo.
(7) Sin diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo.
(8) Las caídas fueron más comunes en pacientes de edad avanzada (≥65 años).
(9) Frecuencia estimada en base a todos los datos de los ensayos clínicos.
(10) Frecuencia estimada basada en ensayos clínicos controlados con placebo.

c. Descripción de determinadas reacciones adversas:
La interrupción del tratamiento con duloxetina (particularmente cuando se lleva a cabo de forma brusca) con frecuencia conduce a la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia o sensación de descarga eléctrica, especialmente en la cabeza), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), fatiga, somnolencia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, mialgia, irritabilidad, diarrea, hiperhidrosis y vértigo.

Generalmente, para los ISRS e IRSN estos acontecimientos son de leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Se recomienda por lo tanto que cuando ya no sea necesario continuar el tratamiento con duloxetina, se realice una reducción gradual de la dosis.
En la fase aguda (12 semanas) de tres ensayos clínicos con duloxetina en pacientes con dolor neuropático diabético, se observaron pequeños incrementos, pero estadísticamente significativos, de los niveles de glucemia en ayunas en los pacientes tratados con duloxetina. Los valores de HbA1c permanecieron estables tanto en el grupo tratado con duloxetina como en el grupo tratado con placebo.

En la fase de extensión de estos ensayos, de una duración de 52 semanas, se observó un aumento de HbA1c tanto en el grupo tratado con duloxetina como en el de terapia habitual, pero el incremento medio fue de un 0,3% mayor en el grupo tratado con duloxetina. Se observó también un pequeño incremento de la glucemia en ayunas y del colesterol total en el grupo de pacientes tratados con duloxetina mientras que estos parámetros analíticos mostraron una ligera disminución en el grupo de terapia habitual.

El intervalo QT corregido en función de la frecuencia 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 diagnostico 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 cardiacos conocidos, se recomienda un seguimiento clínico de la presión arterial adecuado, especialmente durante el primer mes del tratamiento. Se debe utilizar duloxetina con precaución en aquellos pacientes cuya patología de base pueda verse comprometida por un aumento de la frecuencia cardíaca o de la tensión arterial. También se debe tener precaución cuando se utilice duloxetina con otros medicamentos que puedan perjudicar su metabolismo. Para aquellos pacientes que experimenten un aumento sostenido de la tensión arterial durante el tratamiento con duloxetina debe considerarse bien la reducción de la dosis o bien la suspensión gradual del tratamiento. En aquellos pacientes con hipertensión no controlada, no debe iniciarse el tratamiento con duloxetina.

Insuficiencia renal:
En pacientes con insuficiencia renal grave en hemodiálisis (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) las concentraciones plasmáticas de duloxetina se encuentran incrementadas.

Síndrome serotoninérgico:
Como ocurre con otros agentes serotoninérgicos, con el tratamiento con duloxetina puede producirse un síndrome serotoninérgico, situación potencialmente mortal, particularmente con el uso concomitante de otros agentes serotoninérgicos (incluyendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos o triptanos), con agentes que afectan al metabolismo de la serotonina como IMAOs, o con antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisión serotoninérgicos.
Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (p.ej. agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad del Sistema Nervioso Autónomo (p.ej. taquicardia, tensión arterial lábil, fiebre), anomalías neuromusculares (p.ej. hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p.ej. náusea, vómitos, diarrea).

Si está clínicamente justificado el uso de duloxetina en combinación con otros agentes serotoninérgicos que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisión serotoninérgico y/o dopaminérgico, se aconseja una observación cuidadosa del paciente, sobre todo durante el inicio del tratamiento y en los aumentos de dosis.

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum):
Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante el uso en combinación de Realta con preparaciones fitoterápicas que contengan la hierba de San Juan (Hypericum perforatum).

Suicidio:
Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno de Ansiedad Generalizada: La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con suicidio). El riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Ya que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un seguimiento cercano del paciente hasta que se produzca dicha mejoría. La práctica clínica general indica que el riesgo de suicidio podría incrementarse en las primeras fases de la recuperación.
Otras enfermedades psiquiátricas para las cuales se prescribe Realta, pueden también estar asociadas con un

riesgo incrementado de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, las mismas precauciones mencionadas para los pacientes con trastorno depresivo mayor deben ser tomadas en pacientes con otros trastornos psiquiátricos.
Se conoce que los pacientes con historia de acontecimientos relacionados con suicidio o aquellos que presenten un grado significativo de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de ideas o comportamiento suicidas y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en enfermedades psiquiátricas mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida con los antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años.
Se han notificado casos de ideas y comportamientos suicidas durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo.
Durante el tratamiento con el medicamento, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis, se debe hacer un cuidadoso seguimiento a los pacientes y en particular, a aquellos de alto riesgo.
Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de hacer un seguimiento de cualquier empeoramiento clínico, aparición de ideas o comportamientos suicidas y cambios inusuales del comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Dolor Neuropático Periférico Diabético: Al igual que con otros medicamentos de acción farmacológica similar (antidepresivos), se han notificado casos aislados de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo. Consultar el texto del apartado anterior en relación con los factores de riesgo para los sucesos relacionados con el suicidio en depresión. Los médicos deben alentar a sus pacientes a que les comuniquen cualquier pensamiento o sentimiento de angustia en cualquier momento.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años:
Realta no debe emplearse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos en general, se han observado con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo. No obstante, si basándose en la necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, se deberá monitorizar cuidadosamente la aparición de síntomas suicidas.
Además, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

Hemorragia:
Se han notificado casos de anormalidades hemorrágicas, como equimosis, púrpura y hemorragia gastrointestinal con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y con los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), incluyendo duloxetina. Duloxetina puede aumentar el riesgo de hemorragia posparto. Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y/o medicamentos que se sabe que afectan la función plaquetaria (p. ej: los AINE o ácido acetilsalicílico (AAS)) y en pacientes con diátesis hemorrágica conocida.

Hiponatremia:
Se ha notificado hiponatremia en pacientes en tratamiento con duloxetina, incluidos casos con sodio sérico inferior a 110 mmol/l. La hiponatremia puede deberse a un síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). La mayoría de los casos de hiponatremia fueron notificados en pacientes de edad avanzada, especialmente cuando se asociaban con una historia reciente o con una condición que predisponía a una alteración en el balance de fluidos. Se debe tener precaución en pacientes con riesgo elevado de hiponatremia, como pacientes de edad avanzada, con cirrosis o pacientes que presenten deshidratación o que estén en tratamiento con diuréticos.

Interrupción del tratamiento:
Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma brusca. En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento bruscamente tuvieron lugar en aproximadamente un 45% de los pacientes tratados con Duloxetina y un 23% de los pacientes del grupo de placebo. El riesgo de aparición de los síntomas de retirada con los ISRS y los IRSN puede depender de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento y del patrón de reducción de la dosis.
Generalmente estos síntomas son de naturaleza leve a moderada, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en cuanto a intensidad. Los síntomas de retirada suelen aparecer en los primeros días tras la suspensión del tratamiento, aunque muy rara vez ha habido notificaciones de estos síntomas en pacientes que

inintencionadamente olvidaron tomar una dosis. Generalmente estos síntomas son autolimitados y suelen desaparecer en dos semanas, si bien en algunos pacientes pueden tener una duración más prolongada (2-3 meses o más). Se aconseja por lo tanto que la dosis de duloxetina se disminuya gradualmente a lo largo de un período de como mínimo dos semanas cuando se suspenda el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Pacientes de edad avanzada:
Se dispone de datos limitados del uso de Duloxetina 120 mg en pacientes de edad avanzada con episodio depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada. Por ello, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada con la dosis máxima.

Acatisia/inquietud psicomotora:
El uso de duloxetina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y por la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad de permanecer sentado o estar quieto. Esto es más probable que se produzca en las primeras semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollan esta sintomatología, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Medicamentos que contienen duloxetina:
Duloxetina se utiliza bajo diferentes nombres comerciales en varias indicaciones (tratamiento del dolor neuropático diabético, trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada e incontinencia urinaria de esfuerzo). Se debe evitar el uso de más de uno de estos productos de forma conjunta.

Hepatitis/elevación de las enzimas hepáticas:
Se han notificado casos de daño hepático con duloxetina, incluyendo un aumento grave de las enzimas hepáticas (>10 veces por encima del límite normal), hepatitis e ictericia (ver sección 4.8). La mayoría de ellos ocurrieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de daño hepático fue predominantemente hepatocelular. Duloxetina debe emplearse con precaución en pacientes tratados con otros medicamentos que se asocien con daño hepático.

Disfunción sexual:
Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Sacarosa:
Realta contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasaisomaltasa,
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 cardiacas, 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 AUC0-t. Por ello, no se debe administrar Realta en combinación con inhibidores potentes del CYP1A2 como la fluvoxamina.

Medicamentos que actúan en el sistema nervioso central (SNC): No se ha evaluado sistemáticamente el riesgo de usar duloxetina en combinación con otros medicamentos que actúan a nivel del SNC, a excepción de los mencionados en esta sección. Por lo tanto, se aconseja precaución cuando se use Realta en combinación con otros medicamentos o sustancias de acción central, incluyendo alcohol y medicamentos sedantes (p.ej. benzodiazepinas, morfinomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos sedantes).

Agentes serotoninérgicos: En raras ocasiones, se ha notificado síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento concomitante de ISRS/IRSN con agentes serotoninérgicos. Se recomienda precaución si se utiliza Realta conjuntamente con agentes serotoninérgicos como ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos como

clomipramina o amitriptilina, IMAOs como moclobemida o linezolid, hierba de San Juan (Hypericum perforatum) o triptanos, tramadol, petidina y triptófano.

Efecto de la duloxetina en otros medicamentos:
Medicamentos metabolizados por el CYP1A2: La farmacocinética de la teofilina, sustrato del CYP1A2, no se vio significativamente afectada por la administración conjunta de duloxetina (60 mg dos veces al día).

Medicamentos metabolizados por el CYP2D6: Duloxetina es un inhibidor moderado del CYP2D6. Cuando se administró duloxetina a una dosis de 60 mg dos veces al día con una dosis única de desipramina, un sustrato del CYP2D6, el área bajo la curva (AUC) de desipramina aumentó tres veces.
La administración conjunta de duloxetina (40 mg dos veces al día) aumenta el área bajo la curva (AUC) en el estado de equilibrio de tolterodina (2 mg dos veces al día) en un 71% pero no afecta la farmacocinética de su metabolito activo 5-hidroxilo y no se recomienda un ajuste de dosis.
Se recomienda precaución si se administra Realta con medicamentos metabolizados predominantemente por el CYP2D6 (risperidona, antidepresivos tricíclicos (ADTs) como nortriptilina, amitriptilina e imipramina) particularmente si tienen un estrecho índice terapéutico (como flecainida, propafenona y metoprolol).

Anticonceptivos orales y otros esteroides: Los resultados de los estudios in vitro demuestran que la duloxetina no induce la actividad catalítica del CYP3A. No se han realizado estudios específicos de interacciones in vivo.

Anticoagulantes y agentes antiplaquetarios: Se debe tener precaución cuando se combine duloxetina con anticoagulantes orales o agentes antiplaquetarios debido a un riesgo potencial incrementado de sangrado que se atribuye a una interacción farmacodinámica. Se han notificado, además, incrementos en los valores de INR cuando se administra conjuntamente duloxetina a pacientes tratados con warfarina. Sin embargo, la administración concomitante de duloxetina con warfarina en voluntarios sanos, bajo condiciones de estado de equilibrio como parte de un estudio de farmacología clínica, no resultó en un cambio clínicamente significativo del INR con respecto al valor basal, ni en la farmacocinética de la R- o S-warfarina.

Efectos de otros medicamentos sobre la duloxetina:
Antiácidos y antagonistas H2: La administración conjunta de duloxetina con antiácidos que contengan aluminio y magnesio, o con famotidina no tuvo efecto significativo sobre la velocidad y magnitud de la absorción de la duloxetina tras la administración de una dosis oral de 40 mg.
Inductores del CYP1A2: Los análisis farmacocinéticos en la población han mostrado que los fumadores tienen concentraciones plasmáticas de duloxetina casi un 50% más bajas que los no fumadores.

Sobredosificación:

Se han notificado casos de sobredosis de duloxetina con dosis de 5.400 mg, sola o en combinación con otros medicamentos. Se han notificado algunos casos de sobredosis mortales con duloxetina, principalmente en combinación con otros medicamentos, pero también con duloxetina sola a una dosis de aproximadamente 1.000 mg. Los signos y síntomas de sobredosificación (con duloxetina sola o en combinación con otros medicamentos) incluyeron somnolencia, coma, síndrome serotoninérgico, convulsiones, vómitos y taquicardia.

No se conoce un antídoto específico para duloxetina, pero si aparece el síndrome serotoninérgico, debe considerarse un tratamiento específico (como con ciproheptadina y/o control de la temperatura). Se debe establecer una vía respiratoria. Se recomienda el control de los signos cardíacos y vitales, junto con apropiadas medidas de apoyo y sintomáticas. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza poco después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. El carbón activado puede ser útil para limitar la absorción. La duloxetina tiene un gran volumen de distribución, por lo que es poco probable que la diuresis forzada, la hemoperfusión y la exanguinoperfusión sean beneficiosas.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicado en el envase

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otras personas.

RINOVAL

Corticoide nasal



Descripcion:

RINOVAL contiene mometasona, un antialérgico corticoide nasal.

Composición:

Cada dosis contiene:
Mometasona Furoato (como monohidrato) 50 mcg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco con 120 dosis

Propiedades Farmacológicas:

RINOVAL es mometasona furoato, un eficaz corticosteroide sintético con propiedades anti-inflamatorias y una menor incidencia de efectos adversos que otros corticosteroides.

Los corticosteroides actúan sobre múltiples tipos de células (mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos) y mediadores (histamina, eicosanoides, leucotrienos y citoquinas) que participan en la inflamación.

Los corticoides inhiben la respuesta inflamatoria mecánica, química o inmunológica. Aunque su mecanismo de acción sobre la mucosa nasal es desconocido, los corticosteroides inhiben el edema, la deposición de fibrina, la dilatación capilar y la migración de los leucocitos y fagocitos en la respuesta inflamatoria aguda.

Los efectos de mometasona, en la mucosa nasal, después de 12 meses de tratamiento fueron examinados en 46 pacientes con rinitis alérgica. No había evidencia de atrofia y hubo una marcada reducción de la eosinofilia intraepitelial y la infiltración de células inflamatorias.

MECANISMO DE ACCIÓN

Aunque no se conoce el mecanismo de acción exacto de mometasona, se sabe que los corticoides tienen múltiples acciones, como son la actividad anti-inflamatoria, las propiedades inmunosupresoras, y las acciones antiproliferativas.

Los efectos antiinflamatorios de mometasona son resultado de la disminución en la sintesis, la liberación y la actividad de los mediadores de la inflamación (cininas, histamina, enzimas liposomales, prostaglandinas, leucotrienos) permitiendo la reducción de las manifestaciones iniciales del proceso inflamatorio.

Los corticosteroides inhiben la marginación y la posterior migración celular a la zona de la lesión, los corticosteroides también son capaces de invertir la dilatación y el aumento de permeabilidad de los vasos sanguíneos, dando como resultado un menor acceso de las células a los sitios de lesión. Esta acción vasoconstrictora disminuye la extravasación, la hinchazón y el malestar.

Las propiedades inmunosupresoras de mometasona disminuyen la respuesta de las reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada. Tras la administración de mometasona se pueden observar disminuciones de histamina, de los niveles de proteína catiónica, de los neutrófilos, proteínas de adhesión celular epitelial y eosinófilos.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
Mometasona furoato administrado en forma de spray nasal es virtualmente indetectable en el plasma.

Distribución:
La unión a proteínas plasmáticas in vitro de mometasona es del 98% a 99% cuando las concentraciones se encuentran en el rango de 5 a 500 ng / mL.

Metabolismo:
Después de la administración nasal, la droga que se ingiere y se absorbe se metaboliza extensamente a varios metabolitos.

Excreción:
Luego de una administración intravenosa, el tiempo de vida media de mometasona es de 5,8 horas. Algo de la dosis absorbida es excretada como metabolitos, mayormente vía biliar, y en forma escasa por la orina.

Poblaciones especiales:
La farmacocinética de mometasona no ha sido adecuadamente estudiada en pacientes que sufren daño renal, hepático, y tampoco en ancianos.

Indicaciones:

- Tratamiento de los síntomas de la rinitis estacional y perenne en adultos y pacientes pediátricos a partir de los 2 años.
- Profilaxis de los síntomas nasales de la rinitis alérgica en adultos y niños mayores de 12 años de edad 2 a 4 semanas antes del comienzo de la exposición al alergeno.
- Indicado en adultos y mayores de 12 años como tratamiento adicional a los antibióticos para los episodios de sinusitis aguda.
- Tratamiento de Pólipos nasales en pacientes desde los 18 años de edad

Posología y Administración:

Uso Nasal
Dosis: Según prescripción médica
Dosis Usual:

Alergia estacional o rinitis perenne
Adultos (incluídos pacientes geriátricos) y niños mayores de 12 años
La dosis usual recomendada es 2 pulverizaciones (50 mcg de Rinoval por cada aplicación) en cada fosa nasal una vez al día de preferencia por la mañana (dosis total diaria de 200 mcg). Cuando los síntomas han sido controlados, la reducción de la dosis a 1 aplicación en cada fosa nasal, 1 vez por día, (dosis total de 100 mcg), puede ser eficaz para el mantenimiento.

Si los síntomas no pueden controlarse de modo adecuado, la dosis puede aumentarse al máximo de la dosis diaria de 4 pulverizaciones en cada fosa nasal una vez al día (dosis total 400 mcg). Después de controlar los síntomas se recomienda reducir la dosis.

Para la profilaxis de los síntomas nasales de la rinitis con Rinoval spray nasal 50 mcg se recomienda 200 mcg/día 2 a 4 semanas antes de la exposición al alérgeno.

Niños de 2 a los 11 años de edad
La dosis recomendada es de 1 pulverización en cada fosa nasal, 1 vez por día (dosis total de 100 mcg/día). La utilización de este medicamento por parte de un niño debe ser vigilada por un adulto.

Poliposis Nasal
Adultos (incluídos pacientes geriátricos) y adolescentes de 18 años de edad y mayores
La dosis usual recomendada para el tratamiento de la poliposis es de 2 pulverizaciones (50 mcg de Rinoval por cada aplicación) en cada fosa nasal 2 veces por día (dosis total diaria de 400 mcg). Una dosis de 2 pulverizaciones en cada fosa nasal 1 vez por día (dosis diaria total de 200 mcg), es efectiva en algunos pacientes.

Tratamiento adicional en episodios agudos de sinusitis
Adultos (incluídos pacientes geriátricos) y adolescentes de 12 años de edad y mayores
La dosis usual recomedada es de 2 pulverizaciones (50 mcg de Rinoval por cada aplicación) en cada fosa nasal, 2 veces al día (dosis total de 400 mcg).

Si los síntomas no pueden controlarse de modo adecuado, la dosis puede aumentarse a 4 pulverizaciones en cada fosa nasal 2 veces al día (dosis total 800 mcg).

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a mometasona o a cualquier otro componente de la fórmula.

Carcinogenesis:

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, mometasona no demostró aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores con dosis de hasta 67 mcg / kg (aproximadamente 1 y 2 veces la máxima dosis intranasal diaria recomendada en los adultos y niños, respectivamente). En un estudio de carcinogenicidad de 19 meses en ratones CD-1, mometasona no demostró aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores con dosis de hasta 160 mcg / kg (aproximadamente 2 veces la máxima dosis intranasal diaria recomendada).

Mometasona aumento el numero de aberraciones cromosómicas en un estudio in vitro en células de ovario de hámster chino, pero no aumentó el número de aberraciones cromosómicas en el ensayo, in vitro de células de pulmón de hámster chino. Mometasona no fue mutagénico en el test de Ames o en el ensayo de linfoma de ratón. No fue clastogénico en el ensayo in vivo de micronúcleos en ratón; en el ensayo de aberraciones cromosómicas de médula ósea en ratas y en el ensayo de aberraciones cromosómicas en células germinales masculinas de ratón. Mometasona no indujo la síntesis no programada de ADN in vivo en hepatocitos de ratas.

En los estudios de reproducción, la administración de mometasona no produjo alteraciones de la fertilidad a dosis subcutáneas de hasta 15 mcg / kg (menos que la máxima dosis intranasal diaria recomendada en adultos).

Reacciones Adversas:

Sólo el 3% de los pacientes en estudio discontinuaron el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5%) son cefalea, infección viral, faringitis, epistaxis, tos, dismenorrea, infección del tracto respiratorio superior, dolor musculoesquelético y sinusitis.

Otros efectos adversos que ocurren en el 2% al 5% de los pacientes tratados con mometasona y son más frecuentes que en el grupo placebo, incluyen: artralgia, asma, bronquitis, dolor del pecho, conjuntivitis, diarrea, dispepsia, otalgia, síntomas de gripe, mialgia, náuseas, y rinitis.

Reacciones adversas que se produjeron en el 2% al 5% de los pacientes pediátricos de 3 a 11 años tratados con mometasona y con una mayor frecuencia que en el grupo placebo son: diarrea, irritación nasal, otitis media y

sibilancias.

Raros casos de úlcera nasal y candidiasis nasal y oral fueron reportados en pacientes tratados con mometasona spray nasal, principalmente en pacientes tratados por más de 4 semanas.

Experiencia Post-Comercialización
Después de su comercialización, se han reportado casos de ardor e irritación nasal, anafilaxia, angioedema, y casos raros de perforación del tabique nasal han sido reportados. Alteraciones del gusto y del olfato se han comunicado en muy raras ocasiones.

Precauciones y Advertencias:

El reemplazo de un corticoide sistémico por un corticoide tópico puede ser acompañado por signos de insuficiencia adrenal y algunos pacientes pueden experimentar síntomas de privación; como por ejemplo, dolor muscular y/o articular, cansancio, y depresión. Se recomienda tener especial atención con aquellos pacientes que han sido tratados por largos períodos con corticoides sistémicos y se les cambia de tratamiento a corticoides tópicos, en estos pacientes se recomienda el monitoreo cuidadoso de la función adrenal, particularmente en pacientes que tienen asma u otras condiciones clínicas donde el rápido descenso del corticoide sistémico puede causar una exagerada exacerbación de los síntomas de dichas afecciones.

Si la dosis recomendada de corticoides intranasales es excedida o si los individuos son particularmente sensibles o predispuestos en virtud de un reciente tratamiento con esteroides sistémicos, estos pueden presentar síntomas de hiperadrenocorticismo, incluyendo casos, muy raros, de irregularidades menstruales, lesiones acneiformes y manifestaciones del Síndrome de Cushing. Si tales cambios ocurren, los corticosteroides tópicos deben ser discontinuados lentamente.

Las personas que se encuentran en tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmune son más susceptibles a infecciones que los individuos sanos. Por ejemplo la varicela y el sarampión tienen un curso más serio o fatal en niños no inmunes o en adultos en tratamiento con corticosteroides. Se debe tener precaución en aquellos pacientes en tratamiento con corticoides y que se han expuesto a estas enfermedades.

Los corticosteroides administrados intranasalmente pueden causar una reducción en la velocidad de crecimiento cuando se administra a pacientes pediátricos. La administración de mometasona por vía intranasal, puede causar el desarrollo de infecciones localizadas en la nariz y la faringe por *Candida albicans,* estas infecciones sólo se han producido en raras ocasiones. Si se desarrolla una infección en la nariz y/o la faringe, el uso de mometasona debe ser interrumpido y se debe instaurar el tratamiento adecuado para la infección.

Los corticosteroides nasales deben ser utilizados con precaución, sobre todo, en pacientes con infección tuberculosa activa o inactiva de las vías respiratorias, en infecciones fúngicas, bacterianas y virales no tratadas, o si el paciente presenta herpes simplex ocular.

En raras ocasiones, reacciones de hipersensibilidad inmediata pueden ocurrir tras la administración intranasal de mometasona. Muy raros casos de sibilancias han sido reportados tras la administración de mometasona intranasal.

Casos raros de perforación del tabique nasal y aumento de la presión intraocular se han reportado tras la aplicación intranasal de corticosteroides en aerosol. Como con cualquier tratamiento tópico a largo plazo en la cavidad nasal, los pacientes que usan mometasona durante varios meses deben ser examinados periódicamente, para poder identificar posibles cambios en la mucosa nasal.

Debido al efecto inhibitorio de los corticosteroides sobre la cicatrización de heridas, los pacientes que han experimentado recientemente úlceras del tabique nasal, cirugía nasal o trauma nasal no deben usar un corticosteroide nasal hasta su curación.

Glaucoma y la posible formación de cataratas fueron evaluadas en pacientes tratados con mometasona intranasal en comparación a placebo. Ninguno de los pacientes tratados con mometasona evidencio una elevación significativa de la presión intraocular y ninguno evidenció un aumento en la formación de cataratas. Sin embargo, los corticosteroides inhalados y administrados intranasalmente se han asociado con el desarrollo de

glaucoma y/o cataratas. Por lo tanto, se recomiendo un monitoreo cercano en los pacientes que presenten cambios en la visión y/o tengan antecedentes de glaucoma y/o cataratas.

Información para pacientes:
Los pacientes deben utilizar mometasona a intervalos regulares, ya que su efectividad depende del uso regular.

El máximo beneficio se alcanza generalmente dentro de 1 a 2 semanas después del inicio de la administración. Los pacientes deben tomar este medicamento como se les indica y no debe aumentar la dosis prescrita en un intento de aumentar su eficacia. Los pacientes deben contactar con su médico si los síntomas no mejoran, o si la afección empeora. Para asegurar el uso apropiado de este medicamento, así como para alcanzar el máximo beneficio, los pacientes deben leer y seguir las instrucciones adjuntas para paciente. La administración a los niños pequeños debe ser asistida por un adulto.

Los pacientes deben ser advertidos de no usar el spray nasal en los ojos o directamente sobre el tabique nasal.

Las personas que están con dosis inmunosupresoras de corticosteroides deben ser advertidos de evitar la exposición a la varicela o al sarampión, y si llegan a estar expuestos, deben buscar consejo médico.

Embarazo y Lactancia:

No hay estudios adecuados y bien controlados durante el embarazo, por lo tanto, al igual que otros corticosteroides, mometasona spray nasal debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial sobre el feto. Hipoadrenalismo puede ocurrir en los recién nacidos de las mujeres que recibieron corticosteroides durante el embarazo. Por lo tanto, los infantes deben ser cuidadosamente monitorizados.

No se conoce si mometasona es excretado por la leche humana. Como otros corticosteroides son excretados por la leche humana se debe tener precaución durante la lactancia.

Interacciones:

No se han identificado interacciones específicas producto de la administración de mometasona por vía intranasal.

Sobredosificación:

No hay datos disponibles de los efectos de una sobredosis con mometasona spray nasal. Debido a la baja biodisponibilidad sistémica, y a la ausencia de manifestaciones sistémicas graves relacionados con la administración del medicamento en los ensayos clínicos, es improbable la necesidad de algún otro tratamiento aparte de la observación del paciente tras la sobredosis de mometasona.

La administración intranasal de 1600 mcg (8 veces la dosis recomendada de mometasona furoato spray nasal 50 mcg), diariamente por 29 días a voluntarios sanos, fue bien tolerado sin presentarse incremento de los efectos adversos. Una dosis única de 4000 mcg fue estudiado en voluntarios sanos y no se reportaron efectos adversos. Lo mismo sucedió con una dosis de 8.000 mcg. Sobredosis crónica de corticosteroides puede resultar en signos y síntomas de hiperadrenocorticismo (ver precauciones).

Almacenaje:

Mantener fuera del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el envase.(a no más de 25°C)
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

RIVOXA 10 mg

Anticoagulante



Bibliografia:

1. Folleto producto RIVAROXABAN comprimidos recubiertos, publicado por la EMA con fecha febrero de 2021.

Descripcion:

Rivoxa contiene rivaroxaban, un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos.

Composición:

Cada comprimido recubierto de Rivoxa contiene:
Rivaroxabán 10 mg
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Rivoxa 10 mg: Envase con 10 comprimidos recubiertos

Bioequivalente: este producto ha demostrado su equivalencia terapéutica.

Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa.

Mecanismo de acción:
Rivaroxaban es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Rivaroxaban no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

Efectos farmacodinámicos:
En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa dosis-dependiente. Rivaroxaban modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se emplea Neoplastin para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el INR sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.
En un estudio de farmacología clínica en la reversión de la acción farmacodinámica de rivaroxaban en adultos sanos (n = 22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de CCP, un CCP de 3 factores (factores II, IX y X) y un CCP de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El CCP de 3 factores redujo los

valores medios del TP (Neoplastina) en aproximadamente 1,0 segundos a los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3,5 segundos observadas con el CCP de 4 factores. En cambio, el CCP de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el CCP de 4 factores.
El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxaban. No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con rivaroxaban en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de rivaroxaban mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa .

Propiedades farmacocinéticas:
Absorción:
Rivaroxaban se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (Cmax) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido.
La absorción oral de rivaroxaban es casi completa y su biodisponibilidad oral es elevada (80% al 100%) en el caso de la dosis del comprimido de 2,5 mg y de 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno o alimentación. La ingesta de alimentos con rivaroxaban (a la dosis de 2,5 mg o de 10 mg) no afecta al AUC ni a la Cmax. Los comprimidos de 2,5 mg y de 10 mg de rivaroxaban pueden tomarse con o sin alimentos.
Rivaroxaban presenta una farmacocinética lineal hasta, aproximadamente, 15 mg administrados una vez al día. A dosis más altas, rivaroxaban muestra una absorción disminuida, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción dosis-dependiente. Este efecto es más marcado en ayunas que después de la ingesta de alimentos.
La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxaban es moderada; con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30 y el 40%, excepto el día de la intervención quirúrgica y el siguiente día, cuando la variabilidad de la exposición es alta (70%).
La absorción de rivaroxaban depende del sitio donde se libera en el tracto gastrointestinal. Se ha notificado una disminución del 29% y del 56% en el AUC y la Cmax, en comparación con el comprimido, cuando rivaroxaban en forma de granulado se liberó en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando rivaroxaban se libera en el intestino delgado distal o en el colon ascendente. Por lo tanto, debe evitarse la administración de rivaroxaban de forma distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de la absorción y la correspondiente exposición a rivaroxaban.

Distribución:
La unión a las proteínas plasmáticas humanas es alta, del 92% al 95% aproximadamente, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, con un Vss de 50 litros, aproximadamente.

Biotransformación y eliminación:
De la dosis administrada de rivaroxaban, se metaboliza aproximadamente 2/3; después, la mitad se elimina por la vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada se excreta directamente como principio activo no modificado en la orina, principalmente mediante secreción renal activa.
Rivaroxaban se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. Según investigaciones in vitro, rivaroxaban es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).
Rivaroxaban en forma inalterada es el compuesto más abundante en el plasma humano, sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, rivaroxaban puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración por vía oral, la eliminación se ve limitada por la tasa de absorción. En personas jóvenes, la eliminación de rivaroxaban del plasma se produce con una semivida de eliminación de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada, con una semivida de eliminación de 11 a 13 horas.

Poblaciones especiales:
Sexo: No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas entre pacientes hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente 1,5 veces superiores, principalmente debido a la disminución (aparente) del aclaramiento renal y total. No es

necesario un ajuste de la dosis.

Peso corporal: Los valores extremos en el peso corporal (< 50 kg ó > 120 kg) tuvieron poco efecto en las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban (menos del 25%). No es necesario un ajuste de la dosis.

Origen étnico: No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afroamericanos, de origen latinoamericano, japonés o chino, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas.

Insuficiencia hepática: Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de rivaroxaban (aumento medio del AUC de 1,2 veces), lo que fue casi comparable al grupo control de voluntarios sanos. En los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media de rivaroxaban estuvo aumentada significativamente en 2,3 veces, en comparación con voluntarios sanos. El AUC parcial aumentó 2,6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la eliminación renal de rivaroxaban, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.
La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2,6 en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP se incrementó en un factor de 2,1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles a rivaroxaban, lo que produjo una relación farmacocinética / farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP.
Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluyendo pacientes cirróticos clasificados como Child Pugh B y C.

Insuficiencia renal: Se observó un aumento de la exposición de rivaroxaban, correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban (AUC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente.
Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en factores de 1,5, 1,9 y 2,0 respectivamente, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó en factores de 1,3, 2,2 y 2,4, respectivamente. No hay datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.
Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxaban sea dializable.
No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. Rivaroxaban debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min.

Población pediátrica: No se ha determinado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes hasta los 18 años.
Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos del medicamento referente no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con una dosis única, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad juvenil.
Los efectos observados en los estudios con dosis repetidas se debieron principalmente a la actividad farmacodinámica incrementada de rivaroxaban. En ratas se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG e IgA, a niveles de exposición clínicamente relevantes.
No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas macho o hembra. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológica de rivaroxaban (p.ej., complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida después de la implantación, retraso o adelanto de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio pre y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres.

Indicaciones:

Indicaciones terapéuticas:
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores.
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

Posología y Administración:

Prevención del TEV en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:
La dosis recomendada es de 10 mg de rivaroxaban, tomado una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya establecido la hemostasia.
La duración del tratamiento depende del riesgo individual del paciente de presentar tromboembolismo venoso, que es determinado por el tipo de cirugía ortopédica.
• En los pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera, se recomienda una duración de tratamiento de 5 semanas.
• En los pacientes sometidos a cirugía mayor de rodilla, se recomienda una duración de tratamiento de 2 semanas.
Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar Rivaroxaban inmediatamente y seguir al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP:
La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.
Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.
Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Se debe considerar la administración de una dosis de Rivaroxaban 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto, por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Rivaroxaban 10 mg una vez al día.
La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

	Periodo	Programa de dosificación	Dosis total diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Día 1-21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Rivaroxaban para garantizar una toma de 30 mg de Rivaroxaban al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.
Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Rivaroxaban, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Rivaroxaban:
Al cambiar el tratamiento con AVK a Rivaroxaban, los valores de INR (International Normalised Ratio) del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de Rivaroxaban. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxaban, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con Rivaroxaban a antagonistas de la vitamina K (AVK):
Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de Rivaroxaban a AVK. Deberá garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que Rivaroxaban puede contribuir a un aumento del INR.
En los pacientes que cambien de Rivaroxaban a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2,0. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con Rivaroxaban y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Rivaroxaban y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con Rivaroxaban, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Rivaroxaban comprimidos recubiertos:
Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Rivaroxaban de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa) Rivaroxaban deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con Rivaroxaban comprimidos recubiertos a anticoagulante parenteral:
La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Rivaroxaban.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:
Los escasos datos clínicos sobre los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban están aumentadas significativamente. Por lo tanto, Rivaroxaban debe usarse con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.
- Para la prevención del TEV en los pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min).
- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min).
En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas. Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, se deberá considerar una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico
Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

Insuficiencia hepática:
Rivaroxaban está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Pacientes de edad avanzada:
No es necesario ningún ajuste de dosis.

Peso corporal:
No es necesario ningún ajuste de dosis.

Sexo:
No es necesario ningún ajuste de dosis.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxaban en niños menores de 18 años.

Forma de administración:
Rivaroxaban se administra por vía oral.
Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Rivaroxaban puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral.
El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica una vez se haya confirmado la colocación correcta de la sonda. El comprimido triturado se administrará diluido con una pequeña cantidad de agua a través de la sonda gástrica, procediendo seguidamente a un lavado adicional de la sonda con agua.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Hemorragia activa, clínicamente significativa.
Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de hemorragia mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.
Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.
Embarazo y lactancia.

Reacciones Adversas:

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Rivaroxaban, según la clasificación de órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias, se resumen a continuación:

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 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) , no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: frecuentes: Anemia (incl. Respectivos parámetros de laboratorio), poco frecuentes: TrombocitosisA (incl. recuento de plaquetas elevado), trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico: poco frecuentes: Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico, muy raras: Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico.
Trastornos del sistema nervioso: frecuentes: Mareo, cefalea, poco frecuentes: Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope.
Trastornos oculares: frecuentes: Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival).
Trastornos cardiacos: poco frecuentes: Taquicardia.
Trastornos vasculares: frecuentes: Hipotensión, hematoma.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: frecuentes: Epistaxis, hemoptisis.
Trastornos gastrointestinales: frecuentes: Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimientoA, diarrea, vómitosA
Trastornos hepatobiliares: frecuentes: Transaminasas elevadas, poco frecuentes: Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentadaA, GGT elevadaA, raras: Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: frecuentes: Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea, poco recuentes: Urticaria, muy raras: Síndrome de

Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: frecuentes: Dolor en las extremidadesA , poco frecuentes: Hematrosis, raras: Hemorragia muscular, no conocida: Síndrome compartimental secundario a una hemorragia.
Trastornos renales y urinarios: frecuentes: Hemorragia del tracto urogenital (incl. Hematuria y menorragiaB), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre), raras: Pseudoaneurisma vascularC , no conocida: Insuficiencia renal/insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: frecuentes: FiebreA, edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia), poco frecuentes: Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general), raras: Edema localizadoA
Exploraciones complementarias: poco frecuentes: , LDH elevadaA, Lipasa elevadaA, Amilasa elevadaA.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: frecuentes: Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), confusión, secreción de la heridaA, raras: Pseudoaneurisma vascularC

A: observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla
B: observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años.
C: observado como poco frecuente en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:
Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Rivaroxaban puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas. En ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia. El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho.
Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de los mecanismos disponibles.

Precauciones y Advertencias:

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, siguiendo la práctica habitual de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia:
Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Rivaroxaban deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Rivaroxaban debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En ensayos clínicos se han observado con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.
Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia después del inicio del tratamiento. En los pacientes que reciben Rivaroxaban para la prevención de la TEV después de la cirugía electiva de reemplazo de la cadera o la rodilla, esto puede hacerse mediante exámenes físicos periódicos de los pacientes, una observación estrecha del drenaje de las heridas y determinaciones periódicas de hemoglobina.
Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.
Aunque durante el tratamiento con rivaroxaban no se necesita una monitorización rutinaria de los parámetros de la coagulación, la determinación de los niveles de rivaroxaban mediante el ensayo anti-Factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxaban pueda ayudar en la toma de decisiones desde el punto de vista clínico, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de urgencia.

Insuficiencia renal:
En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban podrían estar aumentadas significativamente (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Rivaroxaban debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.
En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) que reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban, Rivaroxaban se debe utilizar con precaución.

Interacción con otros medicamentos:
No se recomienda el uso de Rivaroxaban en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp; y pueden, por lo tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban hasta un grado clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces) que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia.
Debe tenerse cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS) e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Para los pacientes con riesgo de sufrir una enfermedad gastrointestinal ulcerosa, deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado.

Otros factores de riesgo hemorrágico:
Al igual que otros agentes antitrombóticos, rivaroxaban no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:
• trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos
• hipertensión arterial grave no controlada
• otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)
• retinopatía vascular
• bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Pacientes con prótesis valvulares:
Rivaroxaban no debe utilizarse para tromboprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcatéter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en pacientes con prótesis valvulares cardiacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Rivaroxaban proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Rivaroxaban en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico:
No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Cirugía de fractura de cadera:
No se ha estudiado rivaroxaban en estudios clínicos intervencionales en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar
Rivaroxaban no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar:
Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la tromboprofilaxis.
Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxaban y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxaban. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxaban es bajo.
Para retirar un catéter epidural deben haber transcurrido al menos 18 horas desde la última administración de rivaroxaban. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de rivaroxaban.
Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxaban se deberá retrasar 24 horas.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas:
Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Rivaroxaban 10 mg por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico.
Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.
Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Rivaroxaban después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

Pacientes de edad avanzada:
La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Reacciones dermatológicas:
Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxaban. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxaban a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Información acerca de los excipientes:
Rivaroxaban contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Rivaroxaban puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han descrito reacciones adversas como síncope (frecuencia: poco frecuente) y mareos (frecuencia; frecuente). Los pacientes que sufran estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que rivaroxaban atraviesa la barrera placentaria, Rivaroxaban está contraindicado durante el embarazo.
Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxaban.

Lactancia:
No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en mujeres en período de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxaban se excreta en la leche materna. Por lo tanto, Rivaroxaban está contraindicado durante la lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o bien interrumpir/suspender el tratamiento.

Fertilidad:
No se han realizado estudios específicos con rivaroxaban para evaluar los efectos sobre la fertilidad en humanos. En un estudio sobre la fertilidad en ratas macho y hembra no se observó ningún efecto.

Interacciones:

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp:
La administración concomitante de rivaroxaban con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxaban, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la Cmax media de rivaroxaban, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxaban en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp.
Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxaban, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban en menor grado. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,4 veces de la Cmax. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal)
La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la AUC y la Cmax medias de rivaroxaban. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.
En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxaban y de 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de rivaroxaban y 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.
El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,3 veces de la Cmáx media. La interacción con

fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal).
Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxaban.

Anticoagulantes:
Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxaban (dosis única de 10 mg) se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxaban.
Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria:
No se ha observado una prolongación del tiempo de sangrado clínicamente relevante después de la administración concomitante de rivaroxaban (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.
No se ha observado ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.
El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no muestra ninguna interacción farmacocinética con rivaroxaban (15 mg); sin embargo, se ha observado un aumento del tiempo de sangrado en subgrupos de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.
Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, porque estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia.

INSRS e IRSN:
Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Warfarina:
Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxaban (20 mg) o de rivaroxaban (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.
Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxaban durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxaban.
Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxaban (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxaban afecta mínimamente a esta prueba en este punto.
No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4:
La administración concomitante de rivaroxaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxaban, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxaban con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (Hypericum perforatum)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxaban. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes:
No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxaban no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

No se observó ninguna interacción clínicamente relevante con la toma de alimentos.

Parámetros de laboratorio:
Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxaban.

Sobredosificación:

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la escasa absorción a dosis supraterapéuticas de 50 mg de rivaroxaban o superiores, se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media.
Se puede considerar el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxaban.

Tratamiento de la hemorragia:
En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con rivaroxaban, se deberá retrasar la siguiente administración de rivaroxaban o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivaroxaban tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas. Las medidas terapéuticas deben individualizarse según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo en caso de epistaxis intensa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas.
Si la hemorragia no se puede controlar con las medidas anteriores, deberían plantearse tanto la administración de un agente de reversión inhibidor del factor Xa especifico, que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxaban, como la administración de un agente de reversión procoagulante específico, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP), el concentrado de complejo de protrombina activado (CCPA) o el factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos medicamentos en pacientes que reciben rivaroxaban. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación.
No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de rivaroxaban. La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes tratados con rivaroxaban. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en pacientes tratados con rivaroxaban. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxaban sea dialízable.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otras personas

RIVOXA 15 mg y 20 mg

Anticoagulante



Bibliografia:

1. Folleto producto Rivaroxabán comprimidos recubiertos, publicado por la EMA con fecha febrero de 2021.

Descripcion:

Rivoxa contiene rivaroxaban, un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos.

Composición:

Cada comprimido recubierto de Rivoxa contiene:
Rivaroxabán 15 ó 20 mg
Excipientes: c.s.

Presentaciones:

Presentaciones:
Rivoxa 15 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos
Rivoxa 20 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Bioequivalente: este producto ha demostrado su equivalencia terapéutica.

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción
Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Rivaroxabán no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

Efectos farmacodinámicos
En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa dosis-dependiente. Rivaroxabán modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se emplea Neoplastin® para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el INR sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

En pacientes que recibieron rivaroxabán para el tratamiento de la TVP y EP, y para la prevención de sus recurrencias, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin®) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo) variaron de 17 a 32 seg. en el caso de rivaroxabán 15 mg dos veces al día, y de 15 a 30 seg. en el caso de rivaroxabán 20 mg una vez al día. En el momento de la concentración valle (8 - 16 h después de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 para la dosis de 15 mg dos veces al día variaron de 14 a 24 seg. y para la dosis de 20 mg una vez al día (18 - 30 h después de la toma del comprimido) variaron de 13 a 20 seg.
En pacientes con fibrilación auricular no valvular que recibieron rivaroxabán para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, en el momento del efecto máximo (1 a 4 h después de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin®) variaron de 14 a 40 seg. en los pacientes tratados con 20 mg una vez al día, y de 10 a 50 seg. en los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día. En el momento de la concentración valle (16 - 36 h de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 para los pacientes tratados con la dosis de 20 mg una vez al día variaron de 12 a 26 seg. y para los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con la dosis de 15 mg una vez al día variaron de 12 a 26 seg.

En un estudio de farmacología clínica en la reversión de la acción farmacodinámica de rivaroxabán en adultos sanos (n=22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de CCP, un CCP de 3 factores (factores II, IX y X) y un CCP de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El CCP de 3 factores redujo los valores medios del TP (Neoplastin®) en aproximadamente 1,0 segundos a los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3,5 segundos observadas con el CCP de 4 factores. En cambio, el CCP de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el CCP de 4 factores.
El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con Rivoxa® en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de rivaroxabán mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción:
Rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (Cmáx) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido.
La absorción oral de rivaroxabán es casi completa y su biodisponibilidad oral es elevada (80% al 100%) en el caso de la dosis del comprimido de 2,5 mg y de 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno o alimentación. La ingesta de alimentos con rivaroxabán (a la dosis de 2,5 mg y de 10 mg) no afecta al AUC ni a la Cmáx.
Debido a la disminución de la absorción, se determinó una biodisponibilidad del 66% con el comprimido de 20 mg en condiciones de ayuno. Cuando los comprimidos de rivaroxabán 20 mg se tomaron junto con alimentos, se observaron aumentos del AUC media del 39% en comparación con la toma de comprimidos en condiciones de ayuno, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral elevada. Rivoxa® 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.
Rivaroxabán presenta una farmacocinética lineal hasta aproximadamente 15 mg administrados una vez al día en ayunas. En condiciones de alimentación reciente, rivaroxabán en comprimidos de 10 mg, 15 mg y 20 mg demostró proporcionalidad con la dosis. A dosis más altas, rivaroxabán muestra una disolución limitada, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción al aumentar la dosis.
La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxabán es moderada; con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30% y el 40%.
La absorción de rivaroxabán depende del sitio donde se libera en el tracto gastrointestinal.
Se ha notificado una disminución del 29% y del 56% en el AUC y la Cmáx, en comparación con el comprimido, cuando rivaroxabán en forma de granulado se liberó en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando rivaroxabán se libera en el intestino delgado distal o en el colon ascendente. Por lo tanto, debe evitarse la administración de rivaroxabán de forma distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de la absorción y la correspondiente exposición a rivaroxabán.

Distribución:
La unión a las proteínas plasmáticas humanas es alta, del 92% al 95% aproximadamente, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, con un Vss de 50 litros, aproximadamente.

Biotransformación y eliminación:
De la dosis administrada de rivaroxabán, se metaboliza aproximadamente 2/3; después, la mitad se elimina por la vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada se excreta directamente como principio activo no modificado en la orina, principalmente mediante secreción renal activa. Rivaroxabán se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. Según investigaciones in vitro, rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).
Rivaroxabán en forma inalterada es el compuesto más abundante en el plasma humano, sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, rivaroxabán puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración por vía oral, la eliminación se ve limitada por la tasa de absorción. En personas jóvenes, la eliminación de rivaroxabán del plasma se produce con una semivida de eliminación de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada, con una semivida de eliminación de 11 a 13 horas.

Poblaciones especiales
Sexo: No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas entre pacientes hombres y mujeres.
Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente 1,5 veces superiores, principalmente debido a la disminución (aparente) del aclaramiento renal y total. No es necesario un ajuste de la dosis.
Peso corporal: Los valores extremos en el peso corporal (< 50 kg ó > 120 kg) tuvieron poco efecto en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (menos del 25%). No es necesario un ajuste de la dosis.
Origen étnico: No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afroamericanos, de origen latinoamericano, japonés o chino, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas.

Insuficiencia hepática: Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de rivaroxabán (aumento medio del AUC de 1,2 veces), lo que fue casi comparable al grupo control de voluntarios sanos. En los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media de rivaroxabán estuvo aumentada significativamente en 2,3 veces, en comparación con voluntarios sanos. El AUC parcial aumentó 2,6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la eliminación renal de rivaroxabán, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada.
No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.
La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2,6 en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP se incrementó en un factor de 2,1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles a rivaroxabán, lo que produjo una relación farmacocinética / farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP. Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluyendo pacientes cirróticos clasificados como Child Pugh B y C.

Insuficiencia renal: Se observó un aumento de la exposición de rivaroxabán, correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (AUC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente.
Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en factores de 1,5, 1,9 y 2,0 respectivamente, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó en factores de 1,3, 2,2 y 2,4, respectivamente. No hay datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.
Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán sea dializable.
No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.
Rivoxa® debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min.

Población pediátrica: No se ha determinado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes hasta los 18 años.

Datos preclínicos sobre seguridad: Los datos de los estudios preclínicos del medicamento referente no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con una dosis única, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad juvenil.
Los efectos observados en los estudios con dosis repetidas se debieron, principalmente, a la actividad farmacodinámica incrementada de rivaroxabán. En ratas se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG e IgA, a niveles de exposición clínicamente relevantes.
No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas macho o hembra. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológica de rivaroxabán (por ejemplo, complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida después de la implantación, retraso o adelanto de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio pre y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres.

Indicaciones:

Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, falla cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo o ataque isquémico transitorio.
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y EP en adultos.

Posología y Administración:

Prevención de accidentes cerebrovasculares en FA - Posología y método de administración: La dosis recomendada es de 20 mg de Rivoxa® una vez al día, que es también la dosis máxima recomendada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina (CrCl): <50-30 ml/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.
La terapia se debe continuar mientras que persistan los factores de riesgo para accidente cerebrovascular y embolismo sistémico.

Los comprimidos de Rivoxa® de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos. En pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, se pueden triturar los comprimidos de Rivoxa® y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración por vía oral. La administración de los comprimidos triturados de Rivoxa® de 15 a 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de Rivoxa® se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar Rivoxa®. El comprimido triturado se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados de Rivoxa® de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación enteral.

Poblaciones especiales:
Disfunción renal:
No se requiere ningún ajuste de la dosis si rivaroxabán se administra a pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl: ≤80-50 ml/min).
No se requiere ningún ajuste de la dosis si rivaroxabán se administra en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina (CrCl): ≤ 80-50 ml/min).
En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl: <50-30 ml/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.
Datos clínicos limitados de pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 15-29 ml/min) indican que las concentraciones de rivaroxabán en plasma están significativamente aumentadas. Por lo tanto, rivaroxabán se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda el uso en pacientes con depuración de creatinina <15 ml/min.

Disfunción hepática:
Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de hemorragia de importancia clínica. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas. Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C).

Población anciana: No se requiere ajuste de dosis.
Peso corporal: No se requiere ajuste de dosis.
Género: No se requiere ajuste de dosis.

Población pediátrica:
La seguridad y eficacia de rivaroxabán en niños de 0 a 18 años de edad no ha sido establecida. Sin datos disponibles. Por lo tanto, rivaroxabán no se recomienda para usar en menores de 18 años de edad.
Tratamiento y prevención de la TVP y de la EP recurrente: La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado, así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP. Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Se debe considerar la administración de una dosis de rivaroxabán 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto en comparación con el riesgo de sangrado.

	Periodo	**Programa de dosificación**	**Dosis total diaria**
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Día 1-21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:
Dosis olvidadas: Es esencial cumplir la pauta posológica indicada.
Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Rivoxa® para garantizar una toma de 30 mg de Rivoxa® al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.
Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Rivoxa® y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Información adicional sobre poblaciones especiales: Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes:
• Pacientes con insuficiencia renal.
• Pacientes con insuficiencia hepática.
Ver punto información adicional sobre poblaciones especiales anteriormente descrito.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Rivoxa®: En el caso de pacientes tratados para la prevención de accidentes cerebrovasculares y de la embolia sistémica, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con rivaroxabán cuando el valor del INR (International Normalised Ratio) sea ≤ 3,0. En el caso de pacientes tratados por TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con rivaroxabán cuando el valor del INR sea ≤ 2,5. Al cambiar el tratamiento con AVK a rivaroxabán, los valores de INR del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de rivaroxabán. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con Rivoxa® a antagonistas de la vitamina K (AVK): Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de rivaroxabán a AVK. Deberá garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que rivaroxabán puede contribuir a un aumento del INR.
En los pacientes que cambien de rivaroxabán a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2,0. Durante los dos primeros días del período de cambio se utilizará la dosis inicial

estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con rivaroxabán y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de rivaroxabán y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con rivaroxabán, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Rivoxa® comprimidos recubiertos: Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Rivoxa® de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (por ejemplo, heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (por ejemplo, heparina no fraccionada intravenosa) Rivoxa® deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con Rivoxa® comprimidos recubiertos a anticoagulante parenteral: La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Rivoxa®.

Cardioconversión: La administración de Rivoxa® puede ser iniciada o mantenida en pacientes que podrían requerir de una cardioconversión.
Para cardioconversión guiada por ecocardiograma transesofágica (TEE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con Rivoxa® debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioconversión para asegurar una anticoagulación adecuada.

Forma de administración: Rivoxa® se administra por vía oral.
Los comprimidos de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Rivoxa® puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado se debe administrar el alimento.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica una vez se haya confirmado la colocación correcta de la sonda. El comprimido triturado se administrará diluido con una pequeña cantidad de agua a través de la sonda gástrica, procediendo seguidamente a un lavado adicional de la sonda con agua. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado de Rivoxa® 15 mg o 20 mg, se debe administrar el alimento mediante sonda gástrica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hemorragia activa, clínicamente significativa. Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de hemorragia mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de várices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, por ejemplo heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etexilato, apixabán, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.
Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Reacciones Adversas:

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con rivaroxabán, se resumen según la clasificación de órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

• Trastornos de la sangre y del sistema linfático - Frecuentes: anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio); Poco frecuentes: trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado), trombocitopenia.
• Trastornos del sistema inmunológico - Poco frecuentes: reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico; Muy raras: reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico.
• Trastornos del sistema nervioso - Frecuentes: mareo, cefalea; Poco frecuentes: hemorragia cerebral e intracraneal, síncope.
• Trastornos oculares - Frecuentes: hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival).
• Trastornos cardíacos - Poco Frecuentes: taquicardia.
• Trastornos vasculares - Frecuentes: hipotensión, hematoma.
• Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos - Frecuentes: epistaxis, hemoptisis.
• Trastornos gastrointestinales - Frecuentes: sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento, diarrea, vómitos; Poco frecuentes: sequedad de boca.
• Trastornos hepatobiliares - Frecuentes: transaminasas elevadas; Poco frecuentes: insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, GGT elevada; Raras: ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular).
• Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo - Frecuentes: prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea; Poco frecuentes: urticaria; Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS.
• Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo - Frecuentes: dolor en las extremidades; Poco frecuentes: hematrosis; Raras: hemorragia muscular; No conocida: síndrome compartimental secundario a una hemorragia.
• Trastornos renales y urinarios - Frecuentes: hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre); No conocida: insuficiencia renal/insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión.
• Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración - Frecuentes: fiebre, edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia); Poco frecuentes: sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general); Raras: edema localizado.
• Exploraciones complementarias - Poco frecuentes: LDH elevada, lipasa elevada, amilasa elevada.
• Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos - Frecuentes: hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), confusión, secreción de la herida; Raras: pseudoaneurisma vascular.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de los mecanismos disponibles.

Precauciones y Advertencias:

Durante todo el período de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, siguiendo la práctica habitual de anticoagulación.
Riesgo de hemorragia: Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman rivaroxabán deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Rivoxa® debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.
En ensayos clínicos se han observado con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (por ejemplo epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia.
En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia después del inicio del tratamiento. En los pacientes que reciben rivaroxabán para la prevención de la TEV después de la cirugía electiva de reemplazo de la cadera o la rodilla, esto puede hacerse

mediante exámenes físicos periódicos de los pacientes, una observación estrecha del drenaje de las heridas y determinaciones periódicas de hemoglobina. Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.
Aunque durante el tratamiento con rivaroxabán no se necesita una monitorización rutinaria de los parámetros de la coagulación, la determinación de los niveles de rivaroxabán mediante el ensayo anti-Factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxabán pueda ayudar en la toma de decisiones desde el punto de vista clínico, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán podrían estar aumentadas significativamente (en promedio 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. Rivaroxabán debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y que reciben de forma concomitante otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

Interacción con otros medicamentos: No se recomienda el uso de Rivoxa® en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp; y pueden, por lo tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2,6 veces) que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia.
Debe tenerse cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS) e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Para los pacientes con riesgo de sufrir una enfermedad gastrointestinal ulcerosa, deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado.

Otros factores de riesgo hemorrágico:
Al igual que otros agentes antitrombóticos, Rivoxa® no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:
• Trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos.
• Hipertensión arterial grave no controlada.
• Otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico).
• Retinopatía vascular.
• Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Pacientes con prótesis valvulares: Rivoxa® no debe utilizarse para tromboprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcatéter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de rivaroxabán en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que rivaroxabán proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con rivaroxabán en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico: No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent: Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados. No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT).

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar: Rivoxa® no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombólisis o

embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en estas situaciones clínicas.
Anestesia espinal/epidural o punción lumbar: Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes.

Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la tromboprofilaxis.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxabán es bajo.

Para retirar un catéter epidural deben haber transcurrido al menos 18 horas desde la última administración de Rivoxa®. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de Rivoxa®. Si se produce una punción traumática, la administración de Rivoxa® se deberá retrasar 24 horas.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas: Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Rivoxa® por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Rivoxa® después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

Pacientes de edad avanzada: La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Reacciones dermatológicas: Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxabán. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxabán a la primera aparición de erupción cutánea grave (por ejemplo, extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.
Información acerca de los excipientes: Rivoxa® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Contraindicado en personas que tengan que conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Contraindicado si está pensando o en proyecto de embarazarse, embarazo y lactancia.

Interacciones:

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp: La administración concomitante de rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxabán, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la Cmáx media de rivaroxabán, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivoxa® en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp. Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en menor grado. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces de la Cmáx. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo (Pacientes con insuficiencia renal). La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la AUC y la Cmáx medias de rivaroxabán.

La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxabán y de 1,6 veces en la Cmáx, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de rivaroxabán y 1,6 veces en la Cmáx, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces de la Cmáx media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo (Pacientes con insuficiencia renal). Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxabán.

Anticoagulantes:
Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg) se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán.
Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria:
No se ha observado una prolongación del tiempo de sangrado clínicamente relevante después de la administración concomitante de rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno.
No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.
No se ha observado ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico. El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no muestra ninguna interacción farmacocinética con rivaroxabán (15 mg); sin embargo, se ha observado un aumento del tiempo de sangrado en subgrupos de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa. Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, porque estos medicamentos aumentan de por sí, el riesgo de hemorragia.

INSRS e IRSN: Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Warfarina: Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K a rivaroxabán (20 mg) o de rivaroxabán (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de

protrombina/INR (Neoplastin®) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos. Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán durante el período de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxabán.
Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el período de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxabán (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxabán afecta mínimamente a esta prueba en este punto.
No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4: La administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (Hypericum perforatum)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes: No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxabán no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

Parámetros de laboratorio: Los parámetros de la coagulación (por ejemplo, TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxabán.

Sobredosificación:

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la escasa absorción a dosis supraterapéuticas de 50 mg de rivaroxabán o superiores, se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media.
Se puede considerar el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por Rivoxa®.

Tratamiento de la hemorragia: En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con Rivoxa®, se deberá retrasar la siguiente administración de Rivoxa® o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivoxa® tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas. Las medidas terapéuticas deben individualizarse según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo en caso de epistaxis intensa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas.

Si la hemorragia no se puede controlar con las medidas anteriores, deberían plantearse tanto la administración de un agente de reversión inhibidor del factor Xa específico, que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxabán, como la administración de un agente de reversión procoagulante específico, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP), el concentrado de complejo de protrombina activado (CCPA) o el factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos medicamentos en pacientes que reciben rivaroxabán. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de rivaroxabán. La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes tratados con rivaroxabán.

No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en pacientes tratados con rivaroxabán. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán sea dializable.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otras personas

RUX

Hipolipemiante



Bibliografia:

1. Folleto producto ROSUVASTATINA CÁLCICA, publicado por la AEMPS con fecha Febrero de 2025. Lo pueden encontrar en el siguiente link: FT_80790.html.pdf

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: lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, colorante FD&C azul N°1, laca alumínica, behenato de glicerilo, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 8000, celulosa microcristalina PH102 c.s.

Cada comprimido recubierto 10 mg contiene:
Rosuvastatina (como sal cálcica) 10 mg Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio vegetal, behenato de glicerilo, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol, colorante FD&C azul N° 2, laca alumínica, colorante D&C amarillo N° 10, laca alumínica, polisorbato 80, celulosa microcristalina c.s.

Cada comprimido recubierto 20 mg contiene:
Rosuvastatina (como sal cálcica) 20 mg Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, behenato de glicerilo, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol, colorante FD&C azul N° 2, laca alumínica, colorante D&C amarillo N° 10, laca alumínica, polisorbato 80, celulosa microcristalina c.s.

Presentaciones:

RUX® Comprimidos Recubiertos 5 mg
Estuche impreso que contiene blisters con 30 comprimidos recubiertos.

RUX® Comprimidos Recubiertos 10 mg
Estuche impreso que contiene blisters con 20, 30 ó 60 comprimidos.

RUX® Comprimidos Recubiertos 20 mg
Estuche impreso que contiene blisters con 20, 30 ó 60 comprimidos.

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de los lípidos, monofármacos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, código ATC: C10A A07

Mecanismo de acción:
Rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar de acción de rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol.

Rosuvastatina aumenta el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo así el número total de partículas VLDL y LDL.

Efectos farmacodinámicos:
Rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-noHDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1 (ver Tabla 3). Rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

Tabla 3. Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb) (porcentaje medio de cambio ajustado por el valor basal)

Dosis	N	C-LDL	C-TOTAL	c-HDL	TG	C-noHDL	ApoB	ApoA1
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

El efecto terapéutico se obtiene 1 semana después del inicio del tratamiento y el 90% de la respuesta máxima se alcanza a las 2 semanas. La respuesta máxima se alcanza generalmente a las 4 semanas de tratamiento y se mantiene a partir de ese momento.

Eficacia clínica y seguridad:
Rosuvastatina es eficaz en pacientes adultos con hipercolesterolemia, con o sin hipertrigliceridemia, independientemente de la raza, sexo o edad, y en poblaciones especiales de pacientes tales como diabéticos o pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Los datos combinados de la fase III han mostrado que el tratamiento con rosuvastatina es eficaz en alcanzar los objetivos determinados por la guía de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS; 1998) en la mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia tipo IIa y IIb (valor inicial medio de C-LDL aproximadamente 4,8 mmol/l); aproximadamente un 80% de los pacientes tratados con 10 mg alcanzaron los niveles objetivo de la EAS de C-LDL (< 3 mmol/l).

En un amplio estudio, 435 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica recibieron desde 20 mg a 80 mg de rosuvastatina según un diseño de escalado de dosis. Todas las dosis mostraron un efecto beneficioso sobre los parámetros lipídicos y en la obtención de los objetivos de tratamiento. Tras el escalado de dosis hasta 40 mg al día (12 semanas de tratamiento), los niveles de C-LDL disminuyeron en un 53%. Un 33% de los pacientes alcanzó los niveles de C-LDL (<3 mmol/l) establecidos por la guía de la EAS.

En un ensayo abierto de escalado de dosis, se evaluó la respuesta de 42 pacientes (incluyendo 8 pacientes pediátricos) con hipercolesterolemia familiar homocigótica a rosuvastatina 20 y 40 mg. En la población global del estudio, la reducción media de C-LDL fue del 22%.

En estudios clínicos realizados con un número limitado de pacientes se ha demostrado que rosuvastatina tiene una eficacia aditiva en la disminución de los triglicéridos cuando se emplea en combinación con fenofibrato, y en

el aumento de los niveles de C-HDL cuando se emplea en combinación con niacina.

En un estudio clínico multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo (METEOR), 984 pacientes entre 45 y 70 años de edad y con bajo riesgo de enfermedad coronaria (definido como riesgo Framingham <10% en 10 años), con un C-LDL medio de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), pero con aterosclerosis subclínica medida por el grosor de la capa íntima-media carotídea (CIMT: “Carotid Intima Media Thickness”) se aleatorizaron a 40 mg de rosuvastatina una vez al día o placebo durante 2 años. Rosuvastatina disminuyó significativamente la velocidad de progresión del CIMT medido en 12 localizaciones carotídeas en comparación con placebo en -0,0145 mm/año [intervalo de confianza al 95%: -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. El cambio desde el valor basal fue de -0,0014 mm/año (-0,12%/año; p no significativa) para rosuvastatina en comparación con el aumento de +0,0131 mm/año (+1,12%/año; p<0.0001) en el grupo placebo. Aún no se ha demostrado ninguna correlación directa entre la disminución del CIMT y la reducción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares. La población estudiada en el estudio METEOR presentaba bajo riesgo de enfermedad cardiaca coronaria y no representa la población diana de rosuvastatina 40 mg. La dosis de 40 mg sólo debe ser prescrita en pacientes con hipercolesterolemia grave con elevado riesgo cardiovascular.

En el estudio denominado “Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluation Rosuvastatin (JUPITER)” (Justificación del Uso de Estatinas en la Prevención Primaria: Un Ensayo de Intervención para Evaluar Rosuvastatina), se evaluó el efecto de rosuvastatina sobre la aparición de eventos cardiovasculares ateroescleróticos mayores en 17.802 hombres (≥50 años de edad) y mujeres (≥60 años de edad).

Los participantes del estudio fueron asignados de forma aleatoria a placebo (n=8.901) o rosuvastatina 20 mg una vez al día (n=8.901) y se les realizó un seguimiento de duración media de 2 años.
La concentración de colesterol LDL disminuyó un 45% (p<0,001) en el grupo con rosuvastatina en comparación con el grupo placebo.

En un análisis a posteriori de un subgrupo de sujetos de alto riesgo con un riesgo inicial > 20% en la escala de Framingham (1.558 sujetos), hubo una reducción significativa en la variable combinada de muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio (p=0,028) en el tratamiento con rosuvastatina frente a placebo. La reducción absoluta del riesgo en la tasa de eventos fue de 8,8 por cada 1.000 pacientes-año. La mortalidad total no se vio afectada en este grupo de alto riesgo (p=0,193). En un análisis a posteriori del subgrupo de sujetos de alto riesgo (un total de 9.302 pacientes) con un riesgo inicial en la escala SCORE de ≥5% (extrapolado para incluir pacientes mayores de 65 años de edad) hubo una reducción significativa en la variable combinada de muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio (p=0,0003) en el tratamiento con rosuvastatina frente a placebo. La reducción absoluta del riesgo en la tasa de acontecimientos fue de 5,1 por cada 1.000 pacientes-año. La mortalidad total no se vio afectada en este grupo de alto riesgo (p=0,076).

En el ensayo JUPITER un 6,6% de los pacientes con rosuvastatina y un 6,2% de los pacientes con placebo interrumpieron el uso del medicamento del estudio debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a una interrupción del tratamiento fueron: mialgia (0,3% rosuvastatina, 0,2% placebo), dolor abdominal (0,03% rosuvastatina, 0,02% placebo) y erupción cutánea (0,02% rosuvastatina, 0,03% placebo). Las reacciones adversas más comunes con una frecuencia mayor o igual a placebo fueron infección del tracto urinario (8,7% rosuvastatina, 8,6% placebo), nasofaringitis (7,6% rosuvastatina, 7,2% placebo), dolor de espalda (7,6% rosuvastatina, 6,9% placebo) y mialgia (7,6% rosuvastatina, 6,6% placebo).

Población pediátrica:
En un estudio, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo de 12 semanas (n=176, 97 niños y 79 niñas), seguido de una fase abierta de 40 semanas de titulación de dosis de rosuvastatina (n=173, 96 niños y 77 niñas), los pacientes de entre 10 a 17 años de edad (estadio de Tanner II-V y adolescentes del sexo femenino al menos 1 año después de la menarquia) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, recibieron 5, 10 ó 20 mg de rosuvastatina o placebo diariamente, durante 12 semanas y posteriormente, todos recibieron rosuvastatina diariamente durante 40 semanas. Al inicio del estudio, aproximadamente el 30% de los pacientes tenían entre 10 y 13 años de edad y aproximadamente el 17%, 18%, 40% y 25% estaban en los estadios de Tanner II, III, IV y V respectivamente.

El C-LDL disminuyó un 38,3%, un 44,6% y un 50,0% con rosuvastatina 5, 10, y 20 mg, respectivamente, en comparación con un 0,7% con placebo. 19 de 23

Al final de la fase abierta de 40 semanas de titulación de dosis hasta un máximo de 20 mg una vez al día, 70 de

los 173 pacientes (40,5%) habían alcanzado el objetivo de C-LDL menor de 2,8 mmol/L.
Tras 52 semanas de estudio de tratamiento, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual. Este ensayo (n=176) no era adecuado para realizar una comparación de acontecimientos adversos raros del medicamento.

También se estudió rosuvastatina en un ensayo abierto de 2 años de duración, con el objetivo de titular la dosis, en 198 niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 6 a 17 años de edad (88 varones y 110 mujeres, estadío Tanner <II-V). La dosis de inicio para todos los pacientes fue de 5 mg de rosuvastatina una vez al día. Los pacientes de 6 a 9 años de edad (n=64) pudieron titular hasta una dosis máxima de 10 mg una vez al día y pacientes de 10 a 17 años de edad (n=137) hasta una dosis máxima de 20 mg una vez al día.

Después de 24 meses de tratamiento con rosuvastatina, la reducción porcentual media de mínimos cuadrados del valor basal en el colesterol-LDL fue de –43% (valor de basal: 236 mg/dL, Mes 24: 133 mg/dL). Para cada grupo de edad, las reducciones porcentuales de mínimos cuadrados de los valores basales en el colesterol-LDL fueron –43% (valor basal: 234 mg/dL, Mes 24: 124 mg/dL), -45% (valor basal: 234 mg/dL, Mes 24: 124 mg/dL), y -35% (valor basal: 241 mg/dL, Mes 24: 153 mg/dL) en los grupos de edad de 6 a <10, de 10 a <14, y de 14 a <18, respectivamente.

Rosuvastatina 5 mg, 10 mg y 20 mg también lograron variaciones medias estadísticamente significativas del valor basal para las siguientes variables secundarias de lípidos y lipoproteínas: C-HDL, CT, C-no-HDL, C-LDL/C-HDL, CT/C-HDL, TG/C-HDL, C-no-HDL/C-HDL, ApoB, ApoB/ApoA-1. Cada uno de estos cambios fueron en la dirección de mejora en la respuesta de los lípidos y se mantuvieron durante 2 años.
No se detectó efecto sobre el crecimiento, peso, IMC o maduración sexual después de 24 meses de tratamiento.

Se estudió rosuvastatina en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, con grupos cruzados con 20 mg una vez al día frente a placebo en 14 niños y adolescentes (desde 6 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar homocigótica. El estudio incluyó una fase activa de preinclusión de 4 semanas de dieta durante la cual los pacientes fueron tratados con 10 mg de rosuvastatina, una fase cruzada que consistió en un periodo de tratamiento de 6 semanas con 20 mg de rosuvastatina precedido o seguido de un periodo de tratamiento de 6 semanas con placebo y una fase de mantenimiento de 12 semanas durante la cual todos los pacientes fueron tratados con 20 mg de rosuvastatina. Los pacientes que entraron en el ensayo con ezetimiba o terapia de aféresis continuaron el tratamiento durante todo el ensayo.

Se observó una reducción estadísticamente significativa (p=0,005) en el C-LDL (22,3%, 85,4 mg/dl o 2,2 mmol/l) tras 6 semanas de tratamiento con 20 mg de rosuvastatina frente a placebo. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en el C-total (20,1%, p=0,003), C-noHDL (22,9%, p=0,003) y ApoB (17,1%, p=0,024). También se observaron reducciones en TG, C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA-1 tras 6 semanas de tratamiento con rosuvastatina 20 mg frente a placebo. La reducción en el C-LDL después de 6 semanas de tratamiento con 20 mg de rosuvastatina tras 6 semanas de tratamiento con placebo, se mantuvo durante 12 semanas de tratamiento continuo.

Un paciente presentó una reducción adicional del C LDL (8,0%), C total (6,7%) y C no HDL (7,4%) después de 6 semanas de tratamiento con 40 mg después de la escalada de la dosis.

Durante una extensión del tratamiento, en abierto, en 9 de estos pacientes tratados con 20 mg de rosuvastatina hasta 90 semanas, la reducción del C-LDL se mantuvo en el intervalo de 12,1% a 21,3%.
En los 7 pacientes niños y adolescentes (de 8 a 17 años de edad) evaluables del ensayo abierto de titulación forzada con hipercolesterolemia familiar homocigótica (ver arriba), la reducción en el porcentaje de C-LDL (21,0%), C-total (19,2%) y C-no-HDL (21,0%) desde los valores iniciales tras 6 semanas de tratamiento con 20 mg de rosuvastatina, fue consistente con lo observado en el ensayo en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigótica anteriormente mencionado.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene rosuvastatina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica, dislipidemia primaria combinada (mixta) y en la prevención de los acontecimientos cardiovasculares.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20%.
Distribución: rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de rosuvastatina es de aproximadamente 134 l. Rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

Biotransformación: rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios in vitro de metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que rosuvastatina no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilado y el lactónico. El metabolito N-desmetilado es aproximadamente un 50% menos activo que rosuvastatina, mientras que el lactónico se considera clínicamente inactivo. Más de un 90% de la actividad de inhibición de la HMG-Co A reductasa circulante se atribuye a rosuvastatina.

Eliminación: aproximadamente un 90% de rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina.

Aproximadamente el 5% se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de rosuvastatina.

Linealidad: la exposición sistémica a rosuvastatina aumenta de forma proporcional a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

Poblaciones especiales:
Edad y sexo: la edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de rosuvastatina en adultos. La exposición en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica parece ser similar o menor que en pacientes adultos con dislipidemia (ver “Población pediátrica” más adelante).

Raza: los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la Cmax en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásicos. Los pacientes indo-asiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el AUC medio y la Cmax. Un análisis farmacocinético de la población no mostró ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética entre pacientes de raza blanca y de raza negra.

Insuficiencia renal: en un estudio llevado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no afectó a las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina ni de su metabolito N-desmetilado. Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) presentaron un incremento de las concentraciones plasmáticas tres veces mayor y un incremento de la concentración de metabolito N-desmetilado nueve veces mayor que el de los voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en el estado de equilibrio en pacientes sometidos a hemodiálisis fueron aproximadamente un 50% más elevadas en comparación con voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: en un estudio llevado a cabo con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática no existió evidencia de un aumento de la exposición a rosuvastatina, en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 presentaron un aumento de la exposición sistémica de casi dos veces la de los pacientes con valores más bajos de Child-Pugh. No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9.

Polimorfismos genéticos: la disponibilidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida rosuvastatina, implica a las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo de exposición aumentada a rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian con una mayor exposición (AUC) a rosuvastatina en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipado específico no está establecido en la práctica clínica, pero se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina en pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

Población pediátrica: dos estudios farmacocinéticos con rosuvastatina (administrada como comprimidos) en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 10 a 17 ó 6 a 17 años de edad (un total de 214 pacientes) demostraron que la exposición en pacientes pediátricos parece comparable o inferior que en los pacientes adultos. La exposición a rosuvastatina fue predecible con respecto a la dosis y tiempo en un período de 2 años.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Los datos preclínicos muestran que de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos. No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en canales ERGh. Las reacciones adversas no descritas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción farmacológica de rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula en perros, pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros a dosis más altas. La toxicidad para la reproducción fue evidente en ratas y quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, del peso de la camada y de la supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

Indicaciones:

Adultos:
RUX® está indicado, como adyuvante de la dieta y el ejercicio en pacientes con:

• Hiperlipidemia primaria y dislipidemia mixta para reducir los niveles totales de colesterol, LDL-C, Apo B, Colesterol no HDL y triglicéridos y para aumentar el HDL-C.
• Hipertrigliceridemia.
• Hipercolesterolemia familiar homocigota, para reducir los niveles de LDL-C, Colesterol total y Apo B.
• Aterosclerosis, deteniendo la progresión al reducir los niveles de C total y LDL-C.
• Disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia Fredrickson Tipo III).
• Enfermedad cardiovascular primaria, para reducir el riesgo de accidente cerebro vascular, reducir el riesgo de infarto al miocardio, reducir el riesgo de procedimientos de revascularización en personas sin enfermedad coronaria evidente pero con un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular en base a la edad (≥ 50 años de edad en hombres y ≥ 60 años de edad en las mujeres), hsPCR ≥ 2 mg / L, y la presencia de al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular como hipertensión, HDL-C bajo, fumar, o historia familiar de enfermedad coronaria prematura.

Niños y Adolescentes:
RUX® está indicado, como adyuvante de la dieta y el ejercicio en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con:
• Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH), para reducir el Colesterol total, LDL-C y los niveles de Apo B, si luego de un adecuado tratamiento con dieta se obtienen los siguientes hallazgos: LDL-C > 190 mg / dl o > 160 mg / dl más antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (ECV) o dos o más factores de riesgo de ECV.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente se debe someter a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol, que se debe mantener durante el tratamiento. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. La mayoría de los pacientes son controlados con la dosis inicial. Sin embargo, en caso necesario, se puede realizar un ajuste de la dosis en intervalos de 2 a 4 semanas.

RUX se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Dosis usual adultos:
- Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota), dislipidemia mixta, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, disminución de progresión de la ateroesclerosis: La dosis usual de inicio es 10 mg al día.
- Tratamiento hipercolesterolemia severa (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota): se puede considerar una dosis inicial de 20 mg al día.
- Tratamiento hipercolesterolemia familiar homocigota: se recomienda dosis inicial de 20 mg una vez al día.
- Prevención de eventos cardiovasculares: la dosis usual es de 20 mg al día.

Dosis usual niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad:
- Hipercolesterolemia familiar heterocigota: dosis habitual es de 5 a 20 mg por vía oral una vez al día. La seguridad y eficacia en dosis superiores a 20 mg no se ha estudiado en esta población. Los ajustes de dosis deben realizarse en intervalos de 4 semanas o más.

Uso en pacientes geriátricos:
En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 mL/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de RUX está contraindicado a cualquier dosis.

Raza:
Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático. La dosis de inicio recomendada en estos pacientes es de 5 mg, y la dosis de 40 mg está contraindicada.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía:
En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes.

Contraindicaciones:

RUX está contraindicado en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad a rosuvastatina o a cualquier componente de la fórmula
- Enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN)
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min)
- En pacientes con miopatía
- En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina
- Durante el embarazo, la lactancia o en mujeres de edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos apropiados

Dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiólisis. Dichos factores incluyen:
- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min)
- Hipotiroidismo
- Historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- Historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- Alcoholismo
- Situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos
- Pacientes de origen asiático
- Uso concomitante de fibratos

Carcinogenesis:

Datos preclínicos muestran que de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos.

No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en canales ERGh. Las reacciones adversas no descritas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción farmacológica de la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula en perros, pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros a dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas y quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, del peso de la camada y de la supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

Lista tabulada de reacciones adversas:
Basándose en los datos de los estudios clínicos y en la amplia experiencia tras la comercialización, la tabla siguiente presenta el perfil de reacciones adversas de rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas según su frecuencia y por órganos o sistemas (SOC).
Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención:

Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
Raros (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raros (<1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema		
Trastornos endocrinos	Diabetes mellitus1				
Trastornos psiquiátricos					Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos			Polineuropatía, pérdida de memoria	Neuropatía periférica, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), Miastenia grave
Trastornos oculares					Miastenia ocular
					Tos, disnea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, náuseas, dolor abdominal		Pancreatitis		Diarrea
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las transaminasas hepáticas	Ictericia, hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, exantema, urticaria			Síndrome de Stevens-Johnson Reacción a fármaco
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia		Miopatía (incluida miositis), Rabdomiólisis Síndrome tipo Lupus Rotura muscular	Artralgia	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura, miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario
Trastornos renales y urinarios				Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia				Edema

[1] La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas ≥ 5,6 mmol/l, IMC >30 kg/m2, triglicéridos elevados, historia de hipertensión).
Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente.

Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en <1% de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento, y no se ha demostrado que sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.
Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.

Efectos sobre el músculo esquelético: se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, p. ej.: mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiolisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (>5xLSN), se debe interrumpir el tratamiento.

Efectos hepáticos: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dosis-dependiente de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios. Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:
- Disfunción sexual.
- Casos excepcionales especialmente en tratamientos a largo plazo.

La frecuencia de notificaciones de rabdomiolisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg.

Población pediátrica:
En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatina cinasa >10xLSN y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Precauciones y Advertencias:

Efectos renales
Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva. La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Se debe considerar realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

Efectos musculoesqueléticos
En pacientes tratados con rosuvastatina se han notificado efectos sobre el músculo esquelético, p. ej.: mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiolisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rabdomiolisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica y se debe tener cuidado con el uso concomitante.
Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiolisis asociada a rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

Medida de la Creatina cinasa
No se deben medir los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5xLSN) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5 a 7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK >5xLSN, no se debe iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento
Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina se debe prescribir con precaución a pacientes con factores de predisposición a rabdomiolisis, tales como:

- insuficiencia renal,
- hipotiroidismo,
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias,
- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato,
- alcoholismo,
- edad > 70 años,
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos,
- uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento se debe considerar en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente

elevados (>5xLSN) no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento
Se debe pedir a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Se deben medir los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados (>5xLSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son ≤ 5xLSN), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes. Rosuvastatina debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido 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 rosuvastatina y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato.

Rosuvastatina no se debe co-administrar con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera necesario, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante la duración del tratamiento con ácido fusídico.

Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que estaban recibiendo esta ácido fusídico y estatinas en combinación. Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente a un médico si experimenta síntomas de debilidad muscular, dolor o sensibilidad. El tratamiento con estatinas debe reintroducirse 7 días tras la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando es necesario ácido fusídico sistémico de manera prolongada, por ejemplo en el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la co-administración de rosuvastatina y ácido fusídico solamente se debe considerar caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

No se debe emplear rosuvastatina en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p. ej.: sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

Reacciones adversas cutáneas graves
Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con rosuvastatina, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con rosuvastatina inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.
Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de rosuvastatina, el tratamiento con rosuvastatina no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

Efectos hepáticos:
Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.
Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se debe interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina.

Raza
Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos.

Inhibidores de la proteasa
Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con ciertos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de rosuvastatina.

Enfermedad pulmonar intersticial
Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo. Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus
Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC>30kg/m2, triglicéridos elevados, hipertensión) deben ser controlados clínica y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de la diabetes mellitus fue un 2,8% en rosuvastatina y un 2,3% en placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l.

Población pediátrica
El estudio del crecimiento lineal (altura), peso, IMC (índice de masa corporal) y las características secundarias de la madurez sexual, según los estadios de Tanner en población pediátrica de 6 a 17 años de edad tratados con rosuvastatina está limitado a un periodo de dos años. En un estudio de 2 años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual.

En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK >10x LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos .

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de rosuvastatina sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, de acuerdo a sus propiedades farmacodinámicas, no es probable que rosuvastatina afecte esta capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

Embarazo y Lactancia:

Rosuvastatina está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.
Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo:
Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad para la reproducción. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente.

Lactancia:
Los datos limitados de informes publicados indican que rosuvastatina está presente en la leche humana. Rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. Debido al mecanismo de acción de rosuvastatina, existe un riesgo potencial de reacciones adversas en el lactante. Rosuvastatina está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad:
No se conocen efectos sobre la fertilidad después del uso de rosuvastatina
Rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche materna.

Interacciones:

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con rosuvastatina:
Inhibidores de proteínas transportadoras: rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver Tabla 1).
Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). Rosuvastatina está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina. La administración concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no afectó a las concentraciones plasmáticas de ciclosporina.

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asocio con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y Cmax. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a rosuvastatina (ver Tabla 1).

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la Cmax y el AUC de rosuvastatina.

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con fenofibrato, sin embargo, sí puede darse una interacción farmacodinámica. Gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos. Estos pacientes deben iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

Ezetimiba: el uso concomitante de rosuvastatina 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). No se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre rosuvastatina y ezetimiba.

Antiácidos: la administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de

aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

Eritromicina: el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC y una disminución del 30% de la Cmax de rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por eritromicina.

Citocromo P450: los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre rosuvastatina y fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Ticagrelor: ticagrelor puede afectar a la excreción renal de rosuvastatina, incrementando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. Aunque no se conoce el mecanismo exacto, en algunos casos, el uso concomitante de ticagrelor y rosuvastatina conduce a una disminución de la función renal, nivel incrementado de CPK y rabdomiolisis. Se recomienda el control de la funcion renal y CPK mientras se utiliza ticagrelor y rosuvastatina concomitantemente.

Interacciones que precisan ajustes posológicos de rosuvastatina (ver también Tabla 1): Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de rosuvastatina. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Si se observa que el medicamento aumenta el AUC de rosuvastatina menos de 2 veces, no es necesario disminuir la dosis inicial, pero se debe tener precaución si se aumenta la dosis de rosuvastatina por encima de 20 mg.

Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) en los ensayos clínicos publicados

Incremento de 2 veces o más de 2 veces el AUC de rosuvastatina

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días	10 mg, dosis única	7,4 veces
Ciclosporina 75 mg a 200 mg,2 veces al día, 6 meses	10 mg una vez al día, 10 días	7,1 veces
Darolutamida 600 mg dos veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	5,2 veces
Regorafenib 160 mg, una vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8 veces
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	3,1 veces
Roxadustat 200 mg cada dos días	10 mg, dosis unica	2,9 veces
Velpatasvir 100 mg una vez al día	10 mg, dosis única	2,7 veces
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6 veces
Teriflunomida	No disponible	2,5 veces

Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3 veces
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg una vez al día, 7 días	2,2 veces
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día, 17 días	20 mg una vez al día, 7 días	2,1 veces
Capmatinib 400 mg dos veces al día	10 mg, dosis única	2,1 veces
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos por 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2 veces
Fostamatinib 100 mg dos veces al día	20 mg, dosis única	2,0 veces
Febuxostat 120 mg una vez al día	10 mg, dosis única	1,9 veces
Gemfibrozilo 600 mg dos veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	1,9 veces
Tafamidis 61 mg dos veces al día en los dias 1 y 2, seguido de una vez aldía en los días 3 a 9	10 mg, dosis única	2,0 veces
Aumento del AUC de la rosuvastatina	menos de 2 veces	
Posología del medicamento con el que interacciona	Posologia de rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg una vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	1,6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día, 7 días	10 mg una vez al día, 7 días	1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg dos veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	1,4 veces
Dronedarona 400 mg dos veces al día	No disponible	1,4 veces
Itraconazol 200 mg una vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	**1,4 veces
Ezetimiba 10 mg una vez al día, 14 días	10 mg, una vez al día, 14 días	**1,2 veces
Disminución en el AUC de rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posologia de rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eritromicina 500 mg cuatro veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	20%
Baicalina 50 mg tres veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	47%

*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a rosuvastatina en monoterapia.
El aumento se indica como “ ”,disminución como “ ”.
**Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa
AUC: área bajo la curva

La coadministración de los siguientes medicamentos/combinaciones de medicamentos no tienen un efecto clínicamente significativo en el AUC de la rosuvastatina:

Aleglitazar 0,3 mg durante 7 días; fenofibrato 67 mg, 7 días tomado 3 veces al día; fluconazol 200 mg, 11 días tomado una vez al día; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 8 días tomado dos veces al día; ketoconazol 200 mg, 7 días tomado dos veces al día; rifampicina 450 mg, 7 días tomado una vez al día; silimarina 140 mg, 5 días tomado tres veces al día.

Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p. ej.: warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración concomitante de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

Otros medicamentos:

Digoxina: De acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con digoxina.

Ácido fusídico: no se han llevado a cabo estudios de interacción con rosuvastatina y acido fusídico. El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiolisis puede verse incrementado con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto si es farmacodinámico, farmacocinético, o ambos) es todavía desconocido. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunas fatalidades) en pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con rosuvastatina debe interrumpirse durante el tratamiento con ácido fusídico.

Población pediátrica:
Solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica.

Sobredosificación:

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños
Almacenar a la temperatura indicada en el envase
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico
No recomiende este medicamento a otra persona

TELLMI

Antihipertensivo



Bibliografia:

1. Ficha técnica producto original Telmisartán 20, 40 y 80 mg, European Medicines Agency (EMA), [en línea], http://www.ema.europa.eu/

Descripcion:

Tellmi contiene Telmisartán, un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1).

Composición:

Cada comprimido de TELLMI contiene:

Telmisartan 40 mg
Excipientes c.s

Telmisartan 80 mg
Excipientes c.s

Presentaciones:

TELLMI 40 mg: Envase con 30 comprimidos
TELLMI 80 mg: Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

FARMACOLOGÍA – MECANISMO DE ACCIÓN
Telmisartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1), activo por vía oral. Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT1, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II.

Telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT1. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT1. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra afinidad por otros receptores, incluyendo los AT2 y otros receptores AT menos caracterizados. El papel funcional de estos receptores no es conocido ni tampoco el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por telmisartán. Telmisartán no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales de iones, tampoco inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto, no es de esperar una potenciación de los efectos adversos mediados por bradiquinina.

En humanos, una dosis de 80 mg de telmisartán inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibidor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
Absorción: La absorción de telmisartán es rápida aunque la cantidad absorbida varía. La biodisponibilidad absoluta media para telmisartán es de aproximadamente el 50%. Cuando telmisartán se toma con alimento, la reducción del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC0-) de telmisartán varía de aproximadamente el 6% (dosis de 40 mg) a aproximadamente el 19 % (dosis de 160 mg). A las 3 horas de la administración, las concentraciones plasmáticas son similares si telmisartán se toma en ayunas o con alimento.

Linealidad/ no linealidad: No es de esperar que la pequeña disminución de la AUC provoque una disminución de la eficacia terapéutica. No existe una relación lineal entre dosis y niveles plasmáticos. La Cmáx y en menor medida, la AUC aumentan de forma no proporcional a dosis superiores a 40 mg.

Distribución: Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas (>99,5 %), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente medio en el estado de equilibrio (Vdss) es de aproximadamente 500L.

Biotransformación: Telmisartán se metaboliza por conjugación al glucurónido de la sustancia original. No se ha demostrado actividad farmacológica para el conjugado.

Eliminación: Telmisartán se caracteriza por una farmacocinética de biotransformación biexponencial con una vida media de eliminación terminal >20 horas. La concentración plasmática máxima (Cmáx) y en menor grado, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) aumentan, de forma no proporcional, con la dosis. No hay evidencia de acumulación clínicamente destacable de telmisartán cuando se toma a la dosis recomendada. Las concentraciones plasmáticas fueron superiores en mujeres que en varones, sin influencia destacable en la eficacia.

Después de la administración oral (e intravenosa), telmisartán se excreta de forma casi exclusiva por las heces, principalmente como compuesto inalterado. La excreción urinaria acumulativa es <1% de la dosis. El aclaramiento plasmático total (Cltot) es elevado (aproximadamente 1.000 mL/min) si se compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 1.500 mL/min).

Grupos especiales de población

Población pediátrica: Como objetivo secundario se evaluó la farmacocinética de dos dosis de telmisartán en pacientes hipertensos (n=57) de 6 a < 18 años de edad, después de la administración de telmisartán 1 mg/kg o 2 mg/kg durante un período de tratamiento de cuatro semanas. Los objetivos farmacocinéticos incluyeron la determinación del estado estacionario de telmisartán en niños y adolescentes, la investigación de diferencias relacionadas con la edad. Aunque el estudio fue demasiado pequeño para una evaluación significativa de la farmacocinética en niños menores de 12 años, los resultados en general concuerdan con los obtenidos en adultos y confirman la no-linealidad de telmisartán, particularmente para la Cmáx.

Género: Se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas con respecto al sexo, siendo la Cmáx y la AUC aproximadamente 3 y 2 veces mayores, respectivamente, en las mujeres en comparación con los varones.

Edad avanzada: La farmacocinética de telmisartán no difiere entre los pacientes de edad avanzada y los menores de 65 años.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada y grave, se observó una duplicación de las concentraciones plasmáticas. Sin embargo, se observaron concentraciones plasmáticas inferiores en pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis. Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas en pacientes insuficientes renales y no puede ser eliminado por diálisis. La vida media de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: Los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento de la biodisponibilidad absoluta hasta casi el 100%. La vida media de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia hepática.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Prevención de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes de 55 años de edad y más con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.

Posología y Administración:

Vía de administración: Oral
Forma de administración: Tomar un comprimido, una vez al día con líquido, con o sin alimentos.
Dosis: Según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
Hipertensión arterial: La dosis generalmente eficaz es de 40 mg una vez al día. En aquellos casos en que no se consiga alcanzar la presión arterial deseada, puede aumentarse la dosis de telmisartán hasta un máximo de 80 mg, una vez al día. Alternativamente, puede administrarse telmisartán en asociación con diuréticos tiazídicos, tales como hidroclorotiazida, que han demostrado ejercer un efecto hipotensor aditivo con telmisartán. Cuando se considere un aumento de la dosis, debe tenerse en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo se alcanza, generalmente, de cuatro a ocho semanas después del inicio del tratamiento

Prevención de eventos cardiovasculares: La dosis diaria recomendada es 80 mg. Se desconoce si dosis inferiores a 80 mg de telmisartán son eficaces en la reducción de la de la morbilidad cardiovascular.
Al inicio del tratamiento con telmisartán para la reducción de la morbilidad cardiovascular se recomienda monitorizar cuidadosamente la presión arterial, y si se considera necesario, ajustar la medicación antihipertensiva.

Poblaciones especiales:
Insuficiencia renal: Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis. En estos pacientes se recomienda comenzar con dosis bajas, 20 mg es lo recomendado (medio comprimido de TELLMI). No se precisa un ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática: TELLMI está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.
En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg diarios.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de TELLMI en niños y adolescentes menores de 18 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Segundo y tercer trimestre del embarazo
- Trastornos obstructivos biliares
- Insuficiencia hepática grave

El uso concomitante de TELLMI con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1,73 m2).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas han sido ordenadas según frecuencias utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a

<1/1.000); muy raras (<1/10.000).

Pocos frecuentes: Infecciones urinarias (incluyendo cistitis), infecciones del tracto respiratorio superior (p.ej., faringitis, sinusitis), anemia, hiperkalemia, insomnio, depresión, síncope, vértigo, bradicardia, hipotensión, hipotensión ortostática, disnea, tos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos, prurito, hiperhidrosis, rash, dolor de espalda (ciática), espasmos musculares, mialgia, disfunción renal incluyendo falla renal aguda, dolor de pecho, astenia, aumento de creatinina plasmática.

Raros: Sepsis, eosinofilia, trombocitopenia, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad, hipoglicemia (en diabéticos), ansiedad, somnolencia, problemas visuales, taquicardia, boca seca, malestar estomacal, disgeusia, desórdenes hepáticos, función hepática anormal, angioedema, eczema, eritema, urticaria, erupción medicamentosa, dermatosis tóxica, artralgia, dolor en las extremidades, dolor de tendones (parecido a dolor por tendinitis), enfermedad parecida a la influencia, disminución de la hemoglobina, aumento de ácido úrico, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatinfosfoquinasa sanguínea.

Muy raros: Enfermedad pulmonar intersticial.

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia hepática: TELLMI no debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave, ya que, telmisartán se elimina principalmente con la bilis.
Puede esperarse que estos pacientes presenten un aclaramiento hepático de telmisartán reducido.
TELLMI debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Hipertensión renovascular: En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiostensina-aldosterona, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Insuficiencia renal y trasplante renal: Cuando se administra TELLMI a pacientes con función renal insuficiente, es recomendable la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio y creatinina. No se dispone de experiencia con respecto a la administración de TELLMI en pacientes que han sufrido trasplante renal reciente.

Hipovolemia intravascular: En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis de TELLMI. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de TELLMI. La depleción de volumen y/o sodio debe corregirse antes de la administración de TELLMI.

Bloqueo dual del sistema renina-angiostensina-aldosterona (SRAA): Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiostensina-aldosterona: En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), se ha asociado el tratamiento con fármacos que afectan a este sistema, tales como telmisartán, con hipotensión aguda, hiperazotemia, oliguria o raramente, falla renal aguda.

Aldosteronismo primario: Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de telmisartán.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiopatía hipertrófica obstructiva: Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Pacientes diabéticos tratados con insulina o antibiabéticos: En estos pacientes puede aparecer hipoglucemia bajo tratamiento con TELLMI. Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una adecuada monitorización de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos.

Hiperpotasemia: El uso de medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia. La hiperpotasemia puede ser mortal en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, diabéticos, pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio y/o pacientes con otros episodios clínicos concurrentes.

Debe evaluarse la relación riego-beneficio cuando se valore la posibilidad de utilizar concomitantemente medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los principales factores de riesgo a tener en cuenta en relación con la hiperpotasemia son:
- Diabetes mellitus, insuficiencia renal, edad (>70 años).
- La combinación con uno o más medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona. y/o suplementos de potasio. Los medicamentos o grupos terapéuticos que pueden producir hiperpotasemia son sustitutivos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus y trimetoprim).
- Otros episodios clínicos concurrentes, en particular, deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la enfermedad renal (p.ej., enfermedades infecciosas), lisis celular (p.ej., isquemia aguda de las extremidades, rabdomiolisis, traumatismo intenso).

Se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de potasio en suero en pacientes de riesgo.

Diferencias étnicas: Al igual que sucede con los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina, telmisartán y otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II son, aparentemente, menos eficaces en la disminución de la presión arterial, en la población de raza negra que en las demás, posiblemente, por una mayor prevalencia de niveles bajos de renina entre la población hipertensa de raza negra.

Otros: Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica, puede producir un infarto de miocardio o un ictus.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Al conducir vehículos o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta que con el tratamiento antihipertensivo, como p.ej., con TELLMI, pueden producirse, ocasionalmente, mareos o somnolencia.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

No existen datos suficientes sobre la utilización de TELLMI en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARAII y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Lactancia: Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar TELLMI durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Interacciones:

Digoxina:
Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos medios en el pico de la concentración plasmática (49%) y en el valle de la concentración plasmática (20%) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

Al igual que con otros medicamentos que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, telmisartán puede provocar hiperpotasemia. El riesgo puede aumentar en caso de tratamiento combinado con otros medicamentos que también pueden provocar hiperpotasemia (sustitutivos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus y trimetoprim).

La incidencia de hiperpotasemia depende de los factores de riesgo asociados. El riesgo aumenta en caso de combinarse los tratamientos anteriormente mencionados. El riesgo es particularmente alto en combinación con los diuréticos ahorradores de potasio y al combinarse con sustitutivos de la sal que contienen potasio. La combinación con inhibidores de la ECA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), p.ej., conlleva menor riesgo, siempre y cuando se sigan de forma estricta las precauciones de uso.

Uso concomitante no recomendado:

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio: Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tales como telmisartán, disminuyen la pérdida de potasio debida a los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio, como por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida, los suplementos de potasio, los sustitutivos de la sal que contienen potasio pueden conducir a un aumento significativo de los niveles de potasio en suero. Si está indicado el uso concomitante debido a hipopotasemia documentada, deben utilizarse con precaución y debe monitorizarse con frecuencia el nivel de potasio en suero.

Litio: Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio en suero y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo telmisartán. Si se considera necesario el uso de esta combinación, se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de litio en suero.

Uso concomitante que requiere precaución:

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): El tratamiento con AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos)

pueden reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con la función renal alterada (p.ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y agentes inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible falla renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

En uno de los estudios la administración conjunta de telmisartán y ramipril, condujo a un aumento de hasta 2,5 veces la AUC0-24 y Cmax de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia de esta observación.

Diuréticos (tiazida o diuréticos del asa): Los tratamientos anteriores con altas dosis de diuréticos tales como furosemida (diurético del asa) e hidroclorotiazida (diurético tiazida) pueden producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar tratamiento con telmisartán.

A tener en cuenta el uso concomitante:

Otros agentes antihipertensivos:
El efecto hipotensor de telmisartán puede verse incrementado por el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

Los datos de estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

En base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo telmisartán: baclofeno, amifostina.
Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol, los barbitúricos, los narcóticos o los antidepresivos.

Corticoesteroides (administración sistémica): Disminución del efecto hipotensor.

Sobredosificación:

La información disponible en relación a la sobredosis en humanos es limitada.

Síntomas: Las manifestaciones más destacables de una sobredosis de telmisartán fueron hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo.

Tratamiento de la sobredosis: Telmisartán no se elimina por hemodiálisis. El paciente debe ser estrechamente monitorizado y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluye la inducción del vómito y/o lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosificación. Deben monitorizarse con frecuencia la creatinina y los electrólitos en suero.
En caso de hipotensión el paciente debe ser colocado en decúbito supino, con administración rápida de sales y reposición de la volemia.

TELLMI D

Antihipertensivo / Diurético



Bibliografia:

1. Ficha técnica producto original Telmisartán/Hidroclorotiazida 40 mg/12,5 mg y 80 mg/ 12,5 mg. European Medicines Agency (EMA), [en línea], http://www.ema.europa.eu/

Descripcion:

TELLMI-D es una asociación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II, telmisartán, y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida.

Composición:

Cada comprimido de 40/12,5 contiene:

Telmisartán	40 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg
Excipientes c.s	

Cada comprimido de 80/12,5 contiene:

Telmisartán	80 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg
Excipientes c.s	

Presentaciones:

TELLMI-D 40/12,5 mg: Envase con 30 comprimidos
TELLMI-D 80/12,5 mg: Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

TELLMI-D es una asociación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II, telmisartán y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida. La asociación de estos componentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que la administración única de cada uno de los componentes. TELLMI-D una vez al día produce reducciones eficaces y suaves de la presión arterial dentro del rango de dosis terapéuticas.

Telmisartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II subtipo 1 (AT1), eficaz por vía oral. Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT1, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II. Telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT1. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT1. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra una afinidad destacable por otros receptores, incluyendo los AT2 y otros receptores AT menos caracterizados. El papel funcional de estos receptores no es conocido, ni tampoco el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por telmisartán. Telmisartán no inhibe la

renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos.

Telmisartán no inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto, no es de esperar una potenciación de los efectos adversos mediados por bradiquinina.

Una dosis de 80 mg de telmisartán administrada a voluntarios sanos, inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibidor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

Después de la administración de la primera dosis de telmisartán, el inicio de la actividad antihipertensiva se produce gradualmente en 3 horas. La reducción máxima de la presión arterial se alcanza generalmente a las 4 - 8 semanas de iniciar el tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. El efecto antihipertensivo persiste de forma constante hasta 24 horas después de la administración, incluso durante las últimas 4 horas previas a la administración siguiente, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se confirma por mediciones hechas en el punto de máximo efecto e inmediatamente antes de la dosis siguiente (relación valle/pico, constantemente por encima del 80%, observada después de dosis de 40 y 80 mg de telmisartán en estudios clínicos controlados con placebo).

En pacientes hipertensos, telmisartán reduce la presión arterial tanto sistólica como diastólica sin afectar la frecuencia del pulso. La eficacia antihipertensiva de telmisartán es comparable a la de fármacos representativos de otras clases de antihipertensivos (tal como se demostró en ensayos clínicos en los cuales se comparó telmisartán con amlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida y lisinopril).

Después de la interrupción brusca del tratamiento con telmisartán, la presión arterial retorna gradualmente a los valores pre-tratamiento durante un periodo de varios días, sin evidencia de hipertensión de rebote. En los ensayos clínicos, donde se comparó directamente los dos tratamientos antihipertensivos, la incidencia de tos seca fue significativamente menor en pacientes tratados con telmisartán que en aquellos tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. No se conoce a fondo el mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Las tiazidas afectan a los mecanismos tubulares renales de reabsorción de electrólitos aumentando directamente la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen de plasma, potencia la actividad de la renina en plasma, aumenta la secreción de aldosterona, con el consiguiente incremento de la pérdida de bicarbonato y potasio urinarios, y reduce el potasio en suero. Debido, al parecer, al bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la administración simultánea de telmisartán tiende a invertir la pérdida de potasio asociada con estos diuréticos. Con hidroclorotiazida, la diuresis se inicia en 2 horas y el efecto máximo se alcanza al cabo de unas 4 horas, mientras que la acción tiene una duración aproximada de 6 - 12 horas.

Estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

Se desconocen, por el momento, los efectos de la asociación a dosis fijas de telmisartán e hidroclorotiazida (TELLMI-D) sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular.

PERFIL FARMACOCINÉTICO
La administración concomitante de hidroclorotiazida y telmisartán carece de efecto sobre las respectivas farmacocinéticas de estos dos fármacos, en individuos sanos.

Absorción
- Telmisartán: Después de la administración oral, las concentraciones máximas de telmisartán se alcanzan 0,5 - 1,5 horas después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de telmisartán a dosis de 40 mg y 160 mg fue 42% y 58% respectivamente. La comida reduce ligeramente la biodisponibilidad de telmisartán con una reducción del área bajo la curva concentración plasmática/tiempo (AUC) de alrededor del 6% con el comprimido de 40 mg y de alrededor del 19% después de una dosis de 160 mg. Tres horas después de la administración las concentraciones en plasma son similares si telmisartán se administra en ayunas o con alimento. No es de esperar que la pequeña disminución de la AUC provoque una disminución de la eficacia terapéutica. La farmacocinética de telmisartán administrado por vía oral no es lineal dentro del intervalo de dosis de 20 – 160 mg con aumentos más que proporcionales de las concentraciones en plasma (Cmáx y AUC) con dosis progresivamente mayores.

Telmisartán no se acumula significativamente en plasma en caso de administración repetida.
- Hidroclorotiazida: Después de la administración oral de TELLMI-D, las concentraciones máximas de hidroclorotiazida se alcanzan aproximadamente al cabo de 1,0 – 3,0 horas después de la administración de la dosis. En base a la excreción renal acumulativa de hidroclorotiazida, la biodisponibilidad absoluta fue alrededor del 60%.

Distribución
-Telmisartán: Se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas (>99,5%), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente de telmisartán es de aproximadamente 500 litros indicando una unión tisular adicional.
-Hidroclorotiazida: La unión a las proteínas plasmáticas es del 68% y su volumen aparente de distribución es de 0,83 – 1,14 L/kg.

Biotransformación
- Telmisartán: Se metaboliza por conjugación para formar un acilglucurónido farmacológicamente inactivo. El glucurónido del compuesto original es el único metabolito que ha sido identificado en humanos. Después de una dosis única de telmisartán marcado con C14, el glucurónido representa aproximadamente el 11% de la radiactividad medida en plasma. Las isoenzimas del citocromo P450 no se ven afectadas en el metabolismo de telmisartán.
- Hidroclorotiazida: No se metaboliza en el ser humano.

Eliminación
- Telmisartán: Después de la administración intravenosa u oral de telmisartán marcado con C14 la mayor parte de la dosis administrada (>97%) se eliminó en las heces vía excreción biliar. En orina sólo se encontraron cantidades insignificantes. El aclaramiento plasmático total de telmisartán después de la administración oral es >1500 mL/min. La semivida de eliminación terminal fue >20 horas.
- Hidroclorotiazida: Se excreta casi completamente como fármaco inalterado en la orina. Alrededor del 60% de la dosis oral se elimina en el plazo de 48 horas. El aclaramiento renal es de alrededor de 250 – 300 mL/min. La semivida de eliminación terminal de hidroclorotiazida es de 10 – 15 horas.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial.

TELLMI-D, en asociación a dosis fijas (40 mg de telmisartán/12,5 mg de hidroclorotiazida y 80 mg de telmisartán/12,5 mg de hidroclorotiazida), está indicado en adultos cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con telmisartán.

Posología y Administración:

Vía de administración: Oral
Forma de administración: Tomar un comprimido una vez al día con líquido, con o sin alimentos.
Dosis: Según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
TELLMI-D debe tomarse en pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con telmisartán. Se recomienda la titulación individual de la dosis de cada uno de los dos componentes, antes de cambiar a la asociación a dosis fijas. Si es clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a las asociaciones fijas.

- TELLMI-D 40 mg/12,5 mg puede administrarse una vez al día en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con TELLMI 40 mg.

- TELLMI-D 80 mg/12,5 mg puede administrarse una vez al día en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con TELLMI 80 mg.

Poblaciones especiales:
- Pacientes con insuficiencia renal: Se aconseja una monitorización periódica de la función renal.
- Pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg/12,5 mg de TELLMI-D una vez al día. TELLMI-D no está indicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.
- Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de dosis.
- Población pediátrica: La seguridad y la eficacia de TELLMI-D en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas. No se dispone de datos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a otras sustancias derivadas de la sulfonamida (ya que hidroclorotiazida es un medicamento derivado de la sulfonamida).
- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Colestasis y trastornos obstructivos biliares.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min).
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia.

El uso concomitante de TELLMI-D con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (VFG < 60 mL/min/1.73 m2).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas han sido ordenadas según frecuencias utilizando la siguiente clasificación: Muy comunes (≥1/10); comunes (≥1/100 a <1/10); poco comunes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

- Comunes: Mareo.
- Pocos comunes: Hipokalemia, ansiedad, síncope, parestesia, vértigo, taquicardia, arritmias, hipotensión, hipotensión ortostática, dispnea, diarrea, boca seca, flatulencia, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia, disfunción eréctil, dolor de pecho, aumento de ácido úrico en la sangre, infeccione del tracto respiratorio superior, infecciones urinarias del tracto inferior (incluyendo la cistitis), anemia, hiperkalemia, bradicardia, tos, disfunción renal (incluyendo falla renal aguda), astenia.
- Raros: Bronquitis, faringitis, sinusitis, exacerbación o activación del lupus eritematoso, hiperuricemia, hiponatremia, depresión, insomnio, alteraciones del sueño, problemas visuales, visión borrosa, dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar), dolor abdominal, constipación, dispepsia, vómitos, gastritis, función heática anormal, desórdenes hepáticos, angioedema, eritema, prurito, rash, hiperhidrosis, urticaria, artralgia, calambres musculares, dolor en las extremidades, enfermedades parecidas a influenza, aumento de fosfocreatina quinasa sanguínea, aumento de enzimas hepáticas, sepsis, eosinofilia, trombocitopenia, hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, hipoglicemia (en pacientes diabéticos), somnolencia, enfermedad pulmonar intersticial, malestar estomacal, eczema, erupción medicamentosa, dermatosis tóxica, artrosis, dolor de tendón, disminución de hemoglobina.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos). Frecuencia "no conocida": Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Descripción de determinadas reacciones adversas:
Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ 633 casos de

cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (–25000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (–100000 mg).

Precauciones y Advertencias:

Si el paciente ha presentado una reacción alérgica a este medicamento o alguna otra sustancia, ya sea alimento, preservantes, colorantes u saborizantes, debe descontinuar su uso y evaluar.

Insuficiencia hepática: TELLMI-D no debe administrarse en pacientes con colestasis, trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave, ya que, telmisartán se elimina principalmente con la bilis. Puede esperarse que estos pacientes presenten un aclaramiento de telmisartán reducido.

Además, TELLMI-D debe utilizarse con precaución en pacientes con función hepática insuficiente o enfermedad hepática progresiva, ya que, pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. No se dispone de experiencia clínica con TELLMI-D en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular: En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Insuficiencia renal y trasplante renal: TELLMI-D no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min). No se dispone de experiencia respecto a la administración TELLMI-D en pacientes que han sufrido un trasplante renal reciente. La experiencia con TELLMI-D en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa y por lo tanto, se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con función renal insuficiente puede aparecer una azoemia asociada a diuréticos.

Hipovolemia intravascular: En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de TELLMI-D.

Bloqueo dual del sistema renina-angiostensina-aldosterona (SRAA): Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren.
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo, bajo la supervisión de un especialista, sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.
No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiostensina-aldosterona: En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento se ha asociado con medicamentos que afectan a este sistema con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria o raramente falla renal aguda.

Aldosteronismo primario: Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de TELLMI-D.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiopatía hipertrófica obstructiva: Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica, mitral o con cardiomiopatía hipertrófica

obstructiva.

Efectos metabólicos y endocrinos: El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa, mientras que en pacientes diabéticos en tratamiento con insulina o antidiabéticos y en tratamiento con telmisartán puede aparecer hipoglucemia.
Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una monitorización de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos. Durante el tratamiento con tiazidas puede ponerse de manifiesto una diabetes mellitus latente.
Un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg contenida en TELLMI-D no se han descrito efectos o éstos han sido mínimos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

Desbalance hidroelectrolítico: Como con cualquier paciente tratado con diuréticos, debe procederse a la determinación periódica de los electrólitos en suero a intervalos adecuados. Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden ser causa de desequilibrio de líquidos o electrólitos (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Son signos de indicio de desequilibrio de líquidos o de electrólitos la sequedad de boca, sed, astenia, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas o vómitos

- Hipopotasemia: Si bien puede desarrollarse hipopotasemia con el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento simultáneo con telmisartán puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrólitos y en pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides u hormona adrenocorticotropa (ACTH).

- Hiperpotasemia: A la inversa, es posible una hiperpotasemia debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) por el componente telmisartán de TELLMI-D. Si bien no se ha documentado una hiperpotasemia clínicamente significativa con TELLMI-D, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. Con TELLMI-D deben administrarse conjuntamente con precaución, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio.

- Hiponatremia y alcalosis hipoclorémica: No existe evidencia de que TELLMI-D reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. Por lo general, el déficit de cloruro es leve y no suele requerir tratamiento.

- Hipercalcemia: Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y producir una elevación intermitente y ligera del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser indicio de hiperparatiroidismo encubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar pruebas de la función paratiroidea.

- Hipomagnesemia: Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede producir una hipomagnesemia.

Lactosa monohidrato: Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa y/o a la galactosa, déficit de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Diferencias étnicas: Al igual que sucede con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, telmisartán es aparentemente, menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las demás, posiblemente, por una mayor prevalencia de niveles bajos de renina entre la población hipertensa de raza negra.

Otros: Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica, puede producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

General: Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, si bien son más probables en pacientes con una historia de este tipo. Con el uso de diuréticos tiazídicos, entre ellos la hidroclorotiazida, se ha descrito exacerbación o activación del

lupus eritematoso sistémico.
Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos.
Si se presenta una reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento se recomienda la interrupción del mismo.
Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

Miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado: La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática, dando lugar a miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen una aparición brusca de agudeza visual disminuida o dolor ocular y típicamente aparecen entre horas y semanas después del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede dar lugar a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en suspender la hidroclorotiazida tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión ocular puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a sulfonamida o penicilina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Al conducir vehículos o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta que con el tratamiento antihipertensivo, como por ejemplo con TELLMI-D, pueden producirse, ocasionalmente, mareos o somnolencia.

Cáncer de piel no-melanoma: Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Los pacientes tratados con HCTZ deben ser informados del riesgo de CPNM, indicándoles que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. No existen datos suficientes sobre la utilización de TELLMI-D en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA II, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas, deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.
Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (falla renal, hipotensión, hiperpotasemia).
Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.
Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.
Se dispone de experiencia limitada sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y puede provocar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteraciones del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.
La hidroclorotiazida no se debe usar para tratar el edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin ningún efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.
La hidroclorotiazida no se debe usar para tratar la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras en las que no se pueda utilizar ningún otro tratamiento.

Lactancia:
Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar TELLMI-D durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.
La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. A dosis altas, las tiazidas provocan una diuresis intensa que puede inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de TELLMI-D durante la lactancia. En caso de utilizar TELLMI-D durante la lactancia, se deben utilizar las dosis más bajas posibles.

Interacciones:

Litio: Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio sérico así como de su toxicidad. Se han notificado asimismo casos raros con antagonistas del receptor angiotensina II (incluyendo TELLMI-D). No se recomienda la administración conjunta de litio con TELLMI-D. Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda una cuidadosa monitorización del nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia: (p.ej., otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, amfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico y derivados). Si estos fármacos se prescriben junto con la asociación hidroclorotiazida-telmisartán, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. Estos medicamentos pueden potenciar el efecto de hidroclorotiazida sobre el potasio sérico.

Medicamentos que podrían aumentar los niveles de potasio o inducir hiperpotasemia: (p.ej. inhibidores ECA, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, ciclosporina u otros medicamentos tales como la heparina sódica).

Si estos medicamentos se prescriben junto con la asociación hidroclorotiazida-telmisartán, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. En base a la experiencia, con el uso de otros medicamentos que contrarrestan el sistema renina-angiotensina, la administración concomitante de los medicamentos antes mencionados puede llevar a aumentos del potasio sérico y por lo tanto, no se recomienda.

Medicamentos afectados por alteraciones del potasio en suero: Se recomienda la monitorización periódica del potasio en suero y del electrocardiograma (ECG) cuando TELLMI-D se administra con estos medicamentos afectados por alteraciones del potasio en suero (p.ej., glucósidos, digitálicos, antiarrítmicos) y los siguientes medicamentos inductores de torsades de pointes (que incluyen algunos antiarrítmicos), ya que, la hipopotasemia es un factor de predisposición de torsades de pointes.
- antiarrítmicos de Clase Ia (p.ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- antiarrítmicos de Clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- algunos antipsicóticos (p.ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- otros (p.ej. bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina IV).

Glucósidos digitálicos: La hipomagnesemia o hipopotasemia inducida por las tiazidas favorece la aparición de arritmia inducida por los digitálicos.

Digoxina: Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos medios en el pico de la concentración plasmática (49%) y en el valle de la concentración plasmática (20%) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

Otros agentes antihipertensivos: Telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros antihipertensivos.

Datos de estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensinaaldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos, tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA).

Antidiabéticos (orales e insulina): Puede ser necesario un ajuste de dosis del antidiabético.

Metformina: Debe utilizarse con precaución: existe riesgo de acidosis láctica, inducida por un posible fallo de la función renal, asociado a hidroclorotiazida.

Colestiramina y colestipol: La abosrción de la hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Antiinflamatorios no esteroidales (AINEs): El tratamiento con AINEs (ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos, antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos y los efectos antihipertensivos de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con la función renal alterada (p.ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y agentes inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

Aminas presoras (p.ej., noradrenalina): El efecto de aminas presoras puede estar disminuido.

Relajantes musculares no despolarizantes (p.ej., tubocurarina): Hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los miorrelajantes no despolarizantes.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (p.ej., probenecid, sulfinpirazona, alopurinol): Puede ser necesario el ajuste de dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que, la hidroclorotiazida puede elevar el nivel de ácido úrico en suero. Puede ser necesario un aumento de la dosis del probenecid o de la sulfinpirazona. La administración conjunta de la tiazida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad del alopurinol.

Sales de calcio: Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio en suero debido a una excreción reducida. Si es necesario prescribir suplementos de calcio, los niveles de éste en suero, deben monitorizarse y proceder al correspondiente ajuste de dosis.

Beta-bloqueadores y diazóxido: El efecto hiperglucemiante de los beta-bloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Anticolinérgicos (p.ej., atropina, biperideno): Pueden aumentar la biodisponibilidad de diuréticos del tipo de las tiazidas al reducir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciamiento gástrico.

Amantadina: Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos ocasionados por la amantadina.

Citotóxicos (p.ej., ciclofosfamida, metotrexato): Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de estos fármacos, potenciando así sus efectos mielosupresores.

En base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo telmisartán: baclofeno, amifostina.
Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol, los barbitúricos, los narcóticos o los antidepresivos.

Sobredosificación:

La información disponible de sobredosis con telmisartán en humanos es limitada. No se ha establecido el grado en que hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis.

Síntomas: Las manifestaciones más destacadas en caso de sobredosis de telmisartán fueron hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, vómitos, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo. La sobredosis de hidroclorotiazida se asocia con depleción de electrólitos (hipopotasemia, hipocloremia) e

hipovolemia como resultado de diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede tener como consecuencia espasmos musculares y/o arritmia acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento de la sobredosis: Telmisartán no se elimina por hemodiálisis. El paciente debe someterse a una monitorización estrecha y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluye la inducción del vómito y/o el lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de las sobredosis. Deben monitorizarse con frecuencia la creatinina y los electrólitos séricos. En caso de hipotensión el paciente debe ser colocado en decúbito supino, con administración rápida de sales y reposición de la volemia.

TIOF

Antiglaucomatoso



Descripcion:

TIOF contiene timolol, un bloqueador beta-adrenérgico no selectivo, para el tratamiento del glaucoma.

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Timolol (como Maleato) 0,5 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Tiof 0,5%: Frasco de 10 mL

Propiedades Farmacológicas:

Timolol es un agente beta-bloqueador adrenérgico no selectivo, sin actividad simpaticomimética intrínseca, anestésica local o estabilizante de la membrana.

Timolol solución oftálmica, administrado tópicamente en el ojo, es capaz de reducir la presión intraocular (PIO), tanto en pacientes que presentan la PIO elevada como en aquellos que la tienen normal, este o no acompañada de glaucoma.

La presión intraocular elevada es un factor de riesgo importante en la patogenia glaucomatosa de la pérdida del campo visual. Cuanto mayor sea la presión intraocular, mayor será la probabilidad de pérdida del campo visual y daño al nervio óptico.

Timolol desciende la PIO en voluntarios normales sin afectar el tamaño de la pupila, la agudeza visual, la presión sanguínea o la frecuencia cardíaca.

MECANISMO DE ACCIÓN

Timolol es un bloqueador beta adrenérgico, no selectivo, el cual compite con las catecolaminas para ocupar los sitios del receptor beta simpático (tanto $beta_1$ y $beta_2$) inhibiendo la producción de humor acuoso, sin ningún efecto significativo sobre su flujo de salida. Este efecto puede estar relacionado con la baja activación de la adenilato ciclasa, activación que esta mediada a través de los receptores adrenérgicos beta-2 en el proceso ciliar.

Timolol no presenta actividad simpaticomimética intrínseca, anestesia local o estabilizante de la membrana.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Timolol
En un estudio de concentraciones de la droga en plasma realizado con seis pacientes, a los cuales se les

administro timolol solución oftálmica al 0,5% dos veces al día. Se observó un peak de concentración plasmática tras la administración en la mañana de 0,46 ng/mL y de 0,35 ng / mL tras la administración en la noche.

El inicio de la reducción de la presión intraocular tras la administración de timolol solución oftálmica generalmente se pueden detectar dentro de una hora y media después de la aplicación. El efecto máximo se produce generalmente en una a dos horas después de la administración y la disminución de la presión intraocular se puede mantener por períodos de hasta 24 horas con una sola dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos
No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia en los ancianos en comparación a los pacientes más jóvenes.

Pacientes pediátricos
La seguridad y eficacia no ha sido establecida en niños.

Indicaciones:

Tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto o glaucoma afáquico.

Posología y Administración:

Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual adultos: 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 2 veces al día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula.
No administrar a pacientes que padezcan o presenten antecedentes de asma bronquial, contraindicado en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular en segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca evidente y en pacientes con shock cardiogénico.

Carcinogenesis:

La administración de timolol por vía oral a ratas en dosis de 300 mg / kg / día (aproximadamente 42.000 veces la exposición sistémica después de la administración de la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos), produjo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitoma suprarrenal en ratas. Los feocromocitomas producidos con altísimas dosis no fueron observados en ratas, a las que se les administraron dosis orales equivalentes a aproximadamente 14.000 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos.

La administración de por vida en ratones (vía oral), produjo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de los tumores pulmonares malignos y benignos, pólipos uterinos y adenocarcinomas mamarios benignos en ratones hembra, pero no a dosis de 5 o 50 mg / kg / día (aproximadamente 700 o 7.000, respectivamente, a la exposición sistémica tras la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos). La mayor incidencia de adenocarcinomas mamarios se asoció con elevaciones de prolactina en suero en ratones hembra, a los cuales se les administro timolol por vía oral a dosis de 500 mg / kg / día, pero no en dosis de 5 o 50 mg / kg / día.

En mujeres que recibieron dosis orales de hasta 60 mg de timolol (el máximo recomendado), no presentaron cambios clínicamente significativos en los niveles de prolactina.

Timolol carece de potencial mutagénico en ratones, demostrado en los ensayos in vivo de micronúcleos, en el ensayo citogenético (con dosis de hasta 800 mg / kg) y en el ensayo in vitro de transformación de células neoplásicas (dosis de hasta 100 mcg / mL). En la prueba de Ames las concentraciones más altas de timolol empleadas, (5.000 o 10.000 mcg / placa), se asociaron con aumentos estadísticamente significativos de las reversiones observadas con la cepa TA100, pero no en las otros tres cepas. En los ensayos con la cepa TA100, no se constató ninguna relación dosis-respuesta, y la relación entre la prueba de reversiones y el control no se llegó a 2 (una proporción de 2 generalmente se considera el criterio de un test de Ames positivo).

Estudios con timolol en ratas no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad de machos y/o hembras a dosis de de hasta 21.000 veces la exposición sistémica después de la administración de la máxima dosis oftálmica recomendada en humanos.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en aproximadamente uno de cada ocho pacientes, han sido ardor y picor tras la administración.

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con menor frecuencia tras la administración ocular de timolol solución oftálmica:

General: cefalea, astenia / fatiga, y dolor torácico.

Cardiovascular: Bradicardia, arritmias, hipotensión, hipertensión, síncope, bloqueo cardíaco, accidente cerebro-vascular, isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca, empeoramiento de la angina de pecho, palpitaciones, paro cardíaco, edema pulmonar, edema, claudicación, fenómeno de Raynaud, y manos y pies fríos.

Digestivo: náuseas, diarrea, dispepsia, anorexia, y sequedad de boca.

Inmunológica: lupus eritematoso sistémico.

Sistema nervioso / psiquiátrica: Mareos, aumento de los signos y síntomas de la miastenia gravis, parestesias, somnolencia, insomnio, pesadillas, cambios de conducta y trastornos psíquicos como la depresión, confusión, alucinaciones, ansiedad, desorientación, nerviosismo y pérdida de memoria.

Piel: Alopecia y erupción similar a la psoriasis o exacerbación de la psoriasis.

Hipersensibilidad: Signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis, angioedema, urticaria y erupción cutánea localizada y generalizada.

Respiratorio: Broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), insuficiencia respiratoria, disnea, congestión nasal, tos e infecciones respiratorias.

Endocrino: Enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia en pacientes diabéticos.

Sentidos: signos y síntomas de irritación ocular incluyendo conjuntivitis, blefaritis, queratitis, dolor ocular, secreción (Por ejemplo, formación de costras), sensación de cuerpo extraño, picazón y lagrimeo y resequedad en los ojos; ptosis, disminución de la sensibilidad corneal; edema macular quístico, alteraciones visuales incluyendo cambios refractivos y diplopía; seudopenfigoide; desprendimiento coroideo después de cirugía de filtración y tinnitus.

Urogenitales: fibrosis retroperitoneal, disminución de la libido, impotencia, y la enfermedad de Peyronie.

Los efectos adversos adicionales que hayan sido reportados en la experiencia clínica con timolol u otros agentes beta-bloqueadores administrado por vía ORAL; pueden ser considerados efectos potenciales de timolol por vía oftálmica.

Precauciones y Advertencias:

Como ocurre con muchos medicamentos oftálmicos, tras la administración tópica timolol se absorbe a nivel sistémico. Reacciones adversas descritas tras la administración oral de los beta-bloqueadores adrenérgicos; pueden suscitarse tras la administración tópica de timolol. Por ejemplo, graves reacciones respiratorias y cardiacas, incluyendo muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma, y raramente muerte en asociación con insuficiencia cardíaca, se han reportado después de la administración sistémica u oftálmica de timolol.

La estimulación simpática puede ser esencial para el apoyo de la circulación sanguínea en personas con disminución de la contractilidad del miocardio, y su inhibición por el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede precipitar una insuficiencia cardiaca más grave. En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardiaca; la depresión del miocardio producto de la administración de beta-bloqueadores puede, en algunos casos, conducir a insuficiencia cardiaca. Al primer signo o síntoma de insuficiencia cardiaca, se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de intensidad leve o moderada, enfermedad broncoespástica, o antecedentes de enfermedad broncoespástica (excepto el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, ya que en estas patologías este medicamento esta contraindicado) deberían, en general, no recibir agentes beta-bloqueadores, incluyendo timolol.

La necesidad o conveniencia de retirar el tratamiento con bloqueadores beta-adrenérgicos antes de una cirugía mayor es controvertida. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos reduce la capacidad del corazón para responder a los estímulos mediados adrenérgicamente. Esto puede aumentar los riesgos inherentes a la anestesia general en procedimientos quirúrgicos. Algunos pacientes, que reciben bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos han experimentado hipotensión grave, durante la anestesia. Dificultad en la reanudación y el mantenimiento de los latidos del corazón también ha sido reportada. Por estas razones, en pacientes sometidos a cirugía, algunos autores recomiendan la retirada gradual de los beta-bloqueadores adrenérgicos antes de la cirugía. En caso de ser necesario, los efectos de los beta-bloqueadores pueden ser revertidos con la administración de agonistas adrenérgicos.

Los beta-bloqueadores adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes que presenten hipoglucemia espontánea o en pacientes diabéticos. Los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

La administración de bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar ciertos signos clínicos del hipertiroidismo (por ejemplo, taquicardia). Los pacientes con sospecha de desarrollo de tirotoxicosis deben ser manejados con cuidado para evitar la retirada brusca de los beta-bloqueadores, con el fin de evitar una tormenta tiroidea.

Debido a los potenciales efectos de los bloqueadores beta-adrenérgicos sobre la presión arterial y el pulso, estos agentes debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si surgieran signos o síntomas que evidenciaran la reducción del flujo sanguíneo cerebral después de haber iniciado el tratamiento con timolol solución oftálmica, una terapia alternativa debe ser considerada para el tratamiento de la hipertensión ocular.

Se han notificado casos de queratitis bacteriana asociada al uso de recipientes multi-dosis de distintos productos oftálmicos. Estos contenedores habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenía una enfermedad corneal concurrente o una perturbación de la superficie epitelial ocular.

Desprendimiento coroideo después de procedimientos de filtración se ha comunicado con la administración de soluciones oftálmicas destinadas a disminuir la producción del humor acuoso (por ejemplo, timolol).

En pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, el objetivo inmediato del tratamiento es reabrir el ángulo, para esto requiere de constricción de la pupila. Timolol tiene poco o ningún efecto sobre la pupila. Timolol solución oftálmica no se debe utilizar como monoterapia para tratamiento del glaucoma de ángulo cerrado.

Los pacientes con antecedentes de atopia o antecedentes de reacciones anafilácticas severas a una variedad de alergenos pueden ser más sensibles a repetir o experimentar una reacción alérgica a alérgenos similares.

Mientras se encuentre en tratamiento con medicamentos beta-bloqueadores, estos pacientes pueden no responder a las dosis usuales de epinefrina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

Se ha informado que el uso de bloqueadores beta-adrenérgicos puede potenciar la debilidad muscular compatible con ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada). Con Timolol rara vez se ha reportado aumento de la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.

Información para pacientes

Los pacientes deben ser instruidos para evitar el contacto de la punta del gotario con los ojos o las estructuras cercanas al ojo, si la punta del gotario entra en contacto con el ojo o sus estructuras, se puede contaminar la solución oftálmica por bacterias comunes, las que pueden causar infecciones oculares. Serios daños en el ojo y la subsiguiente pérdida de la visión puede resultar del uso de soluciones contaminadas.

Los pacientes deben saber que si se someten a cirugía ocular o si llegan a desarrollar una enfermedad ocular durante el tratamiento con timolol solución oftálmica (Por ejemplo, un traumatismo o una infección), se debe buscar inmediatamente el consejo médico para ver la conveniencia de continuar con el tratamiento.

Los pacientes con asma bronquial, antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular (en segundo o tercer grado) o con insuficiencia cardiaca deben ser advertidos de no usar este producto.

Los pacientes deben ser advertidos de que este producto contiene cloruro de benzalconio que puede ser absorbido por los lentes de contacto suaves. Las lentes de contacto deben ser removidos antes de la administración de la solución. Los lentes se pueden volver a colocar 15 minutos después de la administración timolol solución oftálmica

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. Estudios en animales con dosis de 7.000 veces la dosis recomendada por vía oftálmica en humanos, no demuestra evidencia de malformaciones fetales. Sin embargo no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Timolol solución oftálmica debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Lactancia: Timolol se ha detectado en la leche materna luego de la administración oral u ocular. Debido al riesgo de reacciones adversas producto de la administración de timolol solución oftálmica; se aconseja administrar a las mujeres que dan de mamar sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el recién nacido.

Interacciones:

Existe la posibilidad de un efecto aditivo en el bloqueo beta-adrenérgico sobre la PIO y / o en el efecto sistémico, en pacientes que están recibiendo un bloqueador beta-adrenérgico por vía oral y timolol oftálmico de manera concomitante.

Cuando timolol se administra concomitantemente con un fármaco que depleta las catecolaminas (por ejemplo, reserpina), el paciente debe ser monitorizado de cerca por posibles efectos aditivos y la posibilidad de que el paciente experimente hipotensión y / o bradicardia marcada, se puede producir vértigo, síncope y / o hipotensión postural.

La administración de bloqueadores de los canales de calcio o glucósidos cardíacos concomitantemente con bloqueadores beta-adrenérgicos puede tener un efecto aditivo sobre la prolongación de la conducción AV. Por esto es que se debe tener precaución si timolol y algún bloqueador de los canales de calcio se utilizan de forma concomitante en pacientes con trastornos en la conducción AV, insuficiencia ventricular izquierda y / o hipotensión. Verapamilo debe administrarse con precaución en pacientes tratados con timolol por vía oftálmica. Cuando se requiere terapia con bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, en la angina de pecho) se

recomienda un agente con efectos mínimos en el nodo SA y la conducción cardíaca (por ejemplo, nifedipino).

Se ha reportado bradicardia sinusal cuando timolol se administra de forma concomitante con inhibidores del citocromo P-450 isoenzima 2D6 (quinidina, cimetidina, darunavir, etc.) ya sea administrado por vía oral u oftálmica.

La administración de clonidina por vía oral junto con beta-bloqueadores puede exacerbar la hipertensión de rebote que puede surgir producto de la retirada de clonidina. No ha habido informes de exacerbación de la hipertensión de rebote tras la administración de timolol por vía oftálmica.

Sobredosificación:

Se han notificado casos de sobredosis accidental de timolol solución oftálmica, dando lugar a reacciones adversas similares a las observados con los agentes beta bloqueadores adrenérgicos, administrados por vía sistémica, tales como mareos, dolor de cabeza, dificultad respiratoria, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco. El tratamiento debe ser sintomático y de sostén.

Una sobredosis fue notificada con la ingesta de comprimidos de timolol en una mujer de 30 años de edad (650 mg) y con antecedentes de bloqueo cardíaco. Ella se recuperó sin tratamiento, pero en aproximadamente dos meses después de la sobredosificación desarrollado latido irregular del corazón, hipertensión, mareos, tinitus, fatiga, aumento del pulso, y bloqueo cardíaco.

Estudios in Vitro han demostrado que timolol es diálisable, sin embargo, en un estudio de pacientes con insuficiencia renal, demostró que timolol no se dializa con facilidad

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el envase.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

TIOF MAX

Antiglaucomatoso



Bibliografia:

L.M. Baiza Duran, et al. Laboratorios Sophia S.A. Pharmacokinetic study of ophthalmic solution in fixed combination of brimonidine tartrate, dorzolamide and timolol. Revista Mexicana de Oftalmología 2011, 85 (2): 62-68.

L.M. Baiza Duran, et al. Laboratorios Sophia S.A. The efficacy and safety of two fixed combinations: timolol-dorzolamide-brimonidine versus timolol-dorzolamide. A prospective, randomized, double-masked, multi-center, 6-month clinical trial. Ann Ophthalmol (Skokie). 2009 Fall-Winter;41(3-4):174-8.

Muñoz, Negrete F.J., Pérez López M., Won Kim H. R., Rebolleda G. New developments in glaucoma medical treatment. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología 2009, 84: 491 – 500.

Oh DJ, Chen JL, Vajaranant TS, Dikopf MS. Brimonidine tartrate for the treatment of glaucoma. Expert Opin Pharmacother. 2019 Jan;20(1):115-122.

Descripcion:

TIOF MAX contiene dorzolamida-timolol-brimonidina, el efecto combinado de estos tres agentes da por resultado una mayor disminución de la presión intraocular que la que se logra con uno u otro de los componentes utilizados de manera individual.

Composición:

Cada mL (20 gotas) de solución oftálmica estéril de TIOF MAX contiene:
Brimonidina (como tartrato) 2 mg
Timolol (como maleato) 5 mg
Dorzolamida (como clorhidrato) 20 mg
Excipientes: c.s.p.

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril de TIOF MAX contiene:
Brimonidina (como tartrato) 0,20 g
Timolol (como maleato) 0,50 g
Dorzolamida (como clorhidrato) 2,00 g
Excipientes: c.s.p.

Presentaciones:

TIOF MAX: Frasco de 5 mL

Propiedades Farmacológicas:

Brimonidina tartrato
El tartrato de brimonidina es un potente y selectivo agonista de los receptores adrenérgicos con una afinidad 1.000 veces mayor por el receptor 2 que por el receptor 1; comparativamente es 7-12 veces más selectivo que clonidina y 23-32 veces más selectivo que apraclonidina (p-aminoclonidina) sobre el receptor 2.
Brimonidina es un fármaco con propiedades altamente lipofílicas cuya principal vía de penetración ocular luego de su administración tópica es a través de la córnea.
Los adrenoreceptores 2 se localizan en gran número sobre células epiteliales del iris y del cuerpo ciliar, pero también en neuronas simpáticas postganglionares, músculo ciliar, retina y epitelio pigmentado de la retina. Los principales cambios inducidos por la unión de brimonidina al receptor 2 son la disminución de la liberación de catecolaminas en iris y cuerpo ciliar y la acumulación de AMPc en iris y células del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar, con la subsecuente menor producción de humor acuoso y facilitamiento del flujo uveoescleral, lo que reduce le presión intraocular. La administración tópica de brimonidina resulta en niveles de droga adecuados para activar los receptores 2 localizados en el segmento posterior del ojo, pero no se pudo demostrar vasoconstricción en un modelo diseñado para examinar la microvasculatura retiniana.
La brimonidina ha demostrado tener un efecto neuroprotector en modelos experimentales en ratas con daño mecánico en el nervio óptico.
La administración 2 veces al día en ojos glaucomatosos de monos cynomolgus redujo la presión intraocular hasta en un 49%, con la duración de dicho efecto hasta por 18 horas. En humanos, la aplicación tópica de brimonidina redujo la PIO en el lapso de 1 hora, con un efecto máximo en 2 a 3 horas y hasta 10 a 14 horas después de la instilación. El esquema sugerido de dosificación cada 8-12 horas proviene de esta evidencia.
Para la brimonidina y sus metabolitos, la principal vía de excreción es la renal.

Timolol maleato
Timolol es un betabloqueador no selectivo de receptores 1 y 2 que reduce tanto la presión intraocular elevada como la PIO normal.
Luego de la aplicación tópica de una gota de maleato de timolol, se detecta reducción de la PIO dentro de la primera hora, con efecto máximo a las 2 a 4 horas. Se puede mantener una reducción significativa de la presión intraocular por períodos de hasta 24 horas con una sola dosis. Al iniciar tratamiento se puede lograr una disminución en la presión intraocular de más de un 40%, pero a largo plazo disminuye el efecto del medicamento y sólo puede esperarse una reducción del 20 al 25%.
El maleato de timolol produce un efecto hipotensor en el ojo contralateral no tratado, que puede ser debido a una acción sistémica o a un efecto sobre vías nerviosas comunes a ambos ojos.
El medicamento puede absorberse sistémicamente y provocar una disminución de la frecuencia cardíaca, arritmias cardíacas y espasmo bronquial.
El mecanismo exacto de su efecto hipotensor ocular no se ha establecido, pero se cree que se debe a una disminución en la producción de humor acuoso.
El maleato de timolol reduce la presión intraocular ejerciendo poco o ningún efecto sobre el tamaño de la pupila o sobre la acomodación.

Dorzolamida clorhidrato
Dorzolamida inhibe la anhidrasa carbónica (AC), enzima ampliamente distribuida en el organismo. Para determinar el potencial de inhibición sobre la anhidrasa carbónica sistémica tras la administración tópica de dorzolamida, se midieron las concentraciones del medicamento y de su metabolito en eritrocitos y en plasma. Durante la administración crónica, la dorzolamida se acumula en los eritrocitos como resultado de su unión selectiva con la AC-II, mientras que en el plasma se mantienen concentraciones muy bajas del medicamento libre. El medicamento primario forma un solo metabolito n-desacetilado que inhibe menos a la AC-II, e inhibe además otra isoenzima menos activa, la AC-I. El metabolito también se acumula en los eritrocitos, donde se une principalmente a la AC-I. Dorzolamida se une moderadamente a proteínas plasmáticas (33% aproximadamente), y la mayor parte es excretada en la orina, sin cambios; el metabolito también es excretado por esta vía. Después de suspender su administración, dorzolamida abandona los eritrocitos en forma no lineal, con rápida disminución inicial de su concentración, seguida de una fase de eliminación más lenta con una semivida aproximada de cuatro meses.
Cuando se administró dorzolamida por vía oral para simular la exposición sistémica máxima tras la administración tópica ocular prolongada, se llegó al estado de equilibrio en 13 semanas. En dicho estado prácticamente no se detectó medicamento libre ni su metabolito en el plasma y la inhibición de la AC en los eritrocitos fue menor que la necesaria para producir efecto farmacológico sobre la función renal o la respiración.
Se observaron efectos farmacocinéticos similares tras la administración tópica crónica de clorhidrato de

dorzolamida. Aunque algunos pacientes de edad avanzada con deterioro renal (depuración de creatinina de 30-60 ml/min) tuvieron concentraciones más altas del metabolito en los eritrocitos, no hubo cambios significativos en la inhibición de la anhidrasa carbónica ni efectos colaterales sistémicos de importancia clínica atribuibles a esa diferencia.

A nivel ocular, el efecto combinado de estos tres agentes da por resultado una mayor disminución de la presión intraocular que la que se logra con uno u otro de los componentes utilizados de manera individual. Tras su administración tópica, la combinación fija dorzolamida-timolol-brimonidina disminuye la presión intraocular elevada, esté o no asociada con glaucoma. La presión intraocular elevada es un factor de riesgo mayor en la patogenia de la lesión del nervio óptico y de la pérdida de campo visual por glaucoma. Cuanto mayor sea la presión intraocular, mayor es la probabilidad de daño.
Con el objetivo de evaluar la penetración de la solución a través de la córnea, un estudio farmacocinético evaluó el coeficiente de partición de los componentes de una solución oftálmica en combinación fija de brimonidina, timolol y dorzolamida, y la concentración máxima en humor acuoso (HA) para cada uno de ellos. La concentración final para cada fármaco en HA fue valorada por difusión pasiva en modelo de conejo. Las concentraciones máximas alcanzadas en HA para brimonidina, dorzolamida y timolol fueron a los 15, 90 y 60 minutos respectivamente. La combinación fija de brimonidina-dorzolamida-timolol fue compatible y biodisponible para el control y manejo de la presión intraocular y del glaucoma.
Un estudio clínico realizado en 112 pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular comparó la eficacia y seguridad de la combinación fija de timolol 0.5%, dorzolamida 2% y brimonidina 0.2% en solución oftálmica versus una combinación fija de timolol 0.5% y dorzolamida 2%. La combinación fija triple fue significativamente más eficiente en la reducción de la presión intraocular promedio desde el inicio, y durante los seis meses que duró la investigación.

Indicaciones:

TIOF MAX es un medicamento indicado para la disminución a largo plazo de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o con hipertensión ocular.

Posología y Administración:

Dosis: Según prescripción médica
Uso: Oftálmico
Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

La dosis recomendada en adultos para el manejo a largo plazo del glaucoma o la hipertensión ocular es la aplicación de 1 gota en el(los) ojo(s) afectado(s) cada 12 horas.

Contraindicaciones:

TIOF MAX está contraindicado en cualquier caso de alergia conocida a alguno de los componentes de la fórmula.
TIOF MAX no deberá administrarse a sujetos que estén recibiendo fármacos inhibidores de la MAO.
TIOF MAX está contraindicado en individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma bronquial, bradicardia sinusal, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado.

Carcinogenesis:

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas con TIOF MAX para evaluar su potencial sobre estos efectos.

Reacciones Adversas:

Los efectos secundarios sistémicos adversos más frecuentemente reportados por el uso de brimonidina tópica son boca seca, somnolencia y/o fatiga, esto debido a que brimonidina es altamente lipofílica con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y ejercer efectos en el sistema nervioso central.
Los efectos secundarios tópicos adversos reportados más frecuentemente por el uso de timolol son hiperemia y ardor ocular, y se han reportado reacciones alérgicas que incluyen blefaroconjuntivitis y blefaritis alérgicas; se han reportado también casos de conjuntivitis folicular aguda, espasmo bronquial (principalmente en pacientes con enfermedades broncoespásticas preexistentes), insuficiencia respiratoria y disnea.
Los efectos adversos más frecuentes relacionados con la aplicación de dorzolamida son ardor ocular transitorio, distorsión del gusto, erosión corneal, inyección conjuntival, visión borrosa, lagrimeo y comezón ocular.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:
No existen datos disponibles.

Precauciones y Advertencias:

Los agentes betabloqueadores tienen efectos potenciales sobre la presión sanguínea y el pulso, por lo que deberán emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular.
TIOF MAX se debe usar con cuidado en pacientes con daño hepático o renal, ya que no existen estudios en pacientes de estas características.
Debe usarse con cautela en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral coronaria, fenómeno de Raynaud e hipotensión ortostática o tromboangeítis obliterante.

Embarazo y Lactancia:

No existen estudios adecuadamente controlados en mujeres embarazadas acerca del efecto de brimonidina, dorzolamida ni timolol sobre el desarrollo del feto, aunque en modelos animales se ha demostrado que brimonidina atraviesa la barrera placentaria.
Por tanto, el uso de TIOF MAX durante el embarazo sólo se justifica cuando los beneficios potenciales para la madre sean mayores que el riesgo potencial para el feto. No se recomienda el uso de TIOF MAX durante la lactancia.

Interacciones:

Brimonidina atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica y puede causar por sí solo efectos sobre el sistema nervioso central; se debe considerar la posibilidad de un efecto aditivo con fármacos depresores del sistema nervioso central (alcohol, barbitúricos, benzodiacepinas, opioides y anestésicos) cuando se utilice TIOF MAX.
Los anestésicos tópicos pueden aumentar la absorción de las drogas tópicas y favorecer la aparición de los efectos adversos del timolol.
El uso concomitante de agentes betabloqueadores con digitálicos o calcioantagonistas puede tener efectos aditivos en la prolongación del tiempo de conducción auriculoventricular. Si se administra un betabloqueador junto con drogas depletoras de catecolaminas, como la reserpina, pueden producirse efectos aditivos que favorezcan la ocurrencia de hipotensión arterial y/o bradicardia, que pueden ocasionar vértigo, síncope o hipotensión postural.
Los betabloqueadores tópicos pueden tener efectos aditivos con los betabloqueadores sistémicos.

Sobredosificación:

No existe información acerca de intoxicación por el uso tópico de TIOF MAX.
La sobredosificación tópica puede favorecer la aparición de los efectos secundarios y adversos locales y sistémicos.

No hay datos disponibles en relación con la sobredosis en humanos.
En caso de ingesta accidental, administre líquidos orales para diluirlo.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.
No utilizar el contenido más allá de dos meses después de la apertura del frasco. Descartar el remanente.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas.

TIOF PLUS

Antiglaucomatoso



Descripcion:

TIOF Plus contiene timolol y dorzolamida, pertenece a la clase terapéutica antiglaucomatoso

Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Dorzolamida (como Clorhidrato) 2 g
Timolol (como Maleato) 0,5 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Frasco de 10 mL de solución oftálmica

Propiedades Farmacológicas:

TIOF PLUS es una combinación de un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica como dorzolamida y un agente beta-bloqueador adrenérgico tópico como timolol.

Los beta-bloqueadores se consideran los fármacos de elección para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto o la hipertensión ocular. La adición de un segundo fármaco, como un inhibidor de la anhidrasa carbónica, se considera cuando se requiere un mayor control sobre la presión intraocular.

Timolol ha demostrado ser aproximadamente ocho veces más potente que propranolol cuando se administra sistemicamente, no posee actividad simpaticomimética intrínseca. Se ha demostrado que este compuesto posee un gran margen de seguridad cuando se administra por diferentes vías. Timolol disminuye la presión intraocular en conejos, estos sean sanos o glaucomatosos. Finalmente, Timolol desciende la PIO en voluntarios normales sin afectar el tamaño de la pupila, la agudeza visual, la presión sanguínea o la frecuencia cardíaca.

MECANISMO DE ACCIÓN

Ambos componentes disminuyen la presión intraocular, poseen efectos aditivos sobre la disminución de la PIO debido a sus distintos mecanismos de acción sobre la reducción de la secreción de humor acuoso.

Timolol es un bloqueador beta adrenérgico, no selectivo, el cual compite con las catecolaminas para ocupar los sitios del receptor b simpático (tanto $beta_1$ y $beta_2$) inhibiendo la producción de humor acuoso, sin ningún efecto significativo sobre su flujo de salida, este efecto puede estar relacionado con la baja activación de la adenilato ciclasa, activación que esta mediada a través de los receptores adrenérgicos beta-2 en el proceso ciliar.

Timolol no presenta actividad simpaticomimética intrínseca, anestesia local o estabilizante de la membrana.

La anhidrasa carbónica es una enzima que se encuentra en varios tejidos del cuerpo, entre ellos los ojos; su función es catalizar la reacción de hidratación del dióxido de carbono y deshidratación del ácido carbónico.

Dorzolamida es un inhibidor específico de la anhidrasa carbónica II, la inhibición de esta enzima en los procesos ciliares del ojo disminuye la secreción de humor acuoso, probablemente secundaria a una disminución de la formación de bicarbonato, con la subsecuente disminución en el transporte de iones sodio y fluidos.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Dorzolamida
Cuando se aplica dorzolamida tópicamente, alcanza la circulación sistémica. Dorzolamida se acumula en los eritrocitos durante una dosificación crónica como resultado de la unión a la anhidrasa carbónica II (CA II). La droga produce un metabolito N-desetilado, que inhibe la CA-II, menos potentemente que la droga sin metabolizar, pero que también inhibe la CA-I. El metabolito también se acumula en los eritrocitos donde se une principalmente a la CA-I. Las concentraciones de dorzolamida y del metabolito en el plasma están generalmente en el límite de cuantificación (15 nM). Dorzolamida se une parcialmente a proteínas plasmáticas (aproximadamente 33%).

Dorzolamida y su metabolito son principalmente excretados por la orina. Cuando ya no se administra más Dorzolamida, la droga tiene una rápida declinación en una primera fase, luego tiene una fase de eliminación lenta que tiene una vida media de eliminación de alrededor de 4 meses.

Timolol
En un estudio de concentraciones de droga en el plasma en seis pacientes, se utilizó administración tópica de Timolol 0,5% solución oftálmica dos veces al día. Se observó un peak de concentración en el plasma a la mañana siguiente de 0,46 ng/mL.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos: La eficacia y seguridad del medicamento es similar tanto en pacientes geriátricos como en los pacientes más jóvenes, lo que sugiere la falta de necesidad de ajuste de dosis. Sin embargo, se sugiere supervisión periódica en pacientes con antecedentes renales y/o hepáticos.

Pacientes pediátricos: La seguridad y eficacia de la combinación no ha sido establecida en niños menores de 2 años de edad.

Insuficiencia renal: Debido a la excreción renal de dorzolamida y su metabolito, la combinación de dorzolamida con timolol no se recomienda en pacientes con un clearance de creatinina inferior a 30 mililitros / minuto (ml / min). Datos farmacocinéticos o clínicos del uso de la combinación en pacientes con insuficiencia renal leve, no están disponibles.

Insuficiencia hepática: Se recomienda precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. Como dorzolamida y timolol experimenta un metabolismo hepático, sería prudente evitar la combinación en pacientes con enfermedad hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática leve, debe llevarse a cabo supervisión periódica para evitar la respuesta exagerada en la disminución de la presión intraocular y la toxicidad durante la terapia tópica.

Indicaciones:

Tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo u otros glaucomas secundarios de ángulo abierto cuando la terapia concomitante es aprobada.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.
Dosis usual adultos:1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 2 veces al día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula.
No administrar a pacientes que padezcan o presenten antecedentes de asma bronquial, contraindicado en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular en segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca evidente y en pacientes con shock cardiogénico.

Reacciones Adversas:

Aproximadamente el 5% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Los eventos adversos reportados más frecuentemente fueron alteración del gusto (amargo, ácido, o inusual gusto), ardor y/o picazón ocular en hasta un 30% de los pacientes.

Hiperemia conjuntival, visión borrosa, queratitis superficial o picor ocular se ha informado de entre un 5% a un 15% de los pacientes.

Los siguientes eventos adversos fueron reportados en el 1 a 5% de los pacientes: dolor abdominal, dolor de espalda, blefaritis, bronquitis, visión borrosa, secreción conjuntival, edema conjuntival, folículos conjuntivales, conjuntivitis, erosión corneal, escozor corneal, opacidad del cristalino, tos, mareo, sequedad de ojos, dispepsia, desechos de ojos, secreción ocular, dolor ocular, lagrimeo ocular, edema palpebral, eritema palpebral, exudado párpado / escalas, dolor o malestar de los párpados, sensación de cuerpo extraño, excavación glaucomatosa, dolor de cabeza, hipertensión, síntomas de gripe, coloración del núcleo del cristalino, opacidad del cristalino, náuseas, faringitis, cataratas subcapsulares, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, defectos del campo visual, desprendimiento vítreo.

Los siguientes eventos adversos se han producido con una incidencia inferior al <1%, o han sido reportados como experiencia post comercialización, estos efectos son: bradicardia, insuficiencia cardíaca, accidente vascular cerebral, dolor de pecho, desprendimiento coroideo tras cirugía de filtración, depresión, diarrea, sequedad de boca, disnea, bloqueo cardíaco, hipotensión, iridociclitis, infarto de miocardio, congestión nasal, parestesia, fotofobia, insuficiencia respiratoria, erupciones en la piel, urolitiasis, y vómitos.

Siempre es recomendable tener en consideración otras reacciones adversas que se hayan comunicado con la administración individual de los componentes de este medicamento, aunque no se han reportado producto de la administración de la combinación dorzolamida-timolol.

Los efectos adversos adicionales que hayan sido reportados en la experiencia clínica con timolol u otros agentes beta-bloqueadores administrado por vía ORAL; pueden ser considerados efectos potenciales de timolol por vía oftálmica.

Precauciones y Advertencias:

TIOF PLUS contiene dorzolamida, una sulfamida, y timolol, un beta-bloqueador adrenérgico, y aunque se administra por vía oftálmica, ambos principios activos se absorben a nivel sistémico. Por lo tanto, los mismos tipos de reacciones adversas que son atribuibles a las sulfonamidas y / o a la administración sistémica de beta-bloquedores adrenérgicos pueden ocurrir con la administración tópica. Por ejemplo, graves reacciones respiratorias y cardiacas, incluso muerte por broncoespasmo en pacientes con asma y, raramente, muerte asociada a insuficiencia cardiaca, reacciones que se han reportado tras la administración oftálmica de timolol.

Raramente se han producido muertes, debido a reacciones severas a las sulfonamidas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas. La sensibilización puede recurrir cuando un grupo de las sulfamidas es re-administrada independientemente de la vía de administración. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, debe interrumpirse el uso de esta preparación.

La estimulación simpática puede ser esencial para el apoyo de la circulación en las personas con disminución de la contractilidad del miocardio, y su inhibición por bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede precipitar una insuficiencia cardiaca más grave. En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardiaca; la depresión del miocardio producto de la administración de beta-bloqueadores por un período de tiempo puede, en algunos casos, conducir a insuficiencia cardiaca. Al primer signo o síntoma de insuficiencia cardiaca, se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de intensidad leve o moderada, enfermedad broncoespástica, o antecedentes de enfermedad broncoespástica (excepto el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, ya que en estas patologías este medicamento esta contraindicado) deberían, en general, no recibir agentes beta-bloqueadores, incluyendo timolol.

La necesidad o conveniencia de retirar el tratamiento con bloqueadores beta-adrenérgicos antes de una cirugía mayor es controvertida. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos reduce la capacidad del corazón para responder a los estímulos mediados adrenérgicamente. Esto puede aumentar los riesgos inherentes a la anestesia general en procedimientos quirúrgicos. Algunos pacientes, que reciben bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos han experimentado hipotensión grave, durante la anestesia. Dificultad en la reanudación y el mantenimiento de los latidos del corazón también ha sido reportada. Por estas razones, en pacientes sometidos a cirugía, algunos autores recomiendan la retirada gradual de los receptores beta-adrenérgicos antes de la cirugía. Si es necesario durante la cirugía, los efectos de la beta-bloqueadores pueden ser revertidos con la administración de agonistas adrenérgicos.

Los bloqueadores beta-adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes que presenten hipoglucemia espontánea o a pacientes diabéticos. Los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

La administración de bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar ciertos signos clínicos del hipertiroidismo (por ejemplo, taquicardia). Los pacientes con sospecha de desarrollo de tirotoxicosis deben ser manejados con cuidado para evitar la retirada brusca de los beta-bloqueadores, con el fin de evitar una tormenta tiroidea.

No ha sido estudiado el efecto de Dorzolamida en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina < 30 mL/min.). Como Dorzolamida y sus metabolitos son excretados principalmente por los riñones, no se recomienda su uso en este tipo de pacientes.

No existen estudios con Dorzolamida en pacientes con deterioro hepático, por lo tanto, se debe usar con precaución en este tipo de pacientes.

Se han informado efectos adversos oculares con la administración crónica de Dorzolamida, principalmente conjuntivitis y reacciones palpebrales, algunas de estas reacciones tuvieron el curso de una reacción alérgica y cesaron con la suspensión del medicamento.

Se ha informado que el uso de bloqueadores beta-adrenérgicos potencian la debilidad muscular compatible con ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada). Con Timolol rara vez se ha reportado aumento de la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.

La combinación de timolol con dorzolamida no ha sido estudiada en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Se han reportado casos de desprendimiento de coroides después de procedimientos de filtración junto con terapia que reduce la secreción de humor acuoso (por ejemplo, timolol).

Se han notificado casos de queratitis bacteriana asociada al uso de productos tópicos oftálmicos, disponibles en contenedores multi-dosis. Estos contenedores se habían contaminado inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Hay un mayor potencial para el desarrollo de edema corneal en pacientes con recuentos bajos de células endoteliales. Administre con precaución a este grupo de pacientes.

No hay información respecto al uso de Dorzolamida solución oftálmica en los pacientes que utilizan lentes de contacto. Los lentes de contacto blandos pueden absorber el cloruro de benzalconio que contiene la formulación de Dorzolamida.

Si se emplean 2 o más medicamentos tópicos oftálmicos, se deben administrar con un intervalo de 10 minutos, por lo menos, entre uno y otro.

Embarazo y Lactancia:

Clasificado en Categoría C. Se han realizado estudios en ratas con Dorzolamida, con dosis de 31 veces lo recomendado por vía oftálmica en el humano, se han encontrado malformaciones a nivel vertebral, disminución en el peso y desarrollo de los fetos. Estudios de teratogenicidad con Timolol en monos, ratas y conejos con dosis de 7.000 veces la dosis recomendada por vía oftálmica en humanos, no demuestra evidencia de malformaciones fetales. Dorzolamida / timolol se puede utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Puesto que se desconoce si la Dorzolamida es excretada en la leche materna, y Timolol si se ha encontrado en leche materna luego de administraciones orales o por vía ocular, se aconseja administrar a las mujeres durante la lactancia sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el recién nacido.

Interacciones:

Existe la posibilidad de un efecto aditivo en el bloqueo beta-adrenérgico sobre la PIO y / o en el efecto sistémico, en pacientes que están recibiendo un bloqueador beta-adrenérgico por vía oral y timolol oftálmico de manera concomitante.

Cuando la combinación se administra concomitantemente con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral, existe un potencial de efecto aditivo en los efectos sistémicos conocidos por inhibición de la anhidrasa carbónica. La administración concomitante de dorzolamida / timolol por vía oftálmica e inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral no es recomendable.

Cuando timolol se administra concomitantemente con un fármaco que depleta las catecolaminas (por ejemplo, reserpina), el paciente debe ser monitorizado de cerca por posibles efectos aditivos y la posibilidad de que el paciente experimente hipotensión y / o bradicardia marcada, se puede producir vértigo, síncope y / o hipotensión postural.

La administración de bloqueadores de los canales de calcio o glucósidos cardíacos concomitantemente con bloqueadores beta-adrenérgicos puede tener un efecto aditivo sobre la prolongación de la conducción AV. Por esto es que se debe tener precaución si timolol y algún bloqueador de los canales de calcio se utilizan de forma concomitante en pacientes con trastornos en la conducción AV, insuficiencia ventricular izquierda y / o hipotensión. Verapamilo debe administrarse con precaución en pacientes tratados con timolol por vía oftálmica. Cuando se requiere terapia con bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, en la angina de pecho) se recomienda un agente con efectos mínimos en el nodo SA y la conducción cardíaca (por ejemplo, nifedipino).

Se ha reportado bradicardia sinusal cuando timolol se administra de forma concomitante con inhibidores del citocromo P-450 isoenzima 2D6 (quinidina, cimetidina, darunavir, etc.) ya sea administrado por vía oral u oftálmica.

La administración de clonidina por vía oral junto con beta-bloqueadores puede exacerbar la hipertensión de rebote que puede surgir producto de la retirada de clonidina. No ha habido informes de exacerbación de la hipertensión de rebote tras la administración de timolol por vía oftálmica.

Sobredosificación:

No hay datos disponibles sobre la sobredosis humana con timolol – dorzolamida administrados por vía oftalmica.

Síntomas que podrían aparecer tras una sobredosificación son compatibles con la sintomatología tras una sobredosis sistémica de beta-bloqueadores o inhibidores de la anhidrasa carbónica, estos signos incluyen desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado de acidosis, mareos, dolor de cabeza, dificultad respiratoria, bradicardia, broncoespasmo, paro cardíaco y posibles efectos sobre el sistema nervioso central.

El tratamiento debe ser sintomático y de sostén. Se deben vigilar las concentraciones séricas de electrolitos (principalmente el potasio) y el pH sanguíneo.

Un estudio de pacientes con insuficiencia renal mostró que timolol no es diálisable fácilmente.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños.
Mantener en su envase original.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase, protegido de la luz.
No congelar.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No utilizar el contenido más allá de dos meses después de la apertura del frasco.

TRAVOF SP

Antiglaucomatoso



Bibliografia:

1) Ficha técnica producto TRAVOPROST 40 microgramos/mL colirio en solución. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), [en línea] <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01199001/FT_01199001.html>.

2) Ficha técnica producto TRAVOPROST 40 microgramos/mL colirio en solución. U.S. Food & Drug Administration (FDA), [en línea] <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021257s025lbl.pdf>.

3) El roy Dixon, MD, Theresa Landry, PhD et. al - A 3-month safety and efficacy study of travoprost 0,004% ophthalmic solution compared with timolol in pediatric patients with glaucoma or ocular hipertensión - Published by Elservier Inc. on behalf of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus [en línea] <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaapos.2017.07.202>

Descripcion:

Travoprost, un análogo de la prostaglandina F2 , es un agonista completo de alta selectividad. Posee una elevada afinidad por el receptor PF de prostaglandinas y es un agente hipotensor ocular, estructural y farmacológicamente relacionado con otros agentes de esta clase (por ejemplo, Latanoprost).

Composición:

Cada 1 ml (32 gotas) de solución oftálmica contiene:
Travoprost 0,04 mg
Excipientes c.s.

Cada 100 ml de solución oftálmica contienen:
Travoprost 0,004 g
Excipientes c.s

Presentaciones:

Envase de 2,5 mL

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:
Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos-preparados antiglaucoma y mióticos-análogos prostaglandinas.
Código ATC: S01E E04

Mecanismo de acción:
Travoprost, un análogo de la prostaglandina F_2 , es un agonista completo muy selectivo. Posee una elevada afinidad por el receptor PF de prostaglandinas y reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso a través de las vías trabecular y uveoscleral. La reducción de la presión intraocular en humanos se inicia aproximadamente 2 horas después de la administración y el efecto máximo se alcanza después de 12 horas. Con una única dosis pueden mantenerse descensos significativos de la presión intraocular durante periodos superiores a 24 horas.

Población pediátrica:
La eficacia de travoprost solución oftálmica en pacientes pediátricos desde los 2 meses de edad a menores de 18 años de edad se demostró en un estudio clínico, doble ciego, de 12 semanas de duración con travoprost en comparación con timolol en 152 pacientes diagnosticados con hipertensión ocular o glaucoma pediátrico. Los pacientes recibieron travoprost 0,004% una vez al día o timolol 0,5% (o 0,25% en sujetos menores de 3 años de edad) dos veces al día. La variable principal de eficacia fue el cambio en la presión intraocular (PIO) con respecto a la basal en la semana 12 del estudio. Las reducciones de la PIO media fueron similares en los grupos de travoprost y timolol (ver Tabla 1).

En los grupos de edad de 3 a <12 años (n=36) y de 12 a <18 años (n=26), la reducción de la PIO media en la semana 12 en el grupo de travoprost fue similar a la del grupo de timolol. La reducción de la PIO media en la semana 12 en el grupo de edad de 2 meses a <3 años fue de 1,8 mmHg en el grupo de travoprost y 7,3 mmHg en el grupo de timolol. Las reducciones de PIO para este grupo se basaron solamente en 6 pacientes del grupo de timolol y en 9 pacientes del grupo de travoprost, donde 4 pacientes del grupo de travoprost frente a 0 pacientes del grupo de timolol, no experimentaron una reducción significativa de la PIO media en la semana 12. No se dispone de datos en niños menores de 2 meses de edad.

El efecto sobre la PIO se vio tras la segunda semana de tratamiento y se mantuvo constante a lo largo de las 12 semanas de duración del estudio para todos los grupos de edad.

Tabla 1

Comparación del cambio en la PIO media con respecto a la Basal (mmHg) en la semana 12

Travoprost		**Timolol**			
N	Media (SE)	N	Media (SE)	Diferencia Media	(95% CI)
53	-6,4 (1,05)	60	-5,8 (0,96)	-0,5	(-2,1 1,0)

SE = Error Estándar; CI = Intervalo de Confianza
Diferencia Media Travoprost - Timolol. Estimaciones basadas en medias de los mínimos cuadrados derivadas de un modelo estadístico que tiene en cuenta las medidas de PIO correlacionadas por paciente cuyo diagnostico primario y estrato de PIO basal están en el modelo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Travoprost es un profármaco en forma de éster. Se absorbe a través de la córnea en la que el éster isopropílico se hidroliza a ácido libre activo.

Distribución:
Con la administración oftálmica de travoprost, se ha demostrado una baja exposición sistémica al ácido libre activo. Las concentraciones plasmáticas máximas de ácido libre se observan entre 10 y 30 minutos después de la administración de la dosis. Los niveles plasmáticos descienden rápidamente antes de 1 hora tras la administración. No se ha podido determinar la semivida de eliminación del ácido libre activo en humanos debido a las bajas concentraciones plasmáticas y a su rápida eliminación tras la administración oftálmica.

Biotransformación:
El metabolismo es la principal vía de eliminación de travoprost y del ácido libre activo. Las vías metabólicas sistémicas son paralelas a las de la prostaglandina endógena F_2 que se caracterizan por la reducción del doble enlace 13-14, oxidación del 15-hidroxilo y lisis -oxidativa de la parte superior de la cadena.

Eliminación:
El ácido libre de travoprost y sus metabolitos se excretan mayoritariamente por vía renal. Travoprost se ha

estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave y en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (aclaramiento de creatinina de tan sólo 14 mL/min). No es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

Población pediátrica:
La tendencia general muestra que la exposición plasmática al ácido libre de travoprost tras administración oftálmica de travoprost es extremadamente baja en todos los grupos de edad evaluados.

Indicaciones:

Travof® SP está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes adultos con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto.
Travof® SP está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes pediátricos de 2 meses de edad a < 18 años con hipertensión ocular o glaucoma pediátrico.

Posología y Administración:

Vía de Administración: Tópico oftálmico.
Dosis: Según prescripción médica.
Dosis Usual: La dosis usual es de una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día, administrado en la noche. La dosis no debe exceder de una vez al día, puesto que se ha demostrado que con más frecuencia la administración de Travoprost puede disminuir el efecto reductor de la presión intraocular.
Luego de la administración es aconsejable ocluir el conducto nasolagrimal o cerrar suavemente los ojos. De este modo puede reducirse la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y la probabilidad de reacciones adversas sistémicas.
Travoprost puede ser utilizado simultáneamente con otros medicamentos oftálmicos tópicos para reducir la presión intraocular. Si se emplea más de un fármaco por vía oftálmica, la aplicación de los medicamentos debe espaciarse por lo menos en cinco (5) minutos.
Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe sobrepasar de una gota diaria en el ojo(s) afectado(s).
Cuando Travoprost vaya a sustituir a otro medicamento antiglaucomatoso oftálmico, se debe interrumpir la administración de ese otro medicamento e iniciarse la administración de Travoprost al día siguiente.

Población pediátrica:
Se puede utilizar Travoprost en pacientes pediátricos desde los 2 meses de edad a <18 años con la misma posología que en adultos. Sin embargo, los datos en el grupo de edad de 2 meses a <3 años son limitados.
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Travoprost en niños menores de 2 meses.

Contraindicaciones:

Travof® SP está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Reacciones Adversas:

Tabla de reacciones adversas
Las siguientes reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas

Sistema de clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	hipersensibilidad, alergia estacional
Trastornos psiquiátricos	No conocida	depresión, ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	cefalea
	Raras	mareo, defecto del campo visual, disgeusia
Trastornos oculares	Muy frecuentes	hiperemia ocular
	Frecuentes	hiperpigmentación del iris, dolor ocular, molestia ocular, ojo seco, prurito en el ojo, irritación ocular
	Poco frecuentes	erosión corneal, uveítis, iritis, inflamación de cámara anterior, queratitis, queratitis puntiforme, fotofobia, secreción ocular, blefaritis, eritema del párpado, edema periorbital, prurito en el párpado, agudeza visual disminuida, visión borrosa, lagrimeo aumentado, conjuntivitis, ectropión, catarata, costra en margen de párpado, crecimiento de las pestañas
	Raras	iridociclitis, herpes simplex oftálmico, inflamación ocular, fotopsia, eczema del párpado, edema conjuntival, halo visual, folículos conjuntivales, hipoestesia del ojo, triquiasis meibomitis, pigmentación de la cámara anterior, midriasis, astenopía, hiperpigmentación de las pestañas, engrosamiento de las pestañas
	No conocida	edema macular, surco palpebral hundido
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	vértigo, acúfenos
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	palpitaciones
	Raras	frecuencia cardiaca irregular, frecuencia cardiaca disminuida
	No conocida	dolor torácico, bradicardia, taquicardia, arritmia
Trastornos vasculares	Raras	presión arterial diastólica disminuida, presión arterial sistólica aumentada, hipotensión, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	tos, congestión nasal, irritación de garganta
	Raras	disnea, asma, trastorno respiratorio, dolor orofaríngeo, disfonía, rinitis alérgica, sequedad nasal
	No conocida	empeoramiento del asma, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Raras	úlcera péptica reactivada, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, boca seca
	No conocida	diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	hiperpigmentación de la piel (periocular), cambio de color de la piel, textura anormal del pelo, hipertricosis
	Raras	dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, eritema, erupción, cambios de color del pelo, madarosis
	No conocida	prurito, crecimiento anormal del pelo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	dolor musculoesquelético, artralgia
Trastornos renales y urinarios	No conocida	disuria, incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	astenia
Exploraciones complementarias	No conocida	antígeno prostático específico elevado

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Precauciones y Advertencias:

Cambio de color del ojo:
Travoprost puede modificar gradualmente el color del ojo al aumentar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) de los melanocitos. Antes de instaurar el tratamiento debe informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El tratamiento unilateral puede dar lugar a una heterocromía permanente. Actualmente se desconocen los efectos a largo plazo sobre los melanocitos y sus consecuencias. El cambio del color del iris se produce lentamente y puede no ser apreciable durante meses o años. Esta alteración en el color del ojo se ha observado predominantemente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, marrón azulada, marrón grisáceo, marrón amarillenta o marrón verdoso; no obstante, también se ha observado en pacientes con ojos marrones. Generalmente la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, aunque todo o parte del iris puede volverse más marrón. No se ha observado incremento del pigmento marrón del iris tras interrumpir el tratamiento.

Cambios periorbitales y del párpado:
La utilización de travoprost está relacionada con la aparición de oscurecimiento de la piel periorbital y/o del párpado en un 0,4% de los pacientes.
También se ha observado con análogos de prostaglandinas cambios periorbitales y en el párpado incluyendo profundización del surco del párpado.
Travoprost puede alterar gradualmente las pestañas del ojo(s) tratado(s); estos cambios consisten en: aumento de la longitud, grosor, pigmentación y/o número de pestañas. Actualmente se desconoce el mecanismo de los cambios en las pestañas y sus consecuencias a largo plazo.
No se tiene experiencia con TRAVOF® SP en afecciones oculares inflamatorias, ni en glaucoma congénito, de ángulo estrecho, de ángulo cerrado o neovascular y sólo hay experiencia limitada en enfermedad ocular tiroidea, en glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos y en glaucoma pigmentario o pseudoexfoliativo. Por lo que, TRAVOF® SP puede utilizarse con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa.

Pacientes afáquicos:
Se ha notificado edema macular durante el tratamiento con análogos de la prostaglandina F_2 . Se recomienda precaución cuando se utiliza TRAVOF® SP en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con cápsula posterior del cristalino desgarrada o con lente intraocular implantada en la cámara anterior, o en pacientes con factores conocidos de riesgo de edema macular quístico.

Iritis/uveítis:
TRAVOF® SP se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos que predispongan a iritis/uveítis.

Contacto con la piel:
Se debe evitar el contacto de travoprost con la piel ya que se ha demostrado que este presenta absorción transdérmica.
Las prostaglandinas y análogos a las prostaglandinas son compuestos biológicamente activos que pueden absorberse a través de la piel. Las mujeres embarazadas o que estén tratando de quedarse embarazadas deben tomar las precauciones adecuadas para evitar la exposición directa al contenido del frasco. En el caso improbable de contacto con una parte importante del contenido del frasco, límpiese de inmediato y minuciosamente la zona expuesta.

Lentes de contacto:
Debe instruirse a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de TRAVOF® SP y esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de colocarse las lentes de contacto.

Población pediátrica:
Los datos de eficacia y seguridad en el grupo de edad de 2 meses a <3 años (9 pacientes) son limitados. No se dispone de datos en niños menores de 2 meses de edad.
En niños <3 años de edad que sufren principalmente de GCP (glaucoma congénito primario), la cirugía (p. ej.

trabeculotomía/goniotomía) sigue siendo el tratamiento de primera línea.
No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de TRAVOF® SP sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, como con cualquier colirio, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil/contracepción:
TRAVOF® SP no debe utilizarse en mujeres en edad fértil a no ser que se adopten medidas anticonceptivas adecuadas.
Embarazo:
TRAVOF® SP tiene efectos farmacológicos dañinos en el embarazo y/o el feto/recién nacido.
TRAVOF® SP no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese estrictamente necesario.
Lactancia:
Se desconoce si travoprost procedente del colirio es excretado en la leche materna humana. No se recomienda la utilización de TRAVOF® SP en mujeres en periodo de lactancia.
Fertilidad:
No existen datos en relación a los efectos de TRAVOF® SP sobre la fertilidad humana.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Sobredosificación:

No se han notificado casos de sobredosis. Es muy poco probable que se produzca una sobredosificación en el sitio de aplicación, pero en el caso de ocurrir, el fármaco puede eliminarse del ojo(s) con agua tibia. En caso de sospecha de ingestión oral se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas llevando al paciente a un centro hospitalario.

TRAVOF T SP

Antiglaucomatoso



Bibliografia:

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.
Paraguay: Venta bajo receta médica. Importado y distribuido por DISFAR S.R.L. Olegario Andrade N° 1978. D.T. Gustavo Almada. Reg. Prof. 2708. Venta autorizada por DINAVISA. 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: (021) 220 – 418. Asunción – Paraguay.
República Dominicana: Venta bajo receta médica. Titular Laboratorios Saval S.A. Chile.
Uruguay: Todo medicamento es potencialmente tóxico. En caso de intoxicación, llamar al C.I.A.T. – Tel: 1722

Elaborado y distribuido en Chile por
Laboratorios SAVAL S.A.
DIVISIÓN OFTALMER NICOLICH
Av. Pdte. Eduardo Frei Montalva 4.600
Renca, Santiago.
www.savalcorp.com

Descripcion:

Travof T SP contiene dos sustancias activas: Travoprost y Timolol maleato. Estos dos componentes disminuyen la presión intraocular mediante mecanismos de acción complementarios y la combinación de sus efectos produce una reducción adicional de la presión intraocular en comparación con cada uno de los componentes por separado.

Composición:

Cada 100 mL de solución oftálmica contiene:
Travoprost 0,004 g
Timolol (como maleato) 0,5 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase de 2,5 mL

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; Preparados antiglaucoma y mióticos, código ATC: S01ED51.

Mecanismo de acción:
TRAVOF- T SP contiene dos sustancias activas: travoprost y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la presión intraocular mediante mecanismos de acción complementarios y la combinación de sus efectos produce una reducción adicional de la PIO en comparación con cada uno de los componentes por separado.
Travoprost, un análogo de la prostaglandina F2 , es un agonista completo muy selectivo. Posee una elevada afinidad por el receptor PF de prostaglandinas y reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso a través de las vías trabecular y uveoscleral. La reducción de la PIO en humanos se inicia aproximadamente 2 horas tras la administración y el efecto máximo se alcanza después de 12 horas. La reducción significativa de la presión intraocular puede mantenerse con una dosis única durante períodos superiores a 24 horas.

Timolol es un agente bloqueante adrenérgico no selectivo que carece de actividad simpaticomimética intrínseca, actividad depresora directa del miocardio o actividad estabilizadora de membrana. Los estudios en humanos con tonografía y fluorofotometría sugieren que su acción predominante se relaciona con reducción de la formación de humor acuoso y con un leve incremento del flujo de salida.

Farmacología secundaria
Travoprost aumentó significativamente el flujo sanguíneo de la papila óptica en conejos tras 7 días de administración tópica por via oftálmica (1,4 microgramos, una vez al día).

Efectos farmacodinámicos
Efectos clínicos:
Según la literatura en un ensayo clínico controlado de 12 meses, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y una PIO basal media de 25 a 27 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución administrado una vez al día por la mañana, fue de 8 a 10 mmHg. La no inferioridad de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución frente a latanoprost 50 microgramos/ml + timolol 5 mg/ml respecto a la reducción media de la PIO se demostró en todas las visitas a través de todos los controles a distintos tiempos.

En un ensayo clínico controlado de 3 meses, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y una PIO basal media de 27 a 30 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución administrado una vez al día por la mañana fue de 9 a 12 mmHg y fue hasta 2 mmHg superior al de travoprost 40 microgramos/ml administrado una vez al día por la noche y de 2 a 3 mmHg superior al de timolol 5 mg/ml administrado dos veces al día. Se observó una reducción estadísticamente superior en la PIO media de la mañana (8AM-24 horas después de la última dosis de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución) en comparación con travoprost en todas las visitas a lo largo del ensayo.

En dos ensayos clínicos controlados, de tres meses, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y una PIO basal media de 23 a 26 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución administrado una vez al día por la mañana fue de 7 a 9 mmHg. Las reducciones de la PIO media fueron no inferiores, aunque numéricamente más bajas, que las alcanzadas con el tratamiento concomitante con travoprost 40 microgramos/ml administrado una vez al día por la noche y timolol 5 mg/ml administrado una vez al día por la mañana.

En un ensayo clínico controlado, de 6 semanas, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y una PIO basal media de 24 a 26 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución (conservante-polyquaternium-1) administrado una vez al día por la mañana fue de 8 mmHg, equivalente a la de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución (conservante-cloruro de benzalconio).

En estos ensayos los criterios de inclusión fueron comunes a excepción del criterio de la PIO basal y de la respuesta al tratamiento previo de la PIO. En el desarrollo clínico de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución se incluyeron pacientes no tratados previamente y pacientes en tratamiento. La respuesta insuficiente a la monoterapia no fue un criterio de inclusión.

Los datos existentes sugieren que la administración por la noche podría tener algunas ventajas en la reducción de la PIO media. Cuando se recomienda la administración por la mañana en vez de por la noche, se debería considerar la comodidad del paciente y la probabilidad de cumplimiento del tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Travoprost y timolol se absorben a través de la córnea. Travoprost es un profármaco en forma de éster que se hidroliza rápidamente a ácido libre activo en la córnea. Después de administrar travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución PQ una vez al día en sujetos sanos (N=22) durante 5 días, travoprost ácido libre no fue cuantificable en muestras de plasma de la mayoría de los sujetos (94,4%) y generalmente no fue detectable una hora después de la administración. Las concentraciones oscilaron desde 0,01 a 0,03 ng/ml cuando pudieron valorarse (límite de cuantificación del método ≥ 0,01 ng/ml). Tras la administración de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución una vez al día, el estado estacionario medio de timolol Cmáx fue de 1,34 ng/ml y la Tmáx fue aproximadamente de 0,69 horas.

Distribución:
Después de la administración oftálmica de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución, travoprost ácido libre puede determinarse en el humor acuoso de animales durante las primeras horas y en el plasma humano únicamente durante la primera hora. Timolol puede determinarse en el humor acuoso humano después de la administración oftálmica de timolol y en el plasma hasta 12 horas después de la administración oftálmica de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución.

Biotransformación:
La metabolización es la principal vía de eliminación de travoprost y del ácido libre activo. Las vías sistémicas de metabolización son paralelas a las de la prostaglandina endógena F2 , las cuales se caracterizan por la reducción del doble enlace 13-14, oxidación del 15-hidroxilo y lisis -oxidativa de la parte superior de la cadena. Timolol se metaboliza por dos vías. Una ruta produce una cadena lateral de etanolamina en el anillo de tiadiazol y la otra forma una cadena lateral etanólica en el nitrógeno morfolínico y una segunda cadena lateral similar con un grupo carbonilo adyacente al nitrógeno. La t1/2 plasmática de timolol después de la administración oftálmica de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución es de 4 horas.

Eliminación:
Travoprost ácido libre y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Menos del 2% de una dosis oftálmica de travoprost se recuperó en orina como ácido libre. Timolol y sus metabolitos se excretan mayoritariamente por vía renal. Aproximadamente el 20% de una dosis de timolol se excreta inalterado en la orina y el resto se excreta, también en orina, en forma de metabolitos.

Datos preclínicos sobre seguridad:
En monos, la administración de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución dos veces al día mostró inducir un aumento de la fisura palpebral y aumentar la pigmentación del iris de forma similar a la observada con la administración oftálmica de prostanoides.
En cultivos de células corneales humanas y tras administración oftálmica en conejos, travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución conservado con polyquaternium-1 produjo mínima toxicidad en la superficie ocular, en comparación con el colirio conservado con cloruro de benzalconio.

Travoprost:
La administración oftálmica tópica de travoprost en monos a concentraciones de hasta 0,012% en el ojo derecho, dos veces al día durante un año, no provocó toxicidad sistémica.

Se consultan estudios de toxicidad de reproducción con travoprost por vía sistémica en ratas, ratones y conejos. Los hallazgos de embrioletalidad temprana, pérdida tras implantación y fetotoxicidad se relacionan con la actividad agonista del receptor PF del útero. En ratas gestantes, la administración sistémica de travoprost a dosis de más de 200 veces la dosis clínica durante el período de organogénesis dio lugar a un aumento en la incidencia de malformaciones. Se detectaron niveles bajos de radioactividad en el líquido amniótico y en los tejidos fetales de ratas gestantes a las que se administró 3H-travoprost. Los estudios de reproducción y desarrollo han mostrado un potente efecto sobre la pérdida fetal, con un elevado índice en ratas y ratones (180 pg/ml y 30 pg/ml plasmáticos, respectivamente) a exposiciones de 1,2 a 6 veces la exposición clínica (hasta 25 pg/ml).

Timolol:
Datos preclínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis múltiple, genotoxicidad y potencial carcinogénico, revelaron que timolol no presenta especial riesgo en humanos. Estudios de toxicidad sobre la reproducción con timolol mostraron osificación fetal retardada en ratas sin efectos adversos

en el desarrollo posnatal (7.000 veces la dosis clínica) y un incremento de resorción fetal en conejos (14.000 veces la dosis clínica).

Indicaciones:

TRAVOF- T SP está indicado en adultos para la reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que responden de forma insuficiente a los betabloqueantes o análogos de prostaglandinas oftálmicos.

Posología y Administración:

Posología
Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada:
La dosis es de una gota de TRAVOF- T SP en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s) una vez al día por la mañana o por la noche. Debe administrarse cada día a la misma hora.
Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe sobrepasar de una gota diaria en el ojo(s) afectado(s).

Poblaciones especiales
Insuficiencia hepática y renal:
No se encuentran estudios realizados con travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución ni con timolol 5 mg/ml colirio en pacientes con insuficiencia hepática o renal.
Travoprost contiene literatura de estudios en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave y en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (aclaramiento de creatinina de tan sólo 14 ml/min). No fue necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.
Es poco probable que pacientes con insuficiencia hepática o renal requieran un ajuste de la dosis con TRAVOF- T SP.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración
Uso oftálmico.

TRAVOF- T SP es una solución estéril que no contiene preservantes. Debe instruirse a los pacientes para que se laven las manos antes de usarlo y evitar tocar los ojos y las áreas circundantes con la punta del envase ya que se podría dañar el ojo.

Debe instruirse a los pacientes que las soluciones oftálmicas, si se usan de manera incorrecta, pueden contaminarse con bacterias comunmente conocidas y causar infecciones oculares. Usar soluciones contaminadas puede ocasionar daños graves en el ojo y la consiguiente pérdida de visión.
Para prevenir la contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con el tapón cuentagotas del frasco.

La absorción sistémica se reduce cuando se ocluye el conducto nasolagrimal o se cierran los ojos durante 2 minutos. Esto puede producir una disminución de los efectos adversos sistémicos y un aumento de la actividad local.
Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos.

Cuando TRAVOF- T SP vaya a sustituir a otro medicamento antiglaucomatoso oftálmico, se debe interrumpir la administración de ese otro medicamento e iniciar la administración de TRAVOF- T SP al día siguiente.
Debe instruirse a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto blandas antes de la aplicación de TRAVOF- T SP y esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de colocarse las lentes de contacto.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a otros betabloqueantes.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias incluyendo asma bronquial o historial de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del nodo sinusal enfermo, incluyendo bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado por marcapasos. Insuficiencia cardiaca evidente, shock cardiogénico.
- Rinitis alérgica grave y distrofias corneales.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad
En ensayos clínicos que incluyeron 2.170 pacientes tratados con travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución, la reacción adversa notificada con más frecuencia relacionada con el tratamiento fue hiperemia ocular (12,0%).

Resumen tabulado de reacciones adversas
En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos o durante la experiencia postcomercialización. Se distribuyen según la clasificación de órganos y sistemas y se clasifican según el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100), raras (≥1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (<1/10.000), o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Para mayores antecedentes, ver **PDF adjunto**.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Precauciones y Advertencias:

Efectos sistémicos:
Al igual que otros fármacos oftálmicos de aplicación tópica, travoprost y timolol se absorben sistémicamente. Debido al componente beta adrenérgico, timolol, se pueden producir el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo que se observan con los medicamentos betabloqueantes adrenérgicos sistémicos. La incidencia de RAMs sistémicas después de administración oftálmica tópica es inferior a la de administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver “Posologia y forma de administración”.

Trastornos cardiacos:
En pacientes con enfermedades cardiovasculares (p.ej. cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardiaca) e hipotensión, se debe valorar críticamente el tratamiento con betabloqueantes y se debe considerar un tratamiento con otros principios activos. En pacientes con enfermedades cardiovasculares se deben vigilar los signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes solo deben administrarse con precaución en pacientes con bloqueo cardiaco de primer grado.

Trastornos vasculares:
Se deben tratar con precaución los pacientes con trastornos/alteraciones circulatorias periféricas graves (p.ej. formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios:
En pacientes asmáticos se han notificado reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a broncoespasmo, después de la administración de algún betabloqueante oftálmico.
TRAVOF- T SP se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada y únicamente si el beneficio potencial supera al riesgo potencial.

Hipoglucemia/diabetes:
Los betabloqueantes se deben administrar con precaución en pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

Debilidad muscular:
Se ha notificado que los medicamentos betabloqueantes adrenérgicos potencian la debilidad muscular consistente con determinados síntomas miasténicos (p.ej. diplopía, ptosis y debilidad generalizada).

Enfermedades corneales:
Los betabloqueantes oftálmicos pueden producir sequedad de los ojos. Los pacientes con trastornos corneales se deben tratar con precaución.

Desprendimiento coroidal:
Se ha notificado desprendimiento coroidal con administración de terapia supresiva acuosa (p.ej. timolol, acetazolamida) tras procedimientos de filtración.

Otros agentes betabloqueantes:
Cuando se administra timolol a pacientes que ya están recibiendo un medicamento betabloqueante sistémico, se puede potenciar el efecto sobre la presión intraocular o los efectos sistémicos conocidos de betabloqueo. Se debe controlar estrechamente la respuesta de estos pacientes. No se recomienda el uso de dos fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos.

Anestesia quirúrgica:
Las preparaciones oftálmicas de betabloqueantes pueden bloquear los efectos beta-agonistas sistémicos, p.ej. los de la adrenalina. Se debe informar al anestesista si el paciente está utilizando timolol.

Hipertiroidismo:
Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Contacto con la piel:
Las prostaglandinas y los análogos de las prostaglandinas son sustancias biológicamente activas que pueden absorberse a través de la piel. Las mujeres embarazadas o que estén tratando de quedarse embarazadas deben tomar las precauciones adecuadas para evitar el contacto directo con el contenido del frasco. En el caso improbable de contacto con una cantidad importante del contenido del frasco, límpiese de inmediato y minuciosamente la zona expuesta.

Reacciones anafilácticas:
Los pacientes con historial de atopía o reacción anafiláctica grave a diversos alérgenos, durante el tratamiento con betabloqueantes, pueden ser más reactivos a exposiciones repetidas con estos alérgenos y no responder a la dosis habitual de adrenalina que se emplea para tratar las reacciones anafilácticas.

Tratamiento concomitante:
Timolol puede interaccionar con otros medicamentos.
No se recomienda la administración local de dos prostaglandinas.

Efectos oculares:
Travoprost puede modificar gradualmente el color del ojo al aumentar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) de los melanocitos. Antes de instaurar el tratamiento debe informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El tratamiento unilateral puede dar lugar a una heterocromía permanente. Actualmente se desconocen los efectos a largo plazo sobre los melanocitos y sus consecuencias. El cambio de color del iris se produce lentamente y puede no ser apreciable durante meses o años. Esta alteración en el color del ojo se ha observado predominantemente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, marrón azulada, marrón grisácea, marrón amarillenta y marrón verdosa; no obstante, también se ha observado

en pacientes con ojos marrones. Generalmente la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, aunque todo o parte del iris puede volverse de un tono más marrón. No se ha observado incremento del pigmento marrón del iris tras interrumpir el tratamiento.

En ensayos clínicos controlados se ha notificado que la utilización de travoprost está relacionada con la aparición de oscurecimiento de la piel periorbital y/o del párpado.

Se ha observado con análogos de prostaglandinas cambios periorbitales y en el párpado incluyendo profundización del surco del párpado.

Travoprost puede alterar gradualmente las pestañas del ojo(s) tratado(s); estos cambios se observaron aproximadamente en la mitad de los pacientes de los ensayos clínicos y consisten en: aumento de la longitud, grosor, pigmentación y/o número de pestañas. Actualmente se desconoce el mecanismo de los cambios en las pestañas y sus consecuencias a largo plazo.

Se ha observado que travoprost provoca un ligero aumento de la fisura palpebral en estudios con monos. No obstante, este efecto no se observa en la literatura de los estudios clínicos y se considera que es específico de la especie.

No se dispone de experiencia con travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución en afecciones oculares inflamatorias, ni en glaucoma congénito, de ángulo estrecho, de ángulo cerrado, o neovascular y sólo se dispone de experiencia limitada en enfermedad ocular tiroidea, en glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos y en glaucoma pigmentario o pseudoexfoliativo.

Se ha notificado edema macular durante el tratamiento con análogos de la prostaglandina F2 . Se recomienda precaución cuando se utiliza TRAVOF- T SP en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con cápsula posterior del cristalino desgarrada o con lente intraocular implantada en la cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular cistoide.

En pacientes con factores de riesgo conocidos que predispongan a iritis/uveítis y en pacientes con una inflamación intraocular activa, TRAVOF- T SP debe utilizarse con precaución.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de TRAVOF- T SP sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Como con cualquier colirio, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden ocurrir. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.
TRAVOF- T SP también puede causar alucinaciones, mareo, nerviosismo y/o fatiga que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si se presentan estos síntomas.

Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil/anticoncepción
TRAVOF- T SP no debe utilizarse en mujeres que pueden quedarse embarazadas a no ser que se adopten medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo:
Travoprost tiene efectos farmacológicos dañinos en el embarazo y/o el feto/recién nacido.No se dispone de datos, o éstos son limitados, relativos al uso de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución o de cada uno de los componentes en mujeres embarazadas. No debe utilizarse timolol durante el embarazo a no ser que sea realmente necesario.

Estudios epidemiológicos no revelaron efectos de malformación, aunque muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado en neonatos signos y síntomas de betabloqueo (p.ej. bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Se debe monitorizar rigurosamente al neonato durante los primeros días de vida, si se administra TRAVOF- T SP hasta el parto.

No debe utilizarse TRAVOF- T SP durante el embarazo a no ser que sea realmente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver “Posología y forma de administración”.

Lactancia:
Se desconoce si travoprost procedente del colirio se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales muestran excreción de travoprost y metabolitos en la leche materna. Timolol se excreta en la leche materna teniendo el potencial de causar reacciones adversas graves en el niño lactante. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de timolol colirio no es probable que se pueda presentar una cantidad suficiente en la leche materna que pueda causar síntomas clínicos de betabloqueo en niños lactantes. Para reducir la absorción sistémica, ver “Posología y forma de administración”.
No se recomienda el empleo de TRAVOF- T SP en mujeres en período de lactancia.

Fertilidad:
No existen datos en relación a los efectos de travoprost/timolol 40 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no mostraron efectos de travoprost ni timolol sobre la fertilidad con dosis más de 250 veces superiores a la dosis oftálmica máxima recomendada para humanos.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con travoprost o timolol.
Cuando se administra una solución oftálmica betabloqueante concomitantemente con bloqueantes orales de los canales de calcio, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos o guanetidina existe un potencial de efectos aditivos que provoca hipotensión y/o marcada bradicardia.
El empleo de betabloqueantes puede potenciar la reacción hipertensiva por retirada súbita de clonidina.

Se ha notificado la potenciación del betabloqueo sistémico (p. ej. disminución de frecuencia cardiaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (p. ej. quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.
Se ha notificado ocasionalmente midriasis producida por el uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

Los betabloqueantes pueden incrementar el efecto hipoglucémico de los medicamentos antidiabéticos.
Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia.

Sobredosificación:

No es probable que se produzca una sobredosis tópica con TRAVOF- T SP ni que se asocie con toxicidad.

En caso de ingestión accidental, los síntomas de sobredosis por betabloqueantes sistémicos pueden incluir bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca.
Si se produce una sobredosis con TRAVOF- T SP, el tratamiento debe ser sintomático y de mantenimiento.
Timolol no se dializa fácilmente.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
No utilizar el contenido más allá de dos meses después de la apertura del frasco. Descartar el remanente.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas.

TREX / TREX FORTE

Antibiótico



Bibliografia:

Ficha técnica del producto azitromicina 500 mg comprimidos recubiertos; azitromicina 250 mg polvo para suspensión oral; azitromicina 40 mg/ml polvo para suspensión oral, publicado por la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Fecha revisión: 13/12/23

Descripcion:

TREX y TREX Forte, contienen azitromicina, un antibiótico macrólido semisintético

Composición:

TREX COMPRIMIDOS
Cada comprimido recubierto de TREX contiene:
Azitromicina (como dihidrato) 500 mg.
Excipientes c.s.: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

TREX® SUSPENSIÓN ORAL
TREX® Polvo para reconstituir 5 ml de suspensión oral contiene:
Azitromicina (como dihidrato) 200 mg
Excipientes c.s.: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Solvente para reconstituir contiene:
De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

TREX® FORTE SUSPENSION ORAL
TREX® FORTE Polvo para reconstituir 5 ml de suspensión oral contiene:
Azitromicina (como dihidrato) 400 mg
Excipientes c.s.: a De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Solvente para reconstituir contiene:
De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Presentaciones:

TREX Comprimidos: Envase con 3 y 6 comprimidos recubiertos
TREX Suspensión oral: Envase de 15 y 30 mL
TREX Forte Suspensión oral: Envase de 20 y 30 mL

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: macrólidos, código ATC: J01 FA10.

Mecanismo de acción:
Azitromicina es un antibiótico macrolido que pertenece al grupo de los azálidos que actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50S del ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos.

Sensibilidad:
Los puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias (µg/ml) recomendados por la NCCLS deberán interpretarse de acuerdo a los siguientes criterios:

Especie	Sensible	Sensibilidad intermedia	Resistente
Staphylococcus spp.	≤ 2	4	≥ 8
Haemophilus spp.	≤ 4		
Streptococcus spp.	≤ 0,5	1	≥ 2

La prevalencia de resistencias adquiridas puede variar geográficamente y en el tiempo para especies determinadas, siendo deseable obtener información de resistencias a nivel local, particularmente cuando se trata de infecciones graves. La información que se proporciona a continuación solamente constituye una guía aproximada sobre las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles a azitromicina.

Rango europeo de resistencia adquirida:

SENSIBLES

Aerobios gram positivos	
Streptococcus alfa hemolíticos (Grupo viridans)	
*Streptococcus pneumoniae**	1-57%
Streptococcus pyogenes (Estreptococos beta-hemolíticos grupo A) *	0-31%
Otros estreptococos	
Staphylococcus aureus meticilin-sensible*	
Aerobios gram negativos	
*Haemophilus influenzae**	≤ 1%
Haemophilus parainfluenzae	
Moraxella catarrhalis	0-2,5%
Legionella pneumophila	
*Neisseria gonorrhoeae**	
Haemophilus ducreyi	< 1%
Anaerobios	
Bacteroides fragilis y Bacteroides spp.	
Peptococcus spp.	
Peptostreptococcus spp.	
Fusobacterium necrophorum	
Otros microorganismos	
Chlamydia pneumoniae (TWAR)	< 1%

*Mycoplasma pneumoniae**	< 1%
*Chlamydia trachomatis**	< 1%
*Mycoplasma hominis**	
Treponema pallidum	
Mycobacterium avium-intracelular	

RESISTENTES

Aerobios gram positivos

Staphylococci meticilin-resistentes

Enterobacteriaceae

Pseudomonas

Acinetobacter

* La eficacia clínica ha sido demostrada en aislados sensibles de estos microorganismos, en las indicaciones clínicas aprobadas.

Resistencias:
La resistencia a los macrólidos podría ser debida a la producción, tanto inducida como constitutiva, de un enzima que metila los lugares de los ribosomas a los que se une la molécula del macrólido y de ese modo, se excluye su unión a la subunidad 50S del ribosoma. Un segundo mecanismo de resistencia está mediado por una bomba de reflujo que impide al macrólido alcanzar su diana a nivel intracelular.
Azitromicina presenta resistencia cruzada con cepas gram-positivas resistentes a eritromicina, incluyendo Enterococcus faecalis y la mayoría de las cepas de estafilococos meticilín-resistentes.
Azitromicina, al no presentar en su estructura anillo ß-lactámico, es activa frente a cepas de microorganismos productores de ß-lactamasas.
Al igual que con todas las terapias antibióticas, la selección empírica del antibacteriano debe tener en consideración los datos epidemiológicos sobre los modelos de resistencia de los patógenos potenciales.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Tras su administración por vía oral a voluntarios sanos, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37%. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas (tmax) es de 2-3 horas. La semivida de eliminación plasmática refleja fielmente la semivida de eliminación tisular de entre 2 y 4 días. En voluntarios ancianos (>65 años), los valores del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas versus tiempo (AUC) tras un régimen de 5 días de tratamiento, fueron ligeramente más altos que los observados en voluntarios jóvenes (<40 años), pero esta diferencia carece de significación clínica y, por consiguiente, no es necesario recomendar ajustes de la dosificación.

Distribución:
La unión de azitromicina a proteínas plasmáticas es variable dependiendo de la concentración alcanzada en plasma, oscilando entre un 51% a 0,02 µg/ml y un 7% a 2 µg/ml.
Los estudios de farmacocinética han demostrado unos niveles tisulares de azitromicina mucho más altos que los plasmáticos (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima), lo que indica que la fijación tisular del fármaco es importante. Las elevadas concentraciones de azitromicina obtenidas en pulmón, amígdalas y próstata se mantienen aun cuando las concentraciones en suero o plasma disminuyen por debajo de los niveles detectables. Tras una dosis única de 500 mg, las concentraciones en los tejidos diana, como pulmón, amígdalas y próstata superan las CIM90 de los patógenos habituales.
No hay datos clínicos disponibles sobre la distribución de azitromicina a la placenta y al líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo/Eliminación:
Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 12% de la dosis se excreta en orina durante tres días como fármaco sin modificar, mayoritariamente en las primeras 24 horas. Se han encontrado concentraciones muy altas de fármaco sin modificar en la bilis, junto con 10 metabolitos, formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de la desoxamina y del anillo aglucona, o por hidrólisis del conjugado cladinosa. Estos metabolitosno parecen poseer actividad microbiológica.

Farmacocinéticas en situaciones clínicas especiales:
En sujetos con alteración de la función renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/min) no se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos. En pacientes con alteración renal grave (tasa de filtración glomerular <10 ml/min) frente a los pacientes con función renal normal se observaron las siguientes diferencias en los parámetros farmacocinéticos: AUC0-120 (8,8 µg·hr/ml versus 11,7 µg·hr/ml), Cmax (1,0 µg/ml versus 1,6 µg/ml) y CLr (2,3 ml/min/kg versus 0,2 ml/min/kg).

En pacientes con insuficiencia hepática de leve (Child-Pough clase A) a moderada (Child-Pough clase B) no hay evidencia de cambios importantes de la farmacocinética sérica de azitromicina comparada con la de pacientes con función hepática normal. En estos pacientes parece que la recuperación urinaria de azitromicina aumenta, probablemente para compensar la reducción del aclaramiento hepático. No hay datos acerca del uso de azitromicina en casos de alteración de la función hepática más grave (Child Pough clase C).

Datos preclínicos sobre seguridad:
En estudios preclínicos, en los que se alcanzaron concentraciones de fármaco 40 veces superiores a las que se alcanzarán en la práctica clínica, se ha visto que azitromicina produce fosfolipidosis reversible, generalmente sin consecuencias toxicológicas apreciables. No hay evidencias de que este hecho tenga relevancia en el uso normal de azitromicina en humanos.
Otros estudios preclínicos no pusieron de manifiesto riesgos especiales para el ser humano de acuerdo a los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad sobre la reproducción.

Indicaciones:

Azitromicina está indicado para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio inferior y superior, tracto urinario, piel y tejidos blandos causados por microorganismos sensibles, demostrado por antibiograma.
Tratamiento de las infecciones genitales no complicadas debido a *Chlamydia trachomatis*. También está indicada en el tratamiento de las infecciones genitales no complicadas debidas a *Neisseria gonorrheae* no multirresistente.

Usos clínicos:
Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo bronquitis y neumonía. Exacerbación de enfermedad crónica obstructiva pulmonar debido a *H. Influenzae, M, Catarrahalis y S. Pneumoniae.*

Infección leve o moderada del tracto respiratorio superior incluyendo laringitis, faringitis, tonsilitis, sinusitis causadas por *S. Pyogenes.* Infecciones de la piel y tejidos blandos.

Azitromicina está indicada en el tratamiento de las infecciones del tracto genitourinario y de trasmisión sexual no complicadas (uretritis, endocervicistitis) causadas por *Clamydia trachomatis*. De igual forma está indicada en infecciones genitales provocadas por *Neisseria gonorrhoeae* no multirresistente y *Ureaplasma urealyticum*.

Posología y Administración:

Dosis: según prescripción médica
Forma de administración: Vía oral

Dosis usual adultos:
En el tratamiento de las enfermedades sexuales producidas por microorganismos sensibles, la dosis recomendada es de 1 g como dosis oral única.
Para todas las otras indicaciones, la dosis recomendada es de 1,5 g (dosis total) administrados como 500 mg diario durante 3 días. Como una alternativa, la misma dosis total se puede administrar durante 5 días, administrando 500 mg el primer día y luego 250 mg diarios durante los días 2 a 5.

Dosis pediátrica usual (Niños mayores de 2 años):
Se administra como una dosis única al día. La dosis usual en niños es de 10 mg/Kg/día una vez al día por 3 días o como alternativa, la misma dosis total puede ser administrada en 5 días utilizando 10 mg/Kg/día (sin sobrepasar los 500 mg), durante el primer día, seguido de 5 mg/Kg/día una vez al día durante los días 2 al 5 (sin

sobrepasar 250 mg diarios). Para el tratamiento de Faringoamigdalitis en niños se recomienda administrar 12 mg/Kg/día una vez al día por 5 dias (sin sobrepasar 500 mg diarios). En pacientes con daño hepático leve a moderado, es posible usar el mismo rango de dosis que en los pacientes con función hepática normal.

Forma de administración:
Vía oral

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a azitromicina, a otros antibióticos macrólidos, o a alguno de los excipientes incluidos en la composición de los medicamentos.

Carcinogenesis:

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de este antibiotico. La azitromicina no ha mostrado potencial mutagénico en las pruebas estándar de laboratorio (ensayo de linfoma de ratón, ensayo clastogénico en linfocitos humanos y ensayo clastogénico en la médula ósea de ratón).

Reacciones Adversas:

La mayoría de las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos fueron de naturaleza leve a moderada, y reversibles tras la interrupción del fármaco. Aproximadamente el 0,7% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos en un régimen posológico de 5 días de duración interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. La mayor parte de las mismas estaban relacionadas con el sistema gastrointestinal, y consistieron en náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal. Reacciones adversas potencialmente graves como angioedema e ictericia colestática se registraron de forma excepcional.

Durante la experiencia post-comercialización de las formas orales de azitromicina, se han descrito, además de las ya mencionadas, las siguientes reacciones adversas:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia, episodios transitorios de neutropenia leve.
- Trastornos psiquiátricos: reacciones de agresividad, nerviosismo, agitación y ansiedad.
- Trastornos del sistema nervioso: mareo/vértigo, convulsiones, cefalea, somnolencia e hiperactividad. De forma excepcional, alteración del gusto.
- Trastornos del oído y del laberinto: alteraciones en la audición, incluyendo disminución de la misma, sordera y/o tinnitus.
- Trastornos cardiacos: palpitaciones y arritmias, incluyendo taquicardia ventricular. Arritmias ventriculares incluyendo taquicardia, hipotensión. Raros: casos de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.
- Trastornos gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos/diarrea (llegando a causar excepcionalmente deshidratación), heces blandas, dispepsia, molestias abdominales (dolor/retortijones), estreñimiento, flatulencia, colitis pseudomembranosa y raramente decoloración de la lengua.
- Trastornos hepatobiliares: función hepática anormal incluyendo hepatitis e ictericia colestática, así como casos raros de necrosis hepática e insuficiencia hepática, que raramente dieron lugar a la muerte del paciente.
- Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, erupción, fotosensibilidad, edema, urticaria y angioedema. Excepcionalmente se han presentado reacciones cutáneas graves como eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrolisis tóxica epidérmica. Raras: Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgias.
- Trastornos renales y urinarios: nefritis intersticial e insuficiencia renal aguda.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: vaginitis.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: candidiasis, astenia, parestesia y anafilaxia (excepcionalmente mortal).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad:
Al igual que con la eritromicina y otros macrólidos, se han notificado reacciones alérgicas graves raras, como edema angioneurótico y anafilaxia (mortal en raras ocasiones), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (mortal en raras ocasiones) y una reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han provocado síntomas recurrentes y han precisado más tiempo de observación y tratamiento.
Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y se debe instaurar un tratamiento adecuado. Los médicos deben ser conscientes de que los síntomas alérgicos pueden reaparecer cuando se suspenda el tratamiento sintomático.

No hay datos acerca del uso de azitromicina en pacientes con enfermedad hepática grave (Child-Pough clase C). Si se considera imprescindible su administración, se deberá vigilar de forma periódica la evolución de las pruebas de función hepática.

El uso de antibióticos, entre ellos azitromicina, puede producir alteraciones en la flora habitual del colon con sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*, cuya toxina puede desencadenar un cuadro de colitis pseudomembranosa que cursa con fiebre, dolor abdominal y diarrea que puede ser sanguinolenta. Su aparición puede ocurrir durante el tratamiento o semanas después de finalizado el mismo. Los casos leves responden normalmente a la supresión del tratamiento. Los casos moderados o graves pueden precisar además de un tratamiento de reposición hidroelectrolítico y un antibiótico efectivo frente a *Clostridium difficile.* Los anticolinérgicos y antiperistálticos pueden agravar el estado del paciente.

Como ocurre con otros antibacterianos, se pueden presentar sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, tales como hongos.

Como se ha visto con el tratamiento con otros macrólidos, en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o problemas en la repolarización cardíaca, se ha asociado al riesgo de desarrollar arritmias cardíacas y torsades de pointes. Un efecto similar con azitromicina no puede descartarse por completo en los pacientes de mayor riesgo.

Este medicamento se debe administrar sólo cuando se cuenta con respaldo de la existencia de una infección o con una fuerte sospecha de que se trata de una infección bacteriana, de lo contrario existe un mayor riesgo de desarrollar resistencia a azitromicina.

Debe administrarse con precaución a pacientes con miastenia gravis. Se ha informado que la administración de azitromicina a este tipo de pacientes puede producir la aparición de síntomas miasténicos o producir la exacerbación de la enfermedad.

Su uso no se recomienda en pacientes con neumonía que no respondieron apropiadamente a la terapia oral debido a que la enfermedad está en un estado moderado a grave. Tampoco se recomienda su uso en pacientes con neumonía, los cuales presentan de factores de riesgo (fibrosis quística, sospecha de infecciones causadas por bacterias nosocomiales, pacientes hospitalizados, ancianos, pacientes debilitados, o pacientes inmunosuprimidos significativamente).

Se han reportado casos de Torsades de Pointes durante la vigilancia post-comercialización en pacientes que reciben azitromicina, como así también con otros antibióticos del tipo macrólido. Un estudio reciente sugiere un mayor riesgo de muerte por causas cardiovasculares en personas tratadas con azitromicina en comparación con pacientes tratados con otros antibióticos.

Dado que los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados a los medicamentos, se debe tener especial cuidado en evaluar el conjunto de sus prescripciones.

Los profesionales de la salud, especialmente médicos prescriptores, deben estar conscientes del potencial de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas cuando se prescriba, dispense o administre fármacos antibacterianos, especialmente en pacientes ancianos, polimedicados y/o con patologías cardíacas de base.

En el tratamiento con macrólidos, incluyendo azitromicina, se ha observado repolarización cardíaca e intervalo QT prolongados, involucrando un riesgo de arritmia cardíaca y Torsade de pointes. Los prescriptores deben considerar el riesgo de prolongación del intervalo QT, el que puede ser fatal, al evaluar los riesgos y beneficios del uso de azitromicina en los grupos de riesgo que incluyen:

• Pacientes con prolongación QT congénita o documentada.
• Pacientes que actualmente reciben tratamiento con otras sustancias activas que se sabe prolongan el intervalo QT, como los antiarrítmicos de clases IA (quinidina, procainamida) y III (amiodarona, sotalol), agentes antipsicóticos (haloperidol), antidepresivos (amitriptilina), domperidona y fluoroquinolonas.
• Pacientes con trastornos electrolíticos y afecciones proarrítmicas particularmente en casos de hipokalemia e hipomagnesemia no corregidas.
• Pacientes con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca.
• Pacientes mayores: pacientes mayores pueden ser más susceptibles a los efectos asociados al fármaco en el intervalo QT.

Se han observado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina.

Antes de recetar azitromicina a pacientes que estén tomando hidroxicloroquina o cloroquina, es fundamental considerar cuidadosamente el equilibrio entre los beneficios y los riesgos debido al posible aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular.

Advertencias sobre excipientes para Trex suspensión oral y Trex Forte suspensión oral:
Este medicamento contiene sacarosa.
Deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa y en pacientes con diabetes mellitus.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No hay evidencias que sugieran que azitromicina pueda tener algún efecto en la capacidad del paciente para conducir vehículos o utilizar máquinas.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No existen datos clínicos del uso de azitromicina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no ponen de manifiesto que haya efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo o el desarrollo del feto. Azitromicina sólo deberá usarse durante el embarazo cuando no haya otra alternativa disponible.

Lactancia:
No hay datos con respecto a la secreción en la leche materna. La seguridad de uso en humanos durante la lactancia no ha sido establecida. En mujeres en período de lactancia no debe utilizarse azitromicina o de ser necesario su uso, debe suprimirse la lactancia.

Interacciones:

Se ha descrito que el uso de otros antibióticos macrólidos en pacientes que reciben medicamentos que se metabolizan por el citocromo P-450 puede asociarse a un aumento de los niveles plasmáticos de estos últimos. Aunque estas interacciones no se han observado en los estudios realizados con azitromicina se recomienda, no obstante, tener precaución cuando se administren de forma simultánea.

La siguiente información sobre interacciones se refiere a las formas orales de azitromicina:

Ergotamínicos:
Debido a la posibilidad teórica de ergotismo se debe evitar el uso concomitante de azitromicina con derivados ergotamínicos tales como ergotamina o dihidroergotamina.

Ciclosporina:
Algunos antibióticos macrólidos interfieren el metabolismo de la ciclosporina. En ausencia de datos concluyentes de estudios farmacocinéticos o clínicos sobre la potencial interacción entre azitromicina y ciclosporina, debe tenerse precaución cuando se administran simultáneamente dichos fármacos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis con éstos.

Digoxina y colchicina:
Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, tales como la digoxina y la colchicina, da lugar a un aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína P. Por lo tanto, si se administran concomitantemente azitromicina y los sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina, se debe considerar la posibilidad de que aumenten las concentraciones séricas de digoxina. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de los niveles séricos de digoxina, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción.

Antiácidos:
En un estudio farmacocinético para valorar los efectos de la administración simultánea de antiácidos y azitromicina, no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad global, aunque las concentraciones plasmáticas máximas se redujeron hasta en un 30%. En pacientes que reciben azitromicina por vía oral y antiácidos, dichos fármacos no deben ser tomados simultáneamente.

Cimetidina:
En un estudio realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina (administrada dos horas antes) sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última.

Nelfinavir:
La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un descenso en el AUC media (0-8 h) de nelfinavir y de su metabolito M8, y un aumento del AUC de azitromicina y de su Cmax. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente. No obstante, se aconseja controlar la posible aparición de efectos secundarios conocidos de azitromicina cuando se administre con nelfinavir.

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos:
En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante subsecuente a la coadministración de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico, por lo que se debe controlar estrechamente el tiempo de protrombina.

Zidovudina Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina no afectaron los niveles plasmáticos ni la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la significación clínica de este hallazgo.
Terfenadina
En estudios de farmacocinética no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse completamente; sin embargo, no existen evidencias específicas de que dicha interacción haya ocurrido.

Rifabutina:
Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal de su asociación con azitromicina.

Teofilina:
En estudios en voluntarios sanos no se ha observado interacción farmacocinética entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.

Carbamazepina:
En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo.

Metilprednisolona:
En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, azitromicina no produjo efectos significativos sobre la farmacocinética de metilprednisolona.

Didanosina:
La administración conjunta de dosis diarias de 1200 mg de azitromicina y didanosina en 6 sujetos, no pareció afectar la farmacocinética de didanosina comparada con un placebo.

Efavirenz:
La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa. No es necesario ajustar la dosis cuando azitromicina se administre con efavirenz.

Fluconazol:
La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol. No es necesario ajustar la dosis cuando azitromicina se administra con fluconazol.

Indinavir:
La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado tres veces al día durante 5 días. No es necesario ajustar la dosis de azitromicina cuando se administre junto con indinavir.

Trimetoprim-Sulfametoxazol:
La administración conjunta de trimetoprim-sulfametoxazol (160mg/800mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7º no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios. No es necesario ajustar la dosis.

Hidroxicloroquina o Cloroquina:
Datos observacionales han demostrado que la administración conjunta de azitromicina con hidroxicloroquina en pacientes con artritis reumatoide se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular. Antes de recetar azitromicina a pacientes que estén tomando hidroxicloroquina, es fundamental considerar cuidadosamente el equilibrio entre los beneficios y los riesgos. Se debe llevar a cabo una consideración igualmente cuidadosa del equilibrio entre los beneficios y riesgos antes de recetar azitromicina a pacientes que estén tomando cloroquina, debido a la posibilidad de un riesgo similar con la cloroquina.

Sobredosificación:

Se han descrito casos de sobredosis en pacientes que recibieron dosis de hasta 8 veces (4 gramos) la dosis recomendada en los que los acontecimientos adversos ocurridos fueron similares a los acontecidos a las dosis habituales. En caso de sobredosis, están indicadas medidas de soporte y sintomáticas generales.

No hay datos acerca de los efectos de la diálisis en la eliminación de azitromicina. No obstante, debido al mecanismo de eliminación de azitromicina, no es de esperar que sea dializable de forma significativa.

Almacenaje:

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicado en el envase.

No repita el tratamiento sin antes consultas a su médico.
No recomiende este medicamento a otras personas.

TRIM 300

Regulador de la función motora digestiva



Descripcion:

TRIM 300 contiene trimebutina, un regulador de la función motora digestiva

Composición:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:
Trimebutina maleato 300 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envases con 10 y 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Propiedades Farmacológicas:

Se observa un significativo efecto de primer paso para esta droga, es decir, gran parte de la Trimebutina absorbida es transformada a un metabolito activo, la N-mono-desmetil trimebutina, antes de alcanzar la circulación sistémica. La formulación de acción prolongada tiene una vida media más larga. Las diferencias observadas para las constantes de eliminación y las vidas medias de eliminación se deben al hecho de que la fase de absorción de la formulación de acción prolongada persiste después que la fase de distribución ha terminado. Esto faculta la administración cada 12 horas.

Indicaciones:

Indicado en Síndrome de Intestino Irritable: colopatías funcionales, colon irritable, colon inestable, colon espástico, y sus manifestaciones como espasmos intestinales, disfunción cólica, crisis alternantes de diarrea y estreñimiento, meteorismo, dolor y distensión abdominal, constipación, secuelas de gastrectomía, dispepsias.

Posología y Administración:

Vía Oral.

Dosis usual: 1 comprimido de 300 mg, 2 veces al día (en la mañana y en la noche), durante un período mínimo de 20 días, administrado inmediatamente antes de las comidas.

Contraindicaciones:

Trimebutina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga.
No administrar en pacientes con miastenia gravis.
No se recomienda su utilización durante el embarazo y lactancia.
No usar en Fenilcetonuria.

Reacciones Adversas:

Trimebutina es bien tolerado.

En forma aislada se ha reportado constipación, vómitos, rash cutáneo, cefalea, ligera hipotensión. Los pacientes más sensibles pueden acusar cansancio, somnolencia o lascitud. Todos estos efectos adversos fueron benignos y reversibles al cesar la medicación.

Precauciones y Advertencias:

Se recomienda instruir a pacientes sobre la propiedad anestésica de la mucosa bucal a fin de evitar que este se alarme innecesariamente. No se debe asociar con fármacos anticolinérgicos por ser antagónicos. Debe controlarse la aparición de leucopenia y los efectos adversos señalados. Administrar con precaución a pacientes con enfermedad hepática, cardíaca o renal, ajustando la dosis en caso necesario.

Interacciones:

Al coadministrar procainamida con trimebutina puede resultar un efecto antivagal aditivo sobre la conducción nodal atrioventricular. Este efecto con procainamida no está bien documentado. No existe más información al respecto. No se debe asociar con fármacos anticolinérgicos por ser antagónicos.

Sobredosificación:

No se ha descrito.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 25 °C.Proteger de la luz y humedad.

TRIOVAL

Antigripal



Bibliografia:

1. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2008, Selected Revisions November 2008. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814
2. Drugdex evaluations, Micromedex paracetamol, con fecha: Febrero de 2012.
3. Drugdex evaluations, Micromedex clorfenamina, con fecha: Julio de 2009.
4. Drugdex evaluations, Micromedex pseudoefedrina: Mayo de 2009.
5. Folleto información al paciente, Instituto de Salud Publica, Chile.

Descripcion:

Trioval es una asociación de paracetamol, pseudoefedrina y clorfenamina. Pertenece a la clase terapéutica Antigripal.

Composición:

TRIO•VAL® GOTAS
Cada 1 ml (24 gotas) de TRIO•VAL® Suspensión oral para gotas contiene:
Paracetamol 120 mg
Pseudoefedrina Clorhidrato 7,5 mg
Clorfenamina Maleato 0,75 mg
Excipientes c.s.

TRIO•VAL® SUSPENSIÓN
Cada 5 ml de TRIO•VAL® Suspensión oral contienen:
Paracetamol 125 mg
Pseudoefedrina Clorhidrato 30 mg
Clorfenamina Maleato 2 mg
Excipientes c.s.

TRIO•VAL® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Cada comprimido recubierto de TRIO•VAL® contiene:
Paracetamol 500 mg
Pseudoefedrina Clorhidrato 60 mg
Clorfenamina Maleato 4 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

TRIOVAL® Gotas orales: Estuche con frasco gotario de 15 ml con suspensión oral para gotas
TRIOVAL® Suspensión oral: Estuche con frasco de 100 ml de suspensión oral
TRIOVAL® Comprimidos: Estuche con 10 y 80 comprimidos recubiertos

Es posible que no todas las presentaciones de TRIO•VAL® estén disponibles en todos los países.

Propiedades Farmacológicas:

TRIO•VAL® es una asociación constituida por paracetamol, pseudoefedrina y clorfenamina; que constituyen una terapia sintomática frente a las molestias derivadas del resfrío común que generalmente cursa con secreción nasal, obstrucción nasal, inflamación de mucosas de los senos paranasales, estornudos, odinofagia, tos, cefalea, y en ocasiones fiebre.

Paracetamol proporciona analgesia y antipiresis. Se utiliza para reducir la temperatura corporal cuando la fiebre puede ser dañina o en casos en que se necesita aliviar los síntomas del paciente.

La combinación de paracetamol con clorfenamina, un antihistamínico eficaz en el alivio de la rinorrea y pseudoefedrina como descongestionante, reduce a corto plazo las molestias corporales, cefalea, rinorrea, estornudos, lagrimeo, picazón de ojos, comezón oro-naso-faríngea y congestión nasal asociada con cuadros como la rinitis alérgica estacional (fiebre del heno), otras alergias respiratorias superiores o el resfrío común.

MECANISMO DE ACCIÓN
El mecanismo de acción por el cual paracetamol produce la analgesia y el efecto antipirético parece estar relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel central. Específicamente, es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa en el sistema nervioso central.

Clorfenamina es un antihistamínico derivado de propilamina de la clase alquilaminas. Este agente bloquea específicamente los receptores H1, inhibiendo la acción de la histamina. Clorfenamina bloquea la histamina a nivel del músculo liso, incluyendo el tracto gastrointestinal y respiratorio; este agente impide la vasodilatación inducida por histamina, suprimiendo la permeabilidad capilar, resultando en la reducción del edema o formación de ronchas.

La pseudoefedrina actúa como descongestionante a través de la estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos del músculo liso vascular, provocando la constricción de las arteriolas dilatadas de la mucosa nasal.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción
• Paracetamol: Posee una biodisponibilidad oral entre un 60% a 98%. Se absorbe fácilmente, con un tiempo de vida media de absorción de 4,5 minutos.
La presencia de alimentos reduce la concentración máxima de paracetamol hasta un 49%.
• Pseudoefedrina: No se ha determinado su biodisponibilidad tras la administración oral. Su absorción no se ve afectada significativamente por la administración conjunta con alimentos. La administración concomitante con hidróxido de aluminio gel, aumenta la absorción de pseudoefedrina.
• Clorfenamina: Posee buena absorción después de su administración oral, con un peak de absorción que ocurre a los 30 minutos, y que disminuye gradualmente durante las siguientes 46 horas. La biodisponibilidad no se ve afectada si se administra junto con las comidas.

Distribución
• Paracetamol: Posee una unión a proteínas del orden del 10% al 30%. Paracetamol es capaz de atravesar la placenta y la barrera hematoencefálica. Posee un volumen de distribución de 1 a 2 L / Kg y de 0,7 a 1 L / Kg en niños.
• Pseudoefedrina: Posee un volumen de distribución de 2,4 a 2,6 L/Kg.
• Clorfenamina: Se distribuye extensamente en el sistema nervioso central y en otros tejidos como pulmones, riñones e hígado. Posee un volumen de distribución de 3,2 L/Kg en adultos, mientras que en niños el volumen de distribución es de 1,2 a 4,6 L/Kg.

Metabolismo
• Paracetamol: Tras la administración oral aproximadamente el 25% de la droga se metaboliza en el primer paso hepático. Algunos medicamentos que inducen el citocromo P-450 (sulfinpirazona y anticonvulsivantes) pueden aumentar el metabolismo de paracetamol. Posee un tiempo de vida media de 2 a 4 horas.
• Pseudoefedrina: entre un 10 y un 30% de la dosis es metabolizado por el hígado; pseudoefedrina es resistente al metabolismo de las mono amino oxidasas. Posee un tiempo de vida media de 9 a 16 horas.

• Clorfenamina: Es extensamente metabolizado en el hígado. Una vez administrado, el medicamento sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso, el cual puede ser saturable. Su tiempo de vida media es de 20 horas.

Excreción
• Paracetamol: Entre 1% y 4% de la dosis se excreta sin cambios por la orina, posee un clearance renal de 13,5 L/h. Los metabolitos de paracetamol son excretados por el riñón. La excreción biliar no es una vía de eliminación importante.
• Pseudoefedrina: Entre un 70% y un 90% de la dosis se recupera como fármaco inalterado dentro de las 24 horas posteriores a la administración. La alcalinización de la orina puede reducir ligeramente la excreción urinaria, sobre todo a pH por encima de 5,5.
• Clorfenamina: Aproximadamente el 50% de una dosis de clorfenamina se excreta por vía renal como metabolitos polares y no polares, y sólo de 3% a 18% se puede recuperar como fármaco inalterado dentro de las 12 horas posteriores a la administración del medicamento. Menos de un 1% de la dosis de clorfenamina se excreta por las heces. Clorfenamina posee un clearance total de 234 a 470 ml/hr/Kg.

Indicaciones:

Alivio de los síntomas de la gripe, resfrío y catarro común.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica

Dosis usual adultos y niños mayores de 12 años:
• 1 comprimido tres veces al día.

Dosis pediátrica usual:
• Niños de 6 a 12 años, 1 cucharadita de TRIO•VAL® suspensión oral dos a tres veces al día ó 20 gotas de TRIO•VAL® gotas orales 2 a 3 veces al día.

• Niños de 2 a 6 años, 1/2 a 1 cucharadita de TRIO•VAL® suspensión oral dos veces al día ó 15 gotas de TRIO•VAL® gotas orales dos veces al día.

Contraindicaciones:

No se debe administrar este medicamento en caso de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula, a dexclorfenamina o a cualquier compuesto simpaticomimético.

La administración de pseudoefedrina está contraindicada en pacientes con enfermedades coronarias graves, hipertensión severa o que se encuentren en tratamiento con inhibidores de la mono amino oxidasa.

Reacciones Adversas:

Producto de la administración de paracetamol se ha reportado hipertensión como reacción adversa. Hipotermia transitoria se ha reportado en adultos después de haber recibido dosis terapéuticas y sobredosis de paracetamol.

Se ha descrito la aparición de exantema pustuloso agudo generalizado en un paciente después de ingerir 500 mg de paracetamol en una sola dosis. También se han descrito casos de erupciones cutáneas tras la administración de paracetamol.

Se ha asociado la administración de paracetamol con un aumento del riesgo de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) en pacientes menores de 15 años. Se ha reportado anafilaxis y reacción de hipersensibilidad tras el uso de paracetamol, sin embargo, existen pocos datos disponibles que describan reacciones de hipersensibilidad tras la administración de paracetamol. Este tipo de reacciones adversas son consideradas "raras".

Es menos probable que el uso de paracetamol cause más complicaciones gastrointestinales que el ácido acetilsalicílico; sin embargo, los alcohólicos crónicos tienen mayor riesgo de sangrado gástrico. Anemia, hemólisis, anemia hemolítica y metahemoglobinemia han sido reportadas tras la administración de paracetamol. El paracetamol se debe utilizar con precaución en individuos con deficiencia de la glucosa -6 - fosfato deshidrogenasa (G6PD).

La administración crónica de paracetamol se ha asociado con cirrosis en algunos pacientes, así como las altas dosis de paracetamol se asociaron con una función hepática alterada, aumentos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT). Se ha descrito un caso de hepatitis tóxica aguda, el cual fue descrito tras la ingestión de dosis terapéuticas de paracetamol en una paciente de 38 años de edad, alcohólica. La insuficiencia hepática se ha descrito tras el uso terapéutico de paracetamol en niños y en adultos alcohólicos.

En un caso, un paciente varón de 17 años de edad experimentó rabdomiólisis tras la utilización terapéutica de paracetamol.

Trastornos renales se han notificado con el uso terapéutico de paracetamol, estos trastornos incluyen: nefropatía, enfermedad renal, insuficiencia renal y necrosis papilar renal.

El asma se ha descrito como reacción adversa en adultos y niños tras el uso terapéutico de paracetamol. También se ha reportado rush y escalofríos con el uso de este medicamento.

Debido a que pseudoefedrina es un agente simpaticomimético, se debe considerar la posible aparición de efectos adversos asociados a este tipo de fármacos, estas reacciones incluyen anorexia, miedo, ansiedad, tensión, temblores, alucinaciones, convulsiones, palidez, dificultad respiratoria, disuria y colapso cardiovascular. Grandes dosis de pseudoefedrina puede causar mareos, náuseas y/o vómitos.

Pseudoefedrina puede causar leve estimulación del SNC, especialmente en pacientes que son hipersensibles a los efectos de los fármacos simpaticomiméticos. Nerviosismo, excitabilidad, inquietud, hipertermia, mareos, debilidad e insomnio pueden ocurrir.

Cefalea y somnolencia han sido reportados.

Pseudoefedrina puede aumentar la irritabilidad del músculo cardiaco y puede alterar la función rítmica de los ventrículos, especialmente cuando se administra en grandes dosis o cuando se administra a pacientes que son hipersensibles a los efectos de las drogas simpaticomiméticas. Pseudoefedrina produce cambios mínimos en el pulso y la presión arterial después de la administración de una dosis única de 60 miligramos (mg). Las dosis únicas de 180 mg produjeron elevaciones menores en la presión arterial sistólica (alrededor de 7 milímetros de mercurio), aumento de la frecuencia cardiaca (alrededor de 9 latidos / minuto), y no produjo cambios en la presión arterial diastólica en sujetos normotensos.

Erupciones cutáneas se desarrollaron en 2 pacientes después de la administración de una combinación que contiene 60 mg pseudoefedrina y 2,5 mg de triprolidina.

Los efectos adversos más comunes de los antagonistas H1 como clorfenamina, son de tipo gastrointestinal. Algunas de estas reacciones incluyen anorexia, náuseas, vómitos, dolor epigástrico y diarrea o constipación.

Se han reportado casos aislados de anemia aplástica, agranulocitosis, trombocitopenia y discinesia tras la administración de clorfenamina. La administración de clorfenamina puede causar sedación y somnolencia.

Precauciones y Advertencias:

"Precaución: Producto potencialmente hepatotóxico, que puede además causar reacciones graves a la piel".

El uso simultáneo de más de un preparado que contenga paracetamol puede resultar en reacciones adversas (por ejemplo, sobredosis de paracetamol). Los pacientes deben ser advertidos de no tomar múltiples preparados que contienen paracetamol de forma concomitante.

Informe a sus pacientes que Paracetamol puede presentarse como un ingrediente único o en asociación, para tratar síntomas de resfríos, tos, alergias, entre otros, bajo diferentes denominaciones comerciales.

Paracetamol puede inducir una enfermedad hepática en aquellos pacientes que beben más de 3 bebidas alcohólicas al día.

Como ocurre con otros fármacos simpaticomiméticos, pseudoefedrina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad de la tiroides, diabetes mellitus, presión intraocular elevada, falla renal, enfermedades del corazón, hipertrofia prostática o con dificultades para orinar.

Administre con precaución a pacientes geriátricos, ellos pueden ser más sensibles a los efectos de pseudoefedrina en el sistema nervioso central.

Los pacientes deben ser advertidos de suspender el medicamento y consultar a un médico si los síntomas persisten por más de 7 días o en caso de desarrollar nerviosismo, mareos o insomnio durante el tratamiento.

Clorfenamina debe ser administrada con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia prostática, úlcera péptica estenosante, obstrucción píloro-duodenal, o la obstrucción del cuello vesical.
Los antihistamínicos pueden reducir el volumen y causar espesamiento de las secreciones bronquiales y por lo tanto la obstrucción de las vías respiratorias. Se recomienda que los medicamentos que contengan clorfenamina se utilicen con precaución en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obstrucción de la vejiga, insuficiencia hepática, glaucoma de ángulo estrecho, obstrucción piloroduodenal, ulcera péptica, hipertrofia prostática.
Los pacientes deben ser advertidos de que la somnolencia u otros síntomas de depresión del SNC pueden generarse con la administración de antihistamínicos de primera generación, incluso en dosis habituales.

Paracetamol puede causar efectos dermatológicos graves potencialmente fatales, aunque poco frecuentes, como Síndrome de Stevens-Johnson, Necrolisis Epidérmica Tóxica y Exantema Pustuloso Agudo Generalizado. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes cómo reconocer y reaccionar a tiempo en caso de manifestar reacciones cutáneas graves, e instrúyales acerca de que deben discontinuar el Paracetamol a la primera aparición de erupción a la piel u otro signo de hipersensibilidad.

Paracetamol, en sobredosis, puede causar efectos hepatotóxicos graves potencialmente fatales. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes que es importante mantener este medicamento lejos del alcance de los niños, y que debe acudir por ayuda médica inmediatamente si accidental o intencionalmente se ingiere una cantidad significativamente superior la prescrita (150 mg/kg en niños menores de 12 años o 7,5 gramos totales en adultos y niños mayores de 12 años).

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: El uso de medicamento que contengan pseudoefedrina se debe evitar durante el embarazo. Aunque no se han reportado efectos adversos sobre del feto tras la administración de pseudoefedrina, un medicamento similar, efedrina, se ha asociado a constricción de los vasos uterinos y disminución del flujo sanguíneo uterino; lo que puede provocar hipoxia fetal.

Lactancia: Pseudoefedrina se excreta en la leche materna y el bebé absorbe de buena manera la cantidad de droga excretada por la leche. Se han observado casos de niños con síntomas de estimulación excesiva durante la lactancia, por lo tanto las madres que dan de mamar deben ser advertidas e instruidas para poder identificar estos síntomas; si se decide administrar pseudoefedrina a una madre que da de mamar.

Interacciones:

El efecto anticoagulante de los derivados cumarínicos y de las indandionas puede ser potenciado por la administración de paracetamol.

Los anticonvulsivantes (incluyendo fenitoína, barbitúricos, carbamazepina) son capaces de inducir las enzimas microsomales hepáticas, pueden aumentar la toxicidad hepática inducida por paracetamol debido a la mayor conversión de la droga a metabolitos hepatotóxicos. La administración concomitante de diflunisal, isoniazida o sulfinpirazona con paracetamol podría incrementar el riesgo de hepatotoxicidad inducida por paracetamol, especialmente en casos de sobredosis.

En un estudio controlado, el uso concomitante de colestiramina y paracetamol dio como resultado niveles plasmáticos significativamente más bajos de paracetamol en comparación administrarlo solo.

En un estudio aleatorizado, se evaluó el efecto de paracetamol en la farmacocinética de lamotrigina. Cuando se administran simultáneamente, la vida media y el área bajo la curva de lamotrigina se reducen en un 15% y 20% respectivamente. El clearance renal de lamotrigina aumenta un 7%.

El uso simultáneo de alcohol y paracetamol puede aumentar el metabolismo de este último mediado por CYP2E1 formando un metabolito hepatotóxico.

La actividad anticolinérgica de los alcaloides presentes en la belladona (L-hiosciamina, atropina y escopolamina) puede predisponer al paciente a experimentar una actividad anticolinérgica excesiva, si se administra junto con clorfenamina.

Se han reportado casos de toxicidad por fenitoína después de su administración concomitante con clorfenamina. La administración concomitante de procarbazina con clorfenamina puede producir depresión del sistema nervioso central.

El uso concomitante de pseudoefedrina y los inhibidores de la mono amino oxidasa está contraindicado. Deben transcurrir 14 días entre la suspensión del tratamiento con un inhibidor de la mono amino oxidasa y el inicio de la terapia con pseudoefedrina. El uso concomitante de pseudoefedrina con inhibidores de la mono amino oxidasa conduce a una mayor actividad simpática, dando lugar a una grave hipertensión.

La administración concomitante de dihidroergotamina con pseudoefedrina puede provocar elevación de la presión arterial, por tanto no se recomienda su administración conjunta.

La administración de pseudoefedrina puede alterar el efecto hipotensor de guanetidina o metildopa; pudiendo producirse la pérdida del control en la presión arterial.

Sobredosificación:

Los síntomas de sobredosis corresponden a una intensificación de los efectos adversos descritos, tales como: calambres, diarrea, náuseas, vómitos dolor abdominal y convulsiones.

Tratamiento
El tratamiento de la sobredosis incluye la determinación de la magnitud de la ingestión, la clasificación del riesgo, y las medidas a tomar para reducir la morbilidad y la mortalidad.
Si el medicamento ha sido ingerido recientemente, la administración de carbón activado puede reducir la absorción de paracetamol (administrar tan pronto como sea posible, preferentemente dentro de 1 hora de la ingestión). El tratamiento de la sobredosis incluye la instauración de las medidas generales de apoyo fisiológico, el control de la respiración y manejo hídrico y electrolítico.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

TRIOVAL DÍA y NOCHE

Antigripal



Bibliografia:

1. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2008, Selected Revisions November 2008. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814

2. Drugdex evaluations, Micromedex paracetamol, con fecha: Febrero de 2012.

3. Drugdex evaluations, Micromedex clorfenamina, con fecha: Julio de 2009.

4. Drugdex evaluations, Micromedex pseudoefedrina: Mayo de 2009.

5. Folleto información al paciente, Instituto de Salud Publica, Chile.

Descripcion:

TRIOVAL Día y Noche es una asociación constituida por dos presentaciones, unas de "día" que contienen paracetamol y pseudoefedrina, y las de "noche" que contienen paracetamol, pseudoefedrina y clorfenamina.

Composición:

COMPOSICIÓN SOBRES
Cada sobre Día con polvo para solución oral contiene:
Paracetamol 500 mg
Pseudoefedrina clorhidrato 60 mg
Excipientes c.s.

Cada sobre Noche con polvo para solución oral contiene:
Paracetamol 500 mg
Pseudoefedrina clorhidrato 60 mg
Clorfenamina maleato 4 mg
Excipientes c.s.

COMPOSICIÓN COMPRIMIDOS
Cada Comprimido Recubierto Día (Blanco) contiene:
Paracetamol 500 mg
Pseudoefedrina clorhidrato 60 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido Recubierto Noche (Azul) contiene:
Paracetamol 500 mg
Pseudoefedrina clorhidrato 60 mg
Clorfenamina maleato 4 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Comprimidos: Envase con 20 comprimidos recubiertos (15 día y 5 noche)
Sobres: Envase con 3 sobres (2 día y 1 noche)

Propiedades Farmacológicas:

TRIOVAL es una asociación constituida por dos presentaciones, unas de "día" que contienen paracetamol y pseudoefedrina, y las de "noche" que contienen paracetamol, pseudoefedrina y clorfenamina; ambas formulaciones constituyen una terapia sintomática frente a las molestias derivadas del resfrío común que generalmente cursa con secreción nasal, obstrucción nasal, inflamación de mucosas de los senos paranasales, estornudos, odinofagia, tos, cefalea, y en ocasiones fiebre.

La inclusión de clorfenamina en las presentaciones "noche" potencia la acción descongestionante agregando un efecto antihistamínico que puede ser útil en cuadros sintomáticos con componente alérgico asociado. En personas sensibles, clorfenamina puede producir somnolencia la que, en algunos casos, puede ir acompañada de reducción de reflejos para conducir u operar maquinarias. Esta situación se evita administrando las presentaciones de "día" que no contienen el antihistamínico.

Paracetamol proporciona analgesia y antipiresis. Se utiliza para reducir la temperatura corporal cuando la fiebre puede ser dañina o en casos en que se necesita aliviar los síntomas del paciente.

La combinación de paracetamol con clorfenamina, un antihistamínico eficaz en el alivio de la rinorrea y pseudoefedrina como descongestionante, reduce a corto plazo las molestias corporales, cefalea, rinorrea, estornudos, lagrimeo, picazón de ojos, comezón oro-naso-faríngea y congestión nasal asociada con cuadros como la rinitis alérgica estacional (fiebre del heno), otras alergias respiratorias superiores, o el resfrío común.

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción por el cual paracetamol produce la analgesia y el efecto antipirético parece estar relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel central. Específicamente, es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa en el sistema nervioso central.

Clorfenamina es un antihistamínico derivado de propilamina de la clase alquilaminas. Este agente bloquea específicamente los receptores H1, inhibiendo la acción de la histamina. Clorfenamina bloquea la histamina a nivel del músculo liso, incluyendo el tracto gastrointestinal y respiratorio; este agente impide la vasodilatación inducida por histamina, suprimiendo la permeabilidad capilar, resultando en la reducción del edema o formación de ronchas.

La pseudoefedrina actúa como descongestionante a través de la estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos del músculo liso vascular, provocando la constricción de las arteriolas dilatadas de la mucosa nasal.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción

• Paracetamol: posee una biodisponibilidad oral entre un 60% a 98%. Se absorbe fácilmente, con un tiempo de vida media de absorción de 4,5 minutos.

La presencia de alimentos reduce la concentración máxima de paracetamol en hasta un 49%.

• Pseudoefedrina: No se ha determinado su biodisponibilidad tras la administración oral. Su absorción no se ve afectada significativamente por la administración conjunta con alimentos. La administración concomitante con hidróxido de aluminio gel, aumenta la absorción de pseudoefedrina.

• Clorfenamina: Posee buena absorción después de su administración oral, con un peak de absorción que ocurre a los 30 minutos, y que disminuye gradualmente durante las siguientes 46 horas. La biodisponibilidad no se ve afectada si se administra junto con las comidas.

Distribución

• Paracetamol: Posee una unión a proteínas del orden del 10% al 30%. Paracetamol es capaz de atravesar la placenta y la barrera hematoencefálica. Posee un volumen de distribución de 1 a 2 L / kg y de 0,7 a 1 L / kg en niños.

• Pseudoefedrina: Posee un volumen de distribución de 2,4 a 2,6 L/kg.

• Clorfenamina: se distribuye extensamente en el sistema nervioso central y en otros tejidos como pulmones, riñones e hígado. Posee un volumen de distribución de 3,2 L/Kg en adultos, mientras que en niños el volumen de distribución es de 1,2 a 4,6 L/Kg.

Metabolismo

• Paracetamol: Tras la administración oral aproximadamente el 25% de la droga se metaboliza en el primer paso hepático. Algunos medicamentos que inducen el citocromo P-450 (sulfinpirazona y anticonvulsivantes) pueden aumentar el metabolismo de paracetamol. Posee un tiempo de vida media de 2 a 4 horas.

• Pseudoefedrina: entre un 10 y un 30% de la dosis es metabolizado por el hígado; pseudoefedrina es resistente al metabolismo de las mono amino oxidasas. Posee un tiempo de vida media de 9 a 16 horas.

• Clorfenamina: Es extensamente metabolizado en el hígado. Una vez administrado, el medicamento sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso, el cual puede ser saturable. Su tiempo de vida media es de 20 horas.

Excreción

• Paracetamol: Entre 1% y 4% de la dosis se excreta sin cambios por la orina, posee un clearance renal de 13,5 L/h. Los metabólitos de paracetamol son excretados por el riñón. La excreción biliar no es una vía de eliminación importante.

• Pseudoefedrina: entre un 70% y un 90% de la dosis se recupera como fármaco inalterado dentro de las 24 horas posteriores a la administración. La alcalinización de la orina puede reducir ligeramente la excreción urinaria, sobre todo a pH por encima de los 5,5

• Clorfenamina: Aproximadamente el 50% de una dosis de clorfenamina se excreta por vía renal como metabolitos polares y no polares, y sólo de un 3% a un 18% se puede recuperar como fármaco inalterado dentro de las 12 horas posteriores a la administración del medicamento. Menos de un 1% de la dosis de clorfenamina se excreta por las heces. Clorfenamina posee un clearance total de 234 a 470 ml/hr/kg.

Indicaciones:

Alivio de los síntomas de la gripe, resfrío y catarro común.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:
Sobres
1 sobre día cada 8 horas y un 1 sobre noche 30 minutos antes de acostarse.

Comprimidos
Comprimidos Día (de color blanco): uno cada 6 u 8 horas.
Comprimidos Noche (de color azul): 1 comprimido 30 minutos antes de acostarse.

Instrucciones de Uso (sobres)
Disolver el contenido de un sobre en una taza con agua recién hervida (200 ml aprox.), agitar y beber bien caliente.

Contraindicaciones:

No se debe administrar este medicamento en caso de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula, a dexclorfenamina o a cualquier compuesto simpaticomimético.

La administración de pseudoefedrina está contraindicada en pacientes con enfermades coronarias graves, hipertensión severa o que se encuentren en tratamiento con los inhibidores de la mono amino oxidasa.

Reacciones Adversas:

Producto de la administración de paracetamol se ha reportado hipertensión como reacción adversa. Hipotermia transitoria se ha reportado en adultos después de haber recibido dosis terapéuticas y sobredosis de paracetamol.

Se ha descrito la aparición de exantema pustuloso agudo generalizado en un paciente después de ingerir 500 mg de paracetamol en una sola dosis. También se han descrito casos de erupciones cutáneas tras la administración de paracetamol.

Se ha asociado la administración de paracetamol con un aumento del riesgo de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en pacientes menores de 15 años. Se ha reportado anafilaxis y reacción de hipersensibilidad tras el uso de paracetamol, sin embargo, existen pocos datos disponibles que describan reacciones de hipersensibilidad tras la administración de paracetamol. Este tipo de reacciones adversas son consideradas "raras".

Es menos probable que el uso de paracetamol cause complicaciones gastrointestinales que el ácido acetil salicílico; sin embargo, los alcohólicos crónicos tienen mayor riesgo de sangrado gástrico. Anemia, hemólisis, anemia hemolítica y metahemoglobinemia han sido reportadas tras la administración de paracetamol. El paracetamol se debe utilizar con precaución en individuos con deficiencia de la glucosa -6 - fosfato deshidrogenasa (G6PD).

La administración crónica de paracetamol se ha asociado con cirrosis en algunos pacientes, así como las altas dosis de paracetamol se asociaron con una función hepática alterada y aumentos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) en pacientes tratados con paracetamol. Se ha descrito un caso de hepatitis tóxica aguda, el cual fue descrito tras la ingestión de dosis terapéuticas de paracetamol en una paciente de 38 años de edad, alcohólica. La insuficiencia hepática se ha descrito tras el uso terapéutico de paracetamol en niños y en adultos alcohólicos.

En un caso, un paciente varón de 17 años de edad experimento rabdomiolisis tras la utilización terapéutica de paracetamol. Trastornos renales se han notificado con el uso terapéutico de paracetamol, estos trastornos incluyen: nefropatía, enfermedad renal, insuficiencia renal y necrosis papilar renal.

El asma se ha descrito como reacción adversa en adultos y niños tras el uso terapéutico de paracetamol.

Debido a que pseudoefedrina es un agente simpaticomimético, se debe considerar la posible aparición de efectos adversos asociados a este tipo de fármacos, estas reacciones incluyen miedo, ansiedad, tensión, temblores, alucinaciones, convulsiones, palidez, dificultad respiratoria, disuria y colapso cardiovascular. Grandes dosis de pseudoefedrina puede causar mareos, náuseas y / o vómitos.

Pseudoefedrina puede causar leve estimulación del SNC, especialmente en pacientes que son hipersensibles a

los efectos de los fármacos simpaticomiméticos. Nerviosismo, excitabilidad, inquietud, hipertermia, mareos, debilidad e insomnio pueden ocurrir. Dolor de cabeza y somnolencia han sido reportados.

Pseudoefedrina puede aumentar la irritabilidad del músculo cardiaco y puede alterar la función rítmica de los ventrículos, especialmente cuando se administra en grandes dosis o cuando se administra a pacientes que son hipersensibles a los efectos de las drogas simpaticomiméticas. Pseudoefedrina produce cambios mínimos en el pulso y la presión arterial después de la administración de una dosis única de 60 miligramos (mg). Las dosis únicas de 180 mg produjo elevaciones menores en la presión arterial sistólica (alrededor de 7 milímetros de mercurio), aumento de la frecuencia cardiaca (alrededor de 9 latidos / minuto), y no produjo cambios en la presión arterial diastólica en sujetos normotensos.

Erupciones cutáneas se desarrollaron en 2 pacientes después de la administración de una combinación que contiene 60 mg pseudoefedrina y 2,5 mg de triprolidina.

Los efectos adversos más comunes de los antagonistas H1 como clorfenamina, son de tipo gastrointestinal. Algunas de estas reacciones incluyen anorexia, náuseas, vómitos, dolor epigástrico y diarrea o constipación.

Se han reportado casos aislados de anemia aplástica, agranulocitosis, trombocitopenia y discinesia tras la administración de clorfenamina. La administración de clorfenamina puede causar sedación y somnolencia.

Precauciones y Advertencias:

"Precaución: Producto potencialmente hepatotóxico, que puede además causar reacciones graves a la piel".

El uso simultáneo de más de un preparado que contenga paracetamol puede resultar en reacciones adversas (por ejemplo, sobredosis de paracetamol).

Los pacientes deben ser advertidos de no tomar múltiples preparados que contienen paracetamol de forma concomitante. Informe a sus pacientes que Paracetamol puede presentarse como un ingrediente único o en asociación, para tratar síntomas de resfríos, tos, alergias, entre otros, bajo diferentes denominaciones comerciales.

Paracetamol puede inducir una enfermedad hepática en aquellos pacientes que beben más de 3 bebidas alcohólicas al día.

Paracetamol puede causar efectos dermatológicos graves potencialmente fatales, aunque poco frecuentes, como Síndrome de Stevens-Johnson, Necrolisis Epidérmica Tóxica y Exantema Pustuloso Agudo Generalizado. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes cómo reconocer y reaccionar a tiempo en caso de manifestar reacciones cutáneas graves, e instrúyales acerca de que deben discontinuar el Paracetamol a la primera aparición de erupción a la piel u otro signo de hipersensibilidad.

Paracetamol, en sobredosis, puede causar efectos hepatotóxicos graves potencialmente fatales. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes que es importante mantener este medicamento lejos del alcance de los niños, y que debe acudir por ayuda médica inmediatamente si accidental o intencionalmente se ingiere una cantidad significativamente superior la prescrita (150 mg/kg en niños menores de 12 años o 7,5 gramos totales en adultos y niños mayores de 12 años).

Como ocurre con otros fármacos simpaticomiméticos, pseudoefedrina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad de la tiroides, diabetes mellitus, presión intraocular elevada, falla renal, enfermedades del corazón, hipertrofia prostática o con dificultades para orinar.

Administre con precaución a pacientes geriátricos, ellos pueden ser más sensibles a los efectos de pseudoefedrina en el sistema nervioso central.

Los pacientes deben ser advertidos de suspender el medicamento y consultar a un médico si los síntomas persisten por más de 7 días o en caso de desarrollar nerviosismo, mareos o insomnio durante el tratamiento.

Clorfenamina debe ser administrada con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia prostática, úlcera péptica estenosante, obstrucción píloro-duodenal, o la obstrucción del cuello vesical.

Los antihistamínicos pueden reducir el volumen y causar espesamiento de las secreciones bronquiales y por lo tanto la obstrucción de las vías respiratorias. Se recomienda que los medicamentos que contengan clorfenamina se utilicen con precaución en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obstrucción de la vejiga, insuficiencia hepática, glaucoma de ángulo estrecho, obstrucción piloroduodenal, ulcera péptica, hipertrofia prostática.

Los pacientes deben ser advertidos de que la somnolencia u otros síntomas de depresión del SNC pueden generarse con la administración de antihistamínicos de primera generación, incluso en dosis habituales.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: El uso de medicamento que contengan pseudoefedrina se debe evitar durante el embarazo. Aunque no se han reportado efectos adversos sobre del feto tras la administración de pseudoefedrina, un medicamento similar, efedrina, se ha asociado a constricción de los vasos uterinos y disminución del flujo sanguíneo uterino; lo que puede provocar hipoxia fetal.

Lactancia: Pseudoefedrina se excreta en la leche materna y el bebé absorbe de buena manera la cantidad de droga excretada por la leche. Se han observado casos de niños con síntomas de estimulación excesiva durante la lactancia, por lo tanto las madres que dan de mamar deben ser advertidas e instruidas para poder identificar estos síntomas; si se decide administrar pseudoefedrina a una madre que da de mamar.

Interacciones:

El efecto anticoagulante de los derivados cumarínicos y de las indandionas puede ser potenciado por la administración de paracetamol.

Los anticonvulsivantes (incluyendo fenitoína, barbitúricos, carbamazepina) son capaces de inducir las enzimas microsomales hepáticas, pueden aumentar la toxicidad hepática inducida por paracetamol debido a la mayor conversión de la droga a metabolitos hepatotóxicos. La administración concomitante de diflunisal, isoniazida o sulfinpirazona con paracetamol podría incrementar el riesgo de hepatotoxicidad inducida por paracetamol, especialmente en casos de sobredosis.

En un estudio controlado, el uso concomitante de colestiramina y paracetamol dio como resultado niveles plasmáticos significativamente más bajos de paracetamol en comparación administrarlo solo.

En un estudio aleatorizado, se evaluó el efecto de paracetamol en la farmacocinética de lamotrigina. Cuando se administran simultáneamente, la vida media y el área bajo la curva de lamotrigina se reducen en un 15% y 20% respectivamente. El clearance renal de lamotrigina aumenta un 7%.

El uso simultáneo de alcohol y paracetamol puede aumentar el metabolismo de este último mediado por CYP2E1 formando un metabolito hepatotóxico.

La actividad anticolinérgica de los alcaloides presentes en la belladona (L-hiosciamina, atropina y escopolamina) puede predisponer al paciente a experimentar una actividad anticolinérgica excesiva, si se administra junto con clorfenamina.

Se han reportado casos de toxicidad por fenitoína después de su administración concomitante con clorfenamina. La administración concomitante de procarbazina con clorfenamina puede producir depresión del sistema nervioso central.

El uso concomitante de pseudoefedrina y los inhibidores de la mono amino oxidasa está contraindicado. Deben transcurrir 14 días entre la suspensión del tratamiento con un inhibidor de la mono amino oxidasa y el inicio de la terapia con pseudoefedrina. El uso concomitante de pseudoefedrina con inhibidores de la mono amino oxidasa

conduce a una mayor actividad simpática, dando lugar a una grave hipertensión.

La administración concomitante de dihidroergotamina con pseudoefedrina puede provocar elevación de la presión arterial, por tanto no se recomienda su administración conjunta.

La administración de pseudoefedrina puede alterar el efecto hipotensor de guanetidina o metildopa; pudiendo producirse la pérdida del control en la presión arterial.

Sobredosificación:

Los síntomas de sobredosis corresponden a una intensificación de los efectos adversos descritos, tales como: calambres, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y convulsiones.

Tratamiento
El tratamiento de la sobredosis incluye la determinación de la magnitud de la ingestión, la clasificación del riesgo, y las medidas a tomar para reducir la morbilidad y la mortalidad.

Si el medicamento ha sido ingerido recientemente, la administración de carbón activado puede reducir la absorción de paracetamol (administrar tan pronto como sea posible, preferentemente dentro de 1 hora de la ingestión). El tratamiento de la sobredosis incluye la instauración de las medidas generales de apoyo fisiológico, el control de la respiración y manejo hídrico y electrolítico.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

TRIOVAL-NF

Antigripal



Descripcion:

Trioval NF contiene paracetamol, clorfenamina Fenilefrina. Indicado para el tratamiento de la congestión nasal, sinusal y síntomas del resfrío

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Paracetamol 500 mg
Fenilefrina Clorhidrato 5 mg
Clorfenamina Maleato 2 mg
Excipientes c.s.p.

Presentaciones:

Envase con 80 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Acción Farmacológica:
• Paracetamol: Su mecanismo de acción analgésico no ha sido completamente determinado. Este puede actuar inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el SNC y a través de acción periférica bloqueando la generación del impulso doloroso. La acción periférica puede además ser debida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o la inhibición de la síntesis o acciones de otras sustancias que sensibilizan a los receptores del dolor a estímulos químicos o mecánicos. Puede actuar predominantemente en el SNC.
• Fenilefrina: La aminas simpaticomiméticas actúan sobre los receptores alfa-adrenérgicos en la mucosa del tracto respiratorio para producir vasoconstricción la cual reduce temporalmente la inflamación de las membranas mucosas que cubren los pasajes nasales.
• Clorfenamina: Los antihistamínicos usados en el tratamiento de la alergia actúan compitiendo con la histamina por los receptores H1 en las células efectoras. Esto por lo tanto previene pero no revierte la respuesta mediada por histamina solamente. Las acciones anticolinérgicas de la mayoría de los antihistamínicos proveen un efecto secante sobre la mucosa nasal.

Indicaciones:

TRIO-VAL® NF está indicado para el tratamiento de la congestión nasal, sinusal y síntomas del resfrío:
Está indicado para el alivio de temporal de la congestión nasal y sinusal, dolor de cabeza, dolores y malestar general debido a resfrío, gripe o alergias. El antihistamínico en esta combinación puede proveer alivio adicional de la congestión nasal, rinorrea y estornudos. Además puede servir como un coadyuvante debido a sus efectos anticolinérgicos secantes.

Posología y Administración:

Niños mayores de 12 años y adultos: 1 comprimido cada 8 horas.

Contraindicaciones:

Una evaluación riesgo-beneficio debería ser realizada cuando existan los siguientes problemas médicos:
Asma agudo, obstrucción del cuello de la vejiga o predisposición a la retención urinaria, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, glaucoma de ángulo cerrado o predisposición a la misma, glaucoma de ángulo abierto, daño de la función hepática, hipertensión, hipertensión severa, hipertiroidismo, hipertrofia prostática sintomática, daño severo de la función renal, alcoholismo agudo o hepatitis viral.

Reacciones Adversas:

Necesitan atención médica:
• Incidencia rara: reacciones alérgicas, anemia, discracias sanguíneas, episodios sicóticos, opresión en el pecho, azotemia, uremia, cólicos renales, piuria estéril, necrosis tubular renal, hepatitis.
• Síntomas de Sobredosis: efectos anticolinérgicos, estimulación del SNC, somnolencia severa.
Indican posible neuropatía analgésica y necesitan atención médica si ocurren durante un uso prolongado de altas dosis:
• Incidencia rara: orina sanguinolenta o turbia, micción difícil o disminuida, hinchazón de la cara, pies o piernas bajas, aumento de peso inusual.
• Síntomas de sobredosis específicos del Paracetamol: diarrea, sudoración incrementada, pérdida de apetito, náusea, vómitos, calambres o dolores estomacales, hepatotoxicidad. Los signos y síntomas de un posible daño hepático y anormalidades en los test de función hepática pueden no ocurrir hasta 2 a 4 días después de la ingestión de una sobredosis. Los cambios máximos en los test de función hepática usualmente ocurren de 3 a 5 días después de la ingestión. Una enfermedad o disfunción hepática evidente puede ocurrir de 4 a 6 días después de la ingestión y se puede manifestar con encefalopatía hepática, convulsiones, depresión respiratoria, como, edema cerebral, defectos en la coagulación, sangrado gastrointestinal, coagulación intravascular diseminada, hipoglicemia, acidosis metabólica, necrosis tubular renal, arritmias cardiacas y colapso cardiovascular.

Necesitan atención médica sólo si persisten o son molestas:
• Incidencia más frecuente: somnolencia, mucus espeso.
• Incidencia menos frecuente: más frecuente con altas dosis, visión borrosa, confusión, micción dolorosa o difícil, mareos, sequedad de la boca, nariz o garganta, dolor de cabeza, pérdida de apetito, reacción paradójica, latidos cardiacos fuertes, tintineo o campanilleo en oídos, rash cutáneo, dolor o llenura estomacal.

Precauciones y Advertencias:

• Sensibilidad cruzada: Los pacientes sensibles a otros simpaticomiméticos pueden ser sensibles a la fenilefrina también. Los pacientes sensibles a un antihistamínico pueden ser sensibles a la clorfenamina también. Los pacientes sensibles a la aspirina, pueden no ser sensibles al paracetamol, sin embargo, reacciones broncoespásticas leves con paracetamol, se han reportado en algunos pacientes sensibles a la aspirina (menos del 5% de aquellos testeados).
• Fertilidad: Estudios de toxicidad crónica en animales han mostrado que altas dosis de paracetamol causan atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis. La relevancia de estos datos en humanos es desconocida.
• Pediatría: El uso de antihistamínicos no es recomendado en recién nacidos o infantes prematuros. Este grupo etáreo puede ser de más riesgo que otros debido a una susceptibilidad incrementada a los efectos anticolinérgicos tales como excitación del SNC y una mayor tendencia a las convulsiones. Los niños que toman antihistamínicos pueden sufrir una reacción paradójica caracterizada por hiperexcitabilidad. Los niños muy pequeños pueden ser más sensibles a los efectos de las aminas simpaticomiméticas, especialmente los efectos vasopresores. No se recomienda su uso en niños menores de 2 años.
• Geriatría: Confusión, vértigo, sedación, hipotensión, hiperexcitabilidad y efectos adversos anticolinérgicos tales

como sequedad de la boca y retención urinaria (especialmente en machos) es más probable que ocurran en pacientes geriátricos que toman antihistamínicos. Si se producen los efectos anticolinérgicos y continúan o son severos, probablemente este medicamento deba ser retirado. Por otra parte, con las aminas simpáticomiméticas es más probable que ocurran confusión, alucinaciones, convulsiones y depresión del SNC en pacientes geriátricos que las toman. Estos pacientes además pueden ser más sensibles a otros efectos especialmente los vasopresores de las aminas simpáticomiméticas.

Advertencias:

Contiene paracetamol, no recomendable su uso por más de 7 días o dosis mayores que las indicadas por el médico, puede causar daño hepático y renal.
Tome con los alimentos, agua o leche para minimizar la irritación gástrica. Dosis olvidada: tome tan pronto pueda a menos que falte poco tiempo para la próxima dosis. No duplique la dosis. Consulte con su médico si los síntomas persisten o se ponen peores o si se presenta fiebre alta. Evite beber alcohol u otros depresores del SNC mientras toma esta medicación. Tenga precaución si ocurre somnolencia o mareo. Por posible insomnio, tome la medicación unas pocas horas antes de dormir. En adultos no debe exceder la dosis límite de 4 g. al día. No debe usarse por más de 3 días para el tratamiento de fiebre sin consultar al médico.
Advertencia a los padres de familia y cuidadores:
Lactantes y niños menores de 2 años:
1. No se debe administrar medicamentos a los niños sin consultar a un profesional de la salud, esta recomendación alcanza a los medicamentos de venta sin receta médica.
2. Prestar especial cuidado en los medicamentos de venta sin receta médica, estos podrían estar comercializándose para su uso en lactantes y niños, a pesar de no contar con información que respalde su eficacia en este grupo de edad.
3. No usar medicamentos de venta sin receta médica que contengan más de un principio activo.

Niños/as entre los 2 y 6 años de edad:
1. Se debe tener cuidado en no superar la dosis diaria máxima recomendada;
2. No tomar otras medicinas para la tos y el resfrío; y
3. De existir dudas con respecto a la utilización de medicamentos, se debe buscar el consejo de un farmacéutico u otro profesional de la salud.

Embarazo y Lactancia:

• Embarazo: Aunque el uso ocasional de las dosis recomendadas de las combinaciones de antihistamínicos, descongestionantes y analgésicos durante el embarazo es probable que no resulten en efectos adversos para el feto o infantes recién nacidos, la siguiente información debería ser considerada. NO se han realizado estudios sobre los efectos teratogénicos en animales o humanos con fenilefrina. No se han documentado problemas en humanos con el uso de paracetamol. Aunque no se han realizado estudios controlados se sabe que acetaminofén atraviesa la placenta.
• Lactancia: Pequeñas cantidades de antihistamínicos se distribuyen en la leche materna. Su uso no es recomendado en madres lactantes debido al riesgo de que causen excitación o irritabilidad en los infantes. Además estas drogas pueden inhibir la lactancia a causa de su acción anticolinérgica. Pequeñas cantidades de aminas simpáticomiméticas se distribuyen en la leche materna. Su uso no es recomendado en madres lactantes debido al alto riesgo para los infantes por el uso de estas drogas. No se han documentado problemas en humanos con el uso de paracetamol. La vida media del paracetamol en la lache materna es de 1,35 a 3,5 hora

Interacciones:

• Alcohol o medicamentos que producen depresión del SNC: Se pueden potenciar los efectos depresores del SNC.
• Anestésicos por inhalación tales como cloroformo, ciclopropano, Enflurano, Halotano, Isoflurano, Metoxiflurano, Tricloroetileno o glicósidos digitales: Pueden ocurrir arritmias cardíacas.
• Anticolinérgicos u otros medicamentos con actividad anticolinérgica u otros antihistamínicos: Se puede potenciar el efecto anticolinérgico.
• Antidepresivos tricíclicos o Maprotilina: Se pueden potenciar los efectos depresores del SNC. Se pueden

potenciar los efectos cardiovasculares de las aminas simpáticomiméticas.
• Antihipertensivos o diuréticos utilizados como antihipertensivos: Se pueden reducir los efectos antihipertensivos por lo que el paciente debe ser monitoreado.
• Agentes bloqueantes beta-adrenérgicos orales: Se puede producir una significativa hipertensión y excesiva bradicardia con posible bloqueo cardiaco. Requiere que se monitoree adecuadamente al paciente.
• Doxapram: Se puede incrementar el efecto presor de esta droga o de las aminas simpáticomiméticas.
• Inhibidores de la MAO incluidos la furazolidona y procarbazina: Puede prolongar e intensificar los efectos anticolinérgico y depresor del SNC de los antihistamínicos. Su uso concurrente no es recomendado. Además su uso concurrente puede prolongar e intensificar los efectos vasopresor y estimulante cardiaco de la fenilefrina. Este medicamento no debería ser administrado dentro de los 14 días posteriores a la última toma de aquellos.
• Medicamentos ototóxicos: El uso concurrente puede enmascarar los síntomas de ototoxicidad tales como tinnito, mareos o vértigo.
• Alcaloides derivados de la Rauwolfia: Teóricamente pueden prolongar la acción de los simpáticomiméticos de acción directa como la fenilefrina previniendo la absorción dentro de los gránulos de almacenamiento.
Por paracetamol:
• Alcohol, especialmente en abuso crónico, inductores de enzimas hepáticas y otras medicaciones hepatotóxicas: Riesgo de hepatotoxicidad. El uso crónico de barbitúricos o primidona ha sido reportado que disminuye el efecto terapéutico del paracetamol.
• Anticoagulantes derivados de cumarina o indandiona: Se puede incrementar el efecto anticoagulante.
• AINES, aspirina u otros salicilatos: El uso concurrente prolongado no se recomienda debido a que se incrementa el riesgo de nefropatía analgésica, necrosis papilar renal, enfermedad renal de estado terminal y cáncer del riñón o vejiga. Además se recomienda, en el uso por períodos cortos, la dosis combinada de paracetamol y salicilatos no excedan sus dosis por separado. El diflunisal puede incrementar la concentración plasmática de acetaminofén en un 50% llevando a riesgo elevado de hepatotoxicidad. El uso prolongado de paracetamol con con otros AINES puede también incrementar el riesgo de efectos renales adversos. Se recomienda que los pacientes estén bajo estricta supervisión médica mientras reciben tal terapia combinada.
• Zidovudina: Su uso concurrente debe ser evitado debido a que la toxicidad de cada una de ellas o de ambas, puede ser potenciada.

Sobredosificación:

El tratamiento incluye una serie de acciones que incluyen el vaciado gástrico, administración de carbón activado, uso de antídotos y monitoreo, pero debido a la complejidad de las mismas se aconseja referir inmediatamente al paciente a un centro asistencial para que reciba el tratamiento adecuado.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30º C. Proteger de la luz y la humedad.

UNDERAN

Antiséptico uso externo



Descripcion:

UNDERAN contiene mupirocina, un antiséptico de uso externo

Composición:

Cada 100 g de ungüento contiene:
Mupirocina 2g (2%)
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Pomo con 15 g de ungüento dérmico

Propiedades Farmacológicas:

Mupirocina es una entidad química única, producida por fermentación del microorganismo *Pseudomona fluorescens.* Aunque su mecanismo de acción no está completamente aclarado, se sabe que mupirocina inhibe la síntesis proteica bacteriana mediante la unión reversible y específica a la isoleucil transfer-ARN sintetasa bacteriana.

Este mecanismo de acción hace que mupirocina no muestre resistencia cruzada con cloranfenicol, eritromicina, ácido fusídico, gentamicina, lincomicina, meticilina, neomicina, penicilina, estreptomicina y tetraciclina.

UNDERAN es bacteriostático a bajas concentraciones, aunque usualmente es bactericida cuando se utiliza en la piel a altas concentraciones.

Mupirocina es un agente antimicrobiano que inhibe principalmente el crecimiento de bacterias gram positivo, tales como *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermis, Staphylococcus saprophyticus,* incluyendo cepas resistentes a la meticilina y cepas productoras de betalactamasa. Mupirocina es activo contra *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus* beta hemolítico grupo A (incluyendo *S. pyogenes*), *Streptococcus* grupo B (incluyendo *S. agalactiae*), *Streptococcus* grupo C y G y *Streptococcus viridans.*

La absorción sistémica de UNDERAN? siguiente a una aplicación tópica en piel intacta, es mínima y no parece ser apreciable. La aplicación de la droga en pieles traumatizadas o dañadas, puede llevar a penetración en las capas internas de la piel con posible paso a la circulación sistémica. Estudios in vitro indican que mupirocina es lentamente metabolizado en la piel a un metabolito inactivo, el ácido mónico.

Indicaciones:

UNDERAN está indicado para el tratamiento tópico de infecciones de la piel debidas a patógenos susceptibles: impétigo causado por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* ß hemolítico del grupo A (*Streptococcus pyogenes*), ectima, piodermias, foliculitis, eczema sobreinfectado, furunculosis, epidermólisis bulosa, dermatosis sobreinfectadas y lesiones traumáticas infectadas, quemaduras.

Puede ser usado profilácticamente para prevenir infecciones bacterianas y sanar más rápido una herida. Alternativa para tratar la celulitis estreptocócica perianal.

Posología y Administración:

UNDERAN ungüento debe ser aplicado en pequeña cantidad tres veces al día sobre el área afectada. Puede usarse alguna gasa estéril para cubrir el área tratada si así se desea.

Contraindicaciones:

UNDERAN está contraindicado en individuos con historia conocida de hipersensibildad a alguno de sus componentes.
UNDERAN ungüento no está indicado para uso oftálmico, ni intranasal.

Reacciones Adversas:

UNDERAN es por lo general muy bien tolerado. Ocasionalmente puede presentarse prurito, ardor, eritema o resequedad local y raros reportes de sensibilización cutánea.

Precauciones y Advertencias:

Cuando el ungüento es usado en la cara, debe evitarse el contacto con los ojos. Con el uso tópico prolongado de mupirocina se puede producir crecimiento de organismos no susceptibles, incluído hongos con la consiguiente superinfección. Discontinuar en caso de irritación o sensibilización.

No ha sido establecida la seguridad en el embarazo, por lo tanto, utilizar con precaución en la mujer embarazada. Pese a no haberse reportado el paso de mupirocina a la leche, no se recomienda su uso durante la lactancia.

Cualquier ungüento remanente al final del tratamiento, debe desecharse.

No puede ser aplicado en heridas o quemaduras extensamente expuestas debido a la potencial absorción de polietilenglicol.

Interacciones:

No se han descrito.

Sobredosificación:

No se ha descrito.

Almacenaje:

Almacenar por debajo de los 25°C.

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 de VALAXAM 160/5 contiene:
Valsartán 160 mg
Amlodipino 5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto VALAXAM 160/10 contiene:
Valsartán 160 mg
Amlodipino 10 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

VALAXAM 160/5: Envase con 30 comprimidos recubiertos
VALAXAM 160/10: Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; antagonistas de la angiotensina II, combinaciones; antagonistas de la angiotensina II y antagonistas de los canales del calcio, código ATC: C09DB01

Valsartán/Amlodipino combina dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipino pertenece al grupo de antagonistas del calcio y valsartán al grupo de antagonistas de la angiotensina II. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada uno de los componentes solo.

Amlodipino/Valsartán:
La combinación de amlodipino y valsartán produce una reducción aditiva de la presión arterial dosis dependiente en todo su rango posológico. El efecto antihipertensivo de una sola dosis de la combinación persistió durante 24 horas.

Ensayos clínicos controlados con placebo:
Más de 1.400 pacientes hipertensos recibieron Valsartán/Amlodipino una vez al día en dos ensayos controlados con placebo. Se incluyeron adultos con hipertensión esencial sin complicaciones de leve a moderada (presión arterial diastólica media en sedestación ≥95 y <110 mmHg). Los pacientes con riesgo cardiovascular elevado – insuficiencia cardiaca, diabetes tipo I o diabetes tipo II pobremente controlada y antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en el último año – fueron excluidos.

Ensayos clínicos controlados con fármaco activo en pacientes que eran no respondedores a la monoterapia:
Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, con un grupo paralelo, mostró la normalización de la presión arterial (presión arterial diastólica valle en sedestación <90 mmHg al final del ensayo) en pacientes no controlados adecuadamente con valsartán 160 mg, el 75% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 10 mg/160 mg y el 62% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 5 mg/160 mg, en comparación con el 53% de los pacientes que continuaron con valsartán 160 mg. La adición de amlodipino 10 mg y 5 mg produjo una reducción adicional de la presión arterial sistólica/diastólica de 6,0/4,8 mmHg y 3,9/2,9 mmHg, respectivamente, en comparación con los pacientes que se mantuvieron solamente con valsartán 160 mg.

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, con un grupo paralelo mostró la normalización de la presión arterial (presión arterial diastólica valle en sedestación <90 mmHg al final del ensayo) en pacientes no controlados adecuadamente con amlodipino 10 mg, el 78% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 10 mg/160 mg en comparación con el 67% de los pacientes que continuaron con amlodipino 10 mg. La adición de valsartán 160 mg produjo una reducción adicional de la presión arterial sistólica/diastólica de 2,9/2,1 mmHg en comparación con los pacientes que se mantuvieron solamente con amlodipino 10 mg.

Valsartán/Amlodipino también se estudió en un ensayo controlado con activo de 130 pacientes hipertensos con presión diastólica media en sedestación ≥110 mmHg y <120 mmHg. En este estudio (presión arterial basal 171/113 mmHg), un régimen de Valsartán/Amlodipino de 5 mg/160 mg titulado a 10 mg/160 mg redujo la presión arterial en sedestación en 36/29 mmHg en comparación con 32/28 mmHg con un régimen de lisinopril/hidroclorotiazida 10 mg/12,5 mg titulado a 20 mg/12,5 mg.

En dos ensayos de seguimiento a largo plazo el efecto de Valsartán/Amlodipino se mantuvo durante más de un año. La retirada brusca de Valsartán/Amlodipino no se ha asociado con una elevación rápida de la presión arterial.

La edad, el sexo, la raza o el índice de masa corporal (≥30 kg/m2, <30 kg/m2) no influyeron en la respuesta a Valsartán/Amlodipino.

No se ha estudiado Valsartán/Amlodipino en ninguna población de pacientes diferente de la hipertensión. Se ha estudiado valsartán en pacientes con post infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca. Se ha estudiado amlodipino en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria documentada angiográficamente.

Amlodipino:
El componente amlodipino de Valsartán/Amlodipino inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardiaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardiaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardiaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.

En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.

Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardiaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardiaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos.

Amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

Uso en pacientes con hipertensión:
Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de mortalidad-morbilidad denominado Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) para comparar nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (antagonistas de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico clortalidona a dosis de 12,5-25 mg/día en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizaron un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o mayores y se siguieron durante una media de 4,9 años. Los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo para enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o ictus previo (>6 meses antes del reclutamiento) u otra enfermedad cardiovascular 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 la acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de angiotensina II tras un bloqueo del receptor AT1 con valsartán pueden estimular al receptor subtipo AT2 sin bloquear, lo que parece contrarrestar el efecto del receptor AT1. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT1 y tiene una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces) por el receptor AT1 que por el receptor AT2.

Valsartán no inhibe la ECA, también conocida como quininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos. En los ensayos clínicos en que se comparó valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior (p <0,05) en pacientes tratados con valsartán que en aquellos tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron valsartán y el 19% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de aquellos tratados

con un inhibidor de la ECA (p <0,05%). Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.

La administración de valsartán en pacientes con hipertensión da lugar a una disminución de la presión arterial sin afectar a la frecuencia cardiaca.

En la mayoría de pacientes, después de la administración de una dosis oral única, se inicia la actividad antihipertensiva hacia las 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza a las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la administración. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial a cualquier dosis suele alcanzarse en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado. La interrupción brusca de valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote ni con acontecimientos clínicos adversos.

Otros: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un ARAII.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño a los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII.

En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un ARAII en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskireno que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskireno que en el de placebo.

Propiedades farmacocinéticas:
Linealidad:
Amlodipino y valsartán muestran una farmacocinética lineal.

Amlodipino/Valsartán:
Después de la administración oral de Valsartán/Amlodipino, se alcanzan las concentraciones plasmáticas de valsartán y amlodipino en 3 y 6-8 horas, respectivamente. La tasa y la extensión de la absorción de Valsartán/Amlodipino son equivalentes a la biodisponibilidad de valsartán y amlodipino cuando se administran en comprimidos individuales.

Amlodipino:
Absorción: Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre el 64% y el 80%. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.
Distribución: El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios in vitro con amlodipino han mostrado aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.
Biotransformación: Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.
Eliminación: La eliminación de amlodipino del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento del amlodipino original y el 60% de los metabolitos de

amlodipino se excreta en la orina.

Valsartán
Absorción: Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%.
Los alimentos disminuyen la exposición (medida como AUC) a valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (Cmax) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. No obstante, la reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por ello valsartán puede administrarse tanto con o sin alimentos.
Distribución: El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras una administración intravenosa es aproximadamente 17 litros, lo que indica que valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartán se une en una elevada proporción a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.
Biotransformación: Valsartán no se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. Se ha identificado en el plasma un hidroxi metabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.
Eliminación: Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial (t½ <1 h y t½ß aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina primariamente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

Poblaciones especiales
Población pediátrica (menores de 18 años)
No se dispone de datos farmacocinéticas en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los pacientes jóvenes y de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la semivida de eliminación. El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.

Insuficiencia renal:
La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una insuficiencia renal. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán.

Insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición a valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso). Debe tenerse precaución en los pacientes con enfermedad hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Amlodipino/Valsartán:
Las reacciones adversas con posible relevancia clínica observadas en los estudios con animales fueron las siguientes:
Se observaron signos histopatológicos de inflamación del estómago glandular en ratas macho a una exposición de aproximadamente 1,9 (valsartán) y 2,6 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino. A exposiciones más elevadas, se observó ulceración y erosión de la mucosa estomacal tanto en hembras como en machos. También se observaron cambios similares en el grupo con valsartán solo (exposición 8,5-11,0 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán).

A una exposición de 8-13 (valsartán) y 7-8 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino se encontraron una incidencia y una gravedad aumentadas de basofilia/hialinización del túbulo

renal, dilatación y forma, así como inflamación linfocítica
instersticial e hipertrofia medial arteriolar. Se hallaron cambios similares en el grupo con valsartán solo (exposición 8,5-11,0 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán.

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas, se observaron incidencias aumentadas de uréteres dilatados, malformaciones del esternón y falanges sin osificación en las patas delanteras a exposiciones de aproximadamente 12 (valsartán) y 10 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino. También se encontraron uréteres dilatados en el grupo con valsartán solo (exposición 12 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán). En este estudio solamente se observaron signos modestos de toxicidad materna (reducción moderada del peso corporal). El nivel de efecto no observado para los efectos de desarrollo se observó a 3 (valsartán) y 4 (amlodipino) veces la exposición clínica (basada en el AUC).

Para los compuestos por separado no hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogénesis.

Amlodipino:
Toxicología reproductiva:
Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad:
No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m2). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis:
Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25, and 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m2) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.
Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Valsartán:
Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En ratas, a dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento del nitrógeno uréico en sangre e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En titís, a dosis comparables, los cambios fueron semejantes aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía incluyendo un aumento del nitrógeno uréico en sangre y de la creatinina.

También se observó en ambas especies, una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que estos cambios eran debidos al efecto farmacológico de valsartán, que produce una hipotensión prolongada, especialmente en titís. A las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial.
Valaxam® está indicado en adultos cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino o valsartán en monoterapia.

Posología y Administración:

Posología
La dosis recomendada de Valaxam® es un comprimido al día.

Valaxam® 80 mg/5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 80 mg solos.
Valaxam® 160 mg/5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 160 mg solos.
Valaxam® 160 mg/10 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 10 mg o valsartán 160 mg solos, o con Valaxam® 5 mg/160 mg.
Valaxam® 320 mg/5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 320 mg solos, o con Valaxam®.
Valaxam® 320 mg/10 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 320 mg solos, o con Valaxam®.

Valaxam® puede administrarse con o sin alimentos.
Se recomienda la titulación de la dosis individual con los componentes (es decir, amlodipino y valsartán) antes de cambiar a la combinación a dosis fija. Cuando sea clínicamente adecuado, se puede considerar el cambio directo desde la monoterapia a la combinación a dosis fija.

Por conveniencia, se puede pasar a los pacientes que están recibiendo valsartán y amlodipino en comprimidos/cápsulas separados a Valaxam® que contenga la misma dosis de los componentes.

Insuficiencia renal:
No hay datos clínicos disponibles en insuficiencia renal grave. No se requiere un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia hepática:
Valaxam® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debe tenerse precaución cuando se administre Valaxam® a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos biliares obstructivos. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.
Cuando a los pacientes hipertensos candidatos con insuficiencia hepática se les cambie a amlodipino o Valaxam®, se debe utilizar la dosis más baja disponible de amlodipino en monoterapia o del componente de amlodipino respectivamente.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
En pacientes de edad avanzada se recomienda precaución al aumentar la dosis. Cuando a los pacientes hipertensos de edad avanzada candidatos a amlodipino o Valaxam®, se debe utilizar la dosis más baja disponible de amlodipino en monoterapia o del componente de amlodipino respectivamente.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Valaxam® en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración:
Vía oral. Se recomienda tomar Valaxam® con un poco de agua.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a derivados dihidropiridínicos, o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis.
- El uso concomitante de Valaxam® con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m2)
- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

Carcinogenesis:

Valsartán
No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratones y ratas, a los cuales se les administró valsartán durante un máximo de 2 años, con dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/día (alrededor de 2,6 y 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos respectivamente).

Estudios de mutagenicidad no revelaron efectos adversos relacionados con la administración de valsartán, ya sea en el gen o a nivel del cromosoma. Los ensayos incluyeron pruebas de mutagenicidad bacteriana con Salmonella (Ames) y E. coli, un ensayo de mutación génica con células de hámster chino V79, un ensayo citogenético con células de ovario de hámster chino, y una prueba de micronúcleos de rata.

Valsartán no tuvo efectos adversos sobre el comportamiento reproductivo de las ratas machos y hembras a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

Amlodipino
En estudios en ratones y ratas tratados con amlodipino; durante un máximo de dos años, con dosis equivalentes a 1 y 2.5 veces respectivamente, los niveles plasmáticos que producen las dosis diarias de de amlodipino no mostraron evidencia de efectos cancerígenos. Los estudios de mutagenicidad realizados con amlodipino no revelaron efectos adversos en el gen o en los cromosomas. No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos de 64 días y las hembras durante 14 días antes del apareamiento) con dosis que equivalen aproximadamente a 10 veces la dosis máxima recomendada.

Reacciones Adversas:

Reacciones adversas.
Resumen del perfil de seguridad.
La seguridad de Valsartán/Amlodipino se ha evaluado en cinco ensayos clínicos controlados con 5.175 pacientes, de los cuales 2.613 recibieron valsartán en combinación con amlodipino. Las siguientes reacciones adversas fueron las que se presentaron con más frecuencia o las más importantes o graves: nasofaringitis, gripe, hipersensibilidad, cefalea, síncope, hipotensión ortostática, edema, edema con fóvea, edema facial, edema periférico, fatiga, enrojecimiento dérmico, astenia y sofoco.

Lista tabulada de reacciones adversas:
Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a

<1/1.000), muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Infecciones e infestaciones:
Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Nasofaringitis, gripe.
–- Trastornos de la sangre y el sistema linfático:
Amlodipino: Muy raras: Leucopenia, trombocitopenia, a veces con púrpura.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Hemoglobina y hematocrito disminuido, Neutropenia, Trombocitopenia, a veces con púrpura.
- Trastornos del sistema inmunológico:
Amlodipino/Valsartán: Raras: Hipersensibilidad.
Amlodipino: Muy raras: Hipersensibilidad.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad.
–- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Hipopotasemia. Poco frecuentes: Anorexia, Hipercalcemia, Hiperlipidemia, Hiperuricemia, Hiponatremia.
Amlodipino: Muy raras: Hiperglucemia.
- Trastornos psiquiátricos:
Amlodipino/Valsartán: Raras: Ansiedad.
Amlodipino: Poco frecuentes: Depresión, Insomnio/ trastornos del sueño, cambios del estado de ánimo. Raras: confusión.
- Trastornos del sistema nervioso:
Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Dolor de cabeza. Poco frecuentes: coordinación anormal, mareo, mareo postural, parestesia, somnolencia.
Amlodipino: Frecuentes: mareo, dolor de cabeza, somnolencia. Poco frecuentes: Disgeusia, parestesia, síncope, temblor, hipoestesia. Frecuencia no conocida: Síndrome extrapiramidal. Muy raras: Hipertonía, Neuropatía periférica, neuropatía.
- Trastornos oculares:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Deterioro visual. Raras: Alteración visual.
Amlodipino: Poco frecuentes: Alteración visual, Deterioro visual.
- Trastornos del oído y del laberinto:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Vértigo Raras: Tinnitus.
Amlodipino: Poco frecuentes: Tinnitus.
Valsartán: Poco frecuentes: Vértigo.
- Trastornos cardiacos:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Palpitaciones, Taquicardia. Raras: Síncope.
Amlodipino: Frecuentes: Palpitaciones. Muy raras: Arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación auricular), infarto de miocardio.
- Trastornos vasculares:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Hipotensión ortostática. Raras: Hipotensión.
Amlodipino: Frecuentes: Rubor. Poco frecuentes: Hipotensión. Muy raras: Vasculitis.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Vasculitis.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Tos, Dolor faringolaríngeo.
Amlodipino: Poco frecuentes: Disnea, Rinitis. Muy raras: Tos.
Valsartán: Poco frecuentes: Tos.
- Trastornos gastrointestinales:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, Estreñimiento, Diarrea, Boca seca, Náuseas.
Amlodipino: Frecuentes: Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, náuseas. Poco frecuentes: Alteración de los hábitos intestinales, Diarrea, Boca seca, dispepsia, vómitos. Muy raras: gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis.
Valsartán: Poco frecuentes: Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen.
- Trastornos hepatobiliares:
Amlodipino: Muy raras: Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada*, hepatitis, colestasis intrahepática, ictericia.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Eritema, erupción. Raras: Exantema, hiperhidrosis, prurito.
Amlodipino: Poco frecuentes: Alopecia, exantema, hiperhidrosis, reacciones de fotosensibilidad, prurito, púrpura,

erupción, decoloración de la piel. Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica (NET). Muy raras: angioedema, eritema multiforme, urticaria y otras formas de erupción, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Angioedema, dermatitis bullosa, prurito, erupción.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Artralgia, dolor de espalda, inflamación de las articulaciones. Raras: Espasmos musculares, sensación de pesadez.
Amlodipino: Frecuentes: hinchazón de tobillos. Poco frecuentes: Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Mialgia.
- Trastornos renales y urinarios:
Amlodipino/Valsartán: Raras: Polaquiuria, poliuria.
Amlodipino: Poco frecuentes: Trastorno de micción, nicturia, polaquiuria.
Valsartán: Frecuencia no conocida: creatinina sanguínea elevada, insuficiencia renal y deterioro de la función renal.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Amlodipino/Valsartán: Raras: disfunción eréctil.
Amlodipino: Poco frecuentes: impotencia, ginecomastia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Astenia, fatiga, edema facial, rubefacción, sofoco, edema, edema periférico, edema depresible.
Amlodipino: Frecuentes: Fatiga, edema. Poco frecuentes: Astenia, molestia, malestar general, dolor en el pecho no cardiaco, dolor.
Valsartán: Poco Frecuentes: Fatiga.
- Exploraciones complementarias:
Amlodipino: Poco frecuentes: Aumento de peso, pérdida de peso.
Valsartán: Frecuencia no conocida: Aumento del potasio sanguíneo.

*En su mayoría coincidiendo con colestasis.

Información adicional sobre la combinación:
Se observó edema periférico, un efecto adverso conocido de amlodipino, generalmente con menor incidencia en los pacientes que recibieron la combinación amlodipino/valsartán que en aquellos que recibieron amlodipino solo. En ensayos clínicos doble ciego, controlados, la incidencia de edema periférico por dosis fue la siguiente:

% de pacientes que experimentaron edema periférico		Valsartán (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipino (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

La incidencia media de edema periférico uniformemente sopesada entre todas las dosis fue del 5,1% en la combinación amlodipino/valsartán.

Información adicional sobre los componentes individuales:
Las reacciones adversas previamente notificadas para uno de los componentes individuales (amlodipino o valsartán) también pueden ser reacciones adversas potenciales para Valsartán/Amlodipino, incluso sin haberse observado en los ensayos clínicos o durante el periodo post-comercialización.

Amlodipino:
Frecuentes: Somnolencia, mareo, palpitaciones, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de tobillos.
Poco frecuentes: Insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión, temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, alteraciones visuales (incluyendo diplopía), acúfenos, hipotensión, disnea, rinitis, vómitos, dispepsia, alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, exantema, mialgia, calambres musculares, dolor, trastornos de la micción, aumento de la frecuencia urinaria, impotencia, ginecomastia, dolor

torácico, malestar general, aumento de peso, pérdida de peso.
Raras: Confusión.
Muy raras: Leucopenia, trombocitopenia, hipersensibilidad (reacción alérgica), hiperglucemia, hipertonía, neuropatía periférica, infarto de miocardio, arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), vasculitis, pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival, hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas*, angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad.
Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica (NET).
* en su mayoría coincidiendo con colestasis
Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Valsartán:
Frecuencia no conocida: Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia, aumento del potasio sérico, elevación de las pruebas de la función hepática incluyendo aumento de la bilirrubina sérica, insuficiencia y fallo renal, elevación de la creatinina sérica, angioedema, mialgia, vasculitis, hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Precauciones y Advertencias:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

Embarazo:
No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen:
En estudios controlados con placebo se observó una hipotensión excesiva en el 0,4% de los pacientes con hipertensión sin complicaciones tratados con Valaxam®. Puede presentarse hipotensión sintomática en los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado (tales como los pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben dosis elevadas de diuréticos) que están recibiendo bloqueadores del receptor de la angiotensina. Antes de la administración de Valaxam® se recomienda corregir esta situación clínica o llevar a cabo una estrecha supervisión médica al inicio del tratamiento.
Si se presenta hipotensión con Valaxam®, debe colocarse al paciente en posición de decúbito supino y, si es necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica salina. Una vez la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento puede continuarse.

Hiperpotasemia:
El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.), debe llevarse a cabo con precaución y con controles frecuentes de los niveles de potasio.

Estenosis de la arteria renal:
Valaxam® debe utilizarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.

Trasplante renal:
Actualmente no existe experiencia en el uso seguro de Valaxam® en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

Insuficiencia hepática:
Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. Debe tenerse especial precaución cuando se administre Valaxam® a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o trastornos biliares obstructivos.
En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada de valsartán es 80 mg.

Insuficiencia renal:
No es necesario ajustar la posología de Valaxam® en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (GFR >30 ml/min./1,73 m2). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.

Hiperaldosteronismo primario:
Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán ya que el sistema renina-angiotensina está alterado por la enfermedad primaria.

Angioedema:
En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de Valaxam® debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no debe volver a administrarse en estos pacientes.

Insuficiencia cardiaca/post-infarto de miocardio:
En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardiaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se han registrado resultados similares. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

En el estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardiaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amlodipino con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en comparación con placebo.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Estenosis valvular aórtica y mitral:
Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante que no sea de grado elevado.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno.
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética. No se ha estudiado Valaxam® en ninguna población de pacientes diferente de la hipertensión.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Los pacientes tratados con Valaxam® y que conduzcan vehículos o utilicen máquinas deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.

Amlodipino puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si el paciente que recibe amlodipino presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Amlodipino
No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Valsartán:
No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Lactancia:
Amlopidino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. No existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, por ello se recomienda no administrar Valaxam® durante este periodo.

Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Fertilidad:
No hay ensayos clínicos sobre fertilidad con Valsartán/Amlodipino.

Valsartán:
Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Amlodipino:
En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

Interacciones:

Interacciones frecuentes con la combinación:
No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas entre Valaxam® y otros medicamentos.

A tener en cuenta en el uso concomitante:
Otros agentes antihipertensivos:
Los agentes antihipertensivos utilizados frecuentemente (p. ej. alfabloqueantes, diuréticos) y otros medicamentos que pueden causar efectos adversos hipotensores (p. ej. antidepresivos tricíclicos, alfabloqueantes para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata) pueden aumentar el efecto antihipertensivo de la combinación.

Interacciones ligadas a amlodipino:
No se recomienda el uso concomitante Pomelo o zumo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

Se requiere precaución en el uso concomitante:

Inhibidores CYP3A4:
El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivos [p. ej. carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum):
Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).

Simvastatina:
La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.

Dantroleno (perfusión):
En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

A tener en cuenta en el uso concomitante:
Otros
En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

Interacciones ligadas a valsartán: No se recomienda el uso concomitante;
Litio:
Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo valsartán. Por ello, durante el uso concomitante se recomienda un control exhaustivo de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con Valsartán/Amlodipino.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio:
Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de potasio si se prescribe un medicamento que afecte los

niveles de potasio en combinación con valsartán.

Se requiere precaución en el uso concomitante:
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos:
Cuando se administran antagonistas de la angiotensina II simultáneamente con AINEs puede presentarse una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II con AINEs puede producir un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal y un aumento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente.

Inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir):
Los resultados de un estudio in vitro con tejido de hígado humano indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán.

Bloqueo dual del SRAA con ARAII, inhibidores de la ECA o aliskireno:
Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Otros:
No se han hallado interacciones clinicamente significativas durante el tratamiento en monoterapia de valsartán con las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

Sobredosificación:

Síntomas:
No hay experiencia de sobredosis con Valsartán/Amlodipino. El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipino puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con un resultado fatal.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Tratamiento:
Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico.
La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de amlodipino. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de Valsartán/Amlodipino exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardiaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, dado que no hay contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. Es poco probable que valsartán y amlodipino se eliminen mediante hemodiálisis.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

VALAXAM D

Antihipertensivo / Diurético



Bibliografia:

Ficha técnica del producto VALSARTAN/AMLODIPINO/HIDROCLOROTIAZIDA comprimidos recubiertos publicado por la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS). Fecha revisión: 08/09/22

Descripcion:

VALAXAM D es una asociación de un antagonista de la angiotensina II (valsartán), con un bloqueador de los canales de calcio (amlodipino) y un diurético.

Composición:

Cada comprimido recubierto de VALAXAM D 160/5/12,5 contiene:
Valsartan 160 mg
Amlodipino (como besilato) 5 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:
Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones, código ATC: C09DX01.

Valsartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida

Mecanismo de acción:
VALAXAM D® combina tres compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipino pertenece al grupo de los antagonistas del calcio y valsartán al grupo de los antagonistas de la angiotensina II e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo.

Amlodipino:
Mecanismo de acción:
El componente amlodipino de VALAXAM D® inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardiaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la

presión arterial.

Efectos farmacodinámicos:
Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardiaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.
Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardiaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.
Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.
En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.
Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardiaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardiaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos.
Amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.
Se ha estudiado amlodipino en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria documentada angiográficamente.

Valsartán
Mecanismo de acción:
Valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral.
Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II.

Hidroclorotiazida
Mecanismo de acción:
El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na+Cl-, tal vez compitiendo por el lugar del Cl-, por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

Cáncer de piel no-melanoma:
Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de hidroclorotiazida (≥50.000 mg acumulados) se asoció a una odds ratio (OR) ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg).
Otros: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un ARAII.
ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño a los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.
Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII.
En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un ARAII en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskireno que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskireno que en el de placebo.

Propiedades farmacocinéticas

Linealidad:
Amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida muestran una farmacocinética lineal.

Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida:
Tras la administración oral de VALAXAM D® en adultos normales sanos, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida se alcanzan en 6-8 horas, 3 horas, y 2 horas, respectivamente. La velocidad y extensión de la absorción de amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida a partir de VALAXAM D® es la misma que cuando se administran como dosis individuales.

Amlodipino
Absorción:
Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre el 64% y el 80%. La biodisponiblidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

Distribución:
El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios in vitro con amlodipino han mostrado que aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación:
Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.

Eliminación:
La eliminación de amlodipino del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento del amlodipino original y el 60% de los metabolitos de amlodipino se excreta en la orina.

Valsartán
Absorción:
Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%. Los alimentos disminuyen la exposición (medida como AUC) a valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (Cmax) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. No obstante, la reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por ello valsartán puede administrarse tanto con o sin alimentos.

Distribución:
El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras una administración intravenosa es aproximadamente 17 litros, lo que indica que valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos.
Valsartán se une en una elevada proporción a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.

Biotransformación:
Valsartán no se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. Se ha identificado en el plasma un hidroxi metabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación:
Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial (t½ <1 h y t½ß aproximadamente 9 h).
Valsartán se elimina primariamente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

Hidroclorotiazida
Absorción:
La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (tmax de aprox. 2 horas) después de una dosis oral. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.
El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si lo hay, tiene poca importancia clínica. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70%.

Distribución:
El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Biotransformación:
Hidroclorotiazida se elimina predominantemente como compuesto inalterado.

Eliminación:
La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción active en el túbulo renal.

Poblaciones especiales
Pacientes pediátricos (menores de 18 años):
No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los pacientes jóvenes y en los de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la semivida de eliminación.
El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.
La exposición sistémica a valsartán es ligeramente más elevada en personas de edad avanzada en comparación con los jóvenes, pero no ha demostrado tener ninguna significancia clínica.
Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

Dado que los tres componentes son igualmente bien tolerados en pacientes jóvenes y de edad avanzada, se recomiendan regímenes posológicos normales.

Insuficiencia renal:
La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una insuficiencia renal. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán.
Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada pueden recibir la dosis de inicio habitual.
En presencia de una insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC. VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición a valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso). Debido al componente valsartán, VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad
Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida:
En distintos estudios de seguridad preclínicos realizados en varias especies animales con amlodipino, valsartán, hidroclorotiazida, valsartán/hidroclorotiazida, amlodipino/valsartán y amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida, no hubo evidencia de toxicidad sistémica o en los órganos diana que afectase de forma adversa el desarrollo de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida para uso clínico en humanos.

En ratas se realizaron estudios de seguridad preclínica de hasta 13 semanas de duración con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida. La combinación dio lugar a una esperada reducción de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, y reticulocitos), aumento en las concentraciones de urea en suero, aumento de las concentraciones de potasio en suero, hiperplasia yuxtaglomerular (JG) del riñón y erosiones focales en estómago glandular en ratas. Todos estos cambios fueron reversibles tras 4-semanas del periodo de recuperación y se consideró que eran efectos farmacológicos exagerados.

La combinación amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida no se ensayó para genotoxicidad o carcinogénesis ya que no hubo evidencia de ninguna interacción entre estas sustancias, que están comercializadas desde hace mucho tiempo. Sin embargo, amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida han sido ensayados de forma individual para genotoxicidad y carcinogénesis con resultados negativos.

Amlodipino:
Toxicología reproductiva:
Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad:
No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m2). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis:
Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25, and 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m2) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones, pero no para las ratas.
Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni

cromosómico.

* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Valsartán
Los datos no clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, no revelan ningún riesgo específico para el hombre.
En ratas, a dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).
En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento del nitrógeno uréico en sangre e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).
En titís, a dosis comparables, los cambios fueron semejantes, aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía incluyendo un aumento del nitrógeno uréico en sangre y de la creatinina. También se observó en ambas especies, una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que estos cambios eran debidos al efecto farmacológico de valsartán, que produce una hipotensión prolongada, especialmente en titís. A las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Esta asociación en dosis fijas no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión.

Posología y Administración:

La dosis recomendada de VALAXAM D® es un comprimido al día, administrado preferentemente por la mañana. Antes de cambiar VAXALAM D®, el paciente debe estar controlado con dosis estables de los componentes individuales administrados concomitantemente. Cuando se realice el cambio, la dosis de VALAXAM D® ha de basarse en la dosis de los componentes individuales de la combinación.
La dosis máxima recomendada de valsartán/amlodipino/hidroclorotiazida es 320 mg/10 mg/25 mg respectivamente.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal:
Debido al componente hidroclorotiazida, VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.
No se requiere ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30ml/min).

Insuficiencia hepática:
Debido a los componentes hidroclorotiazida y valsartán, VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencias hepáticas graves y en pacientes con trastornos obstructivos biliares. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán y por lo tanto VALAXAM D® no es adecuado para este grupo de pacientes. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Cuando a los pacientes hipertensos con insuficiencia hepática se les cambie a VALAXAM D®, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de amlodipino.

Insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria:
Se dispone de una experiencia limitada de uso de VALAXAM D®, especialmente con la dosis máxima, en pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria, en particular con la dosis máxima de recomendada descrita de la tri-asociación (valsartán/amlodipino/hidroclorotiazida de 320 mg/10 mg/25 mg respectivamente).

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima recomendada de la tri-asociación valsartán/amlodipino/hidroclorotiazida de 320 mg/10 mg/25 mg respectivamente, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes.
Cuando a los pacientes hipertensos de edad avanzada sea recetado VALAXAM D®, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de amlodipino.

Población pediátrica:
No existe un uso relevante de VALAXAM D® para la indicación de hipertensión arterial esencial en la población pediátrica (pacientes menores de 18 años).

Forma de administración:
Vía oral.
VALAXAM D® puede administrarse con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua, cada día a la misma hora y preferentemente por la mañana.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a otros derivados de las sulfonamidas, a derivados de la dihidropiridina, o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo
- Insuficiencia hepática, cirrosis biliar o colestasis.
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m2), anuria y pacientes sometidos a diálisis.
- El uso concomitante de VALAXAM D® con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m2).
- Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas, enumeradas según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, conciernen a amlodipino/valsartán/HCT y a amlodipino, valsartán e HCT de forma individual.
Muy frecuentes: ≥1/10; frecuentes: ≥1/100 a <1/10; poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100; raras: ≥1/10.000 a <1/1.000; muy raras: <1/10.000, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistema de MedDRA	Reacciones adversas	Valsartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida	Amlodipino	Valsartán	Hidroclorotiazid
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel-no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	-	-	-	Frecuencia no conocida
		-	-	-	Muy raras

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea				
	Hemoglobina y hematocrito disminuidos	-	-	Frecuencia no conocida	-
	Anemia hemolítica	-	-	-	Muy raras
	Leucopenia	-	Muy raras	-	Muy raras
	Neutropenia	-	-	Frecuencia no conocida	-
	Trombocitopenia, a veces con púrpura	-	Muy raras	Frecuencia no conocida	Raras
	Anemia aplásica	-	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	-	Muy raras	Frecuencia no conocida	Muy raras
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	Poco frecuentes	-	-	-
	Hipercalcemia	Poco frecuentes	-	-	Raras
	Hiperglucemia	-	Muy raras	-	Raras
	Hiperlipidemia	Poco frecuentes	-	-	-
	Hiperuricemia	Poco frecuentes	-	-	Frecuentes
	Alcalosis hipoclorémica	-	-	-	
	Hipopotasemia	Frecuentes	-	-	Muy Frecuentes
	Hipomagnesemia	-	-	-	Frecuentes
	Hiponatremia	Poco frecuentes	-	-	Frecuentes
	Empeoramiento del estado metabólico diabético	-	-	-	Raras
Trastornos psiquiátricos	Depresión	-	Poco frecuentes	-	Raras
	Insomnio/trastornos del sueño	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Raras
	Cambios del estado de ánimo	-	Poco frecuentes	-	-
	Confusión	-	Raras		
Trastornos del sistema nervioso	Coordinación anormal	Poco frecuentes	-	-	-
	Mareo	Frecuentes	Frecuentes	-	Raras
	Mareo postural, mareo al esfuerzo	Poco frecuentes	-	-	-
	Disgeusia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Síndrome extrapiramidal	-	Frecuencia no conocida	-	-
	Dolor de cabeza	Frecuentes	Frecuentes	-	Raras
	Hipertonía	-	Muy raras	-	-
	Letargia	Poco Frecuentes	-	-	-

	Parestesia	Poco frecuentes	Muy raras	-	-
	Neuropatía periférica, neuropatía	Poco frecuentes	Muy raras	-	-
	Somnolencia	Poco frecuentes	Frecuentes	-	-
	Síncope	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Temblor	-	Poco frecuentes	-	-
	Hipoestesia	-	Poco frecuentes	-	-
	Glaucoma agudo de ángulo cerrado	-	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Alteración visual	-	Poco frecuentes	-	-
	Deterioro visual	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Raras
	Derrame coroideo	-	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	-	Poco frecuentes	-	-
	Vértigo	Poco frecuentes	-	Poco frecuentes	-
	Palpitaciones	-	-	-	-
	Taquicardia	Poco frecuentes	-	-	-
Trastornos cardiacos	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación auricular)	-	Muy raras	-	Raras
	Infarto de miocardio	-	Muy raras	-	-
	Rubor	-	Frecuentes	-	-
	Hipotensión	Frecuentes	Poco frecuentes	-	-
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	Poco frecuentes	-	-	Frecuentes
	Flebitis, tromboflebitis	Poco frecuentes	-	-	-
	Vasculitis	-	Muy raras	Frecuencia no conocida	
	Tos	Poco frecuentes	Muy raras	Poco frecuentes	-
	Disnea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	-	-	-	Muy raras
	Distrés respiratorio, edema pulmonar, neumonitis	-	-	-	Muy raras

	Rinitis	-	Poco frecuentes	-	-
	Irritación de la garganta	Poco frecuentes	-	-	-
	Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
	Halitosis	Poco frecuentes	-	-	-
	Alteración de los hábitos intestinales	-	Poco frecuentes	-	-
	Estreñimiento	-	-	-	Raras
	Disminución del apetito	-	-	-	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Raras
	Boca seca	Poco freucnetes	Poco frecuentes	-	-
	Dispepsia	Frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Gastritis	-	Muy raras	-	-
	Hiperplasia gingival	-	Muy raras	-	-
	Nauseas	Poco frecuentes	Frecuentes	-	Frecuentes
	Pancreatitis	-	Muy raras	-	Muy raras
	Vómitos	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada	-	Muy raras**	Frecuencia no conocida	-
	Hepatitis	-	Muy raras	-	-
	Colestasis intrahepática, ictericia	-	Muy raras	-	Raras
	Alopecia	-	Poco frecuentes	-	-
	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	-		-	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					

			Poco frecuentes		
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Reacciones de fotosensibilidad	-	Muy raras	-	Raras
	Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	-
	Púrpura	-	Poco frecuentes	-	Raras
	Erupción	-	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuentes
	Decoloración de la piel	-	Poco frecuentes	-	-
	Urticaria y otras formas de erupción	-	Muy raras	-	Frecuentes
	Vasculitis necrotizantes y necrólisis epidérmica tóxica	-	Frecuencia no conocida	-	Muy raras
	Dermatitis exfoliativa	-	Muy raras	-	-
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	Muy raras	-	-
	Edema de Quincke	-	Muy raras	-	-
	Artralgia	-	Poco frecuentes	-	-
	Dolor de espalda	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Inflamación de las articulaciones	Poco frecuentes	-	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	Frecuencia no conocida
	Debilidad muscular	Poco frecuentes	-	-	-
	Mialgia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	-
	Dolor en las extremidades	Poco frecuentes	-	-	-
	Hinchazón de tobillo	-	Frecuentes	-	-
	Creatinina sanguínea elevada	Poco frecuentes	-	Frecuencia no conocida	-
	Trastornos de la micción	-	Poco frecuentes	-	-
	Nicturia	-	Poco frecuentes	-	-
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
Exploraciones complementarias	Aumento de los lípidos	-	-	-	Muy frecuentes
	Aumento del nitrógeno ureico en sangre	Poco frecuentes	-	-	-
	Aumento del ácido úrico en sangre	Poco frecuentes	-	-	-
	Glucosuria	-	-	-	Raras
	Disminución del potasio sanguíneo	Poco frecuentes	-	-	-
	Aumento del potasio sanguíneo	-	-	Frecuencia no conocida	-
	Aumento de peso	Poco frecuentes	Poco frecuentes	-	-
	Pérdida de peso	-	Poco frecuentes	-	-

** En su mayoría coincidiendo con colestasis

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Precauciones y Advertencias:

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen:
En pacientes con depleción de sodio y/o de volumen, como los que reciben dosis altas de diuréticos, puede ocurrir una hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con VALAXAM D®. VALAXAM D® solamente debe utilizarse tras corregir cualquier depleción de sodio y/o volúmenes preexistentes. Si se presenta una hipotensión excesiva con VALAXAM D®, debe colocarse al paciente en posición de decúbito supino y, si es necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica salina. Una vez la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento puede continuarse.

Cambios en las concentraciones séricas de electrolitos:
Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida:
Se deberán llevar a cabo determinaciones periódicas de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico.
Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos y en particular del potasio a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo como la insuficiencia renal, el tratamiento con otros medicamentos o con antecedentes de desequilibrio electrolítico.

Valsartán:
No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

Hidroclorotiazida:
El tratamiento con VALAXAM D® solo debe iniciarse tras corregir la hiperpotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con precaución en pacientes con patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, por ejemplo, nefropatías con pérdida de sal y deterioro prerrenal (cardiogénico) de la función renal. Si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento con hidroclorotiazida, debe interrumpirse la administración de VALAXAM D® hasta corregir de forma estable el balance de potasio.

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hiponatremia de nueva aparición y una alcalosis:
hipoclorémica o exacerbar una hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). El tratamiento con hidroclorotiazida solo debe iniciarse tras corregir la hiponatremia preexistente. En el caso que durante el tratamiento con VALAXAM D® se desarrolle una hiponatremia grave o rápida, el tratamiento debe interrumpirse hasta la normalización de la hiponatremia.
Todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos deben monitorizarse periódicamente con respecto a desequilibrios en los electrolitos, especialmente de potasio, sodio y magnesio.

Insuficiencia renal:
Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azoemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando VALAXAM D® se administra en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones de electrolitos en suero (incluyendo potasio), creatinina y ácido úrico. VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis.
No es necesario ajustar la dosis de VALAXAM D® en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG ≥30 ml/min/1,73 m2).

Estenosis de la arteria renal:
VALAXAM D® debe utilizarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.

Trasplante renal:
Actualmente no existe experiencia en el uso seguro de VALAXAM D® en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

Insuficiencia hepática:
Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones respecto a la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es de 80 mg de valsartán, por lo que VALAXAM D® no resulta adecuado en este grupo de pacientes.

Angioedema:
En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de VALAXAM D® debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no debe volver a administrarse en estos pacientes.

Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria/post-infarto de miocardio:
En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardiaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se han registrado resultados similares. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.
En el estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardiaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amlodipino con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en comparación con placebo.
Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, particularmente con la dosis máxima de VALAXAM D®, 320 mg/10 mg/25 mg, ya que los datos en esta población de pacientes son limitados.

Estenosis valvular aórtica y mitral:
Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante que no sea de grado elevado.

Embarazo:
No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Hiperaldosteronismo primario:
Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán ya que el sistema renina-angiotensina no está activado. Por lo tanto, el uso de VALAXAM D® no está recomendado en esta población.

Lupus eritematoso sistémico:
Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Otras alteraciones metabólicas:
Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales.
Debido al componente hidroclorotiazida, VALAXAM D® está contraindicado en caso de hiperuricemia sintomática. La hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico debido a una reducción del

aclaramiento de ácido úrico y puede causar o exacerbar una hiperuricemia así como desencadenar un ataque de gota en pacientes susceptibles.

Las tiazidas reducen la excreción del calcio en orina y pueden causar una ligera e intermitente elevación de la concentración del calcio en suero en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. VALAXAM D® está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de VALAXAM D® si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo subyacente. El tratamiento con tiazidas debe discontinuarse antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea.

Fotosensibilidad:
Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad.
Si durante el tratamiento con VALAXAM D® aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado:
La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrásica que produce una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria aguda y un glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a una semana del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión.
El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser controlada, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

General:
Debe tenerse precaución en pacientes con hipersensibilidad previa a otros antagonistas del receptor de la angiotensina II. Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):
Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima de VALAXAM D®, 320 mg/10 mg/25 mg, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno.
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Cáncer de piel no-melanoma:
Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis

histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Toxicidad respiratoria aguda:
Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar VALAXAM D® y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:
Los pacientes tratados con VALAXAM D® y que conduzcan vehículos o utilicen máquinas deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.
Amlodipino puede tener una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si el paciente que recibe VALAXAM D® presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Amlodipino:
No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Valsartán:
No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.
La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.
Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidadhumana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).
Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.
Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Hidroclorotiazida:
Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.
La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placental del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida:
No hay experiencia sobre el uso de VALAXAM D® en mujeres embarazadas. En base a los datos disponibles de los componentes, no se recomienda el uso de VALAXAM D® durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres.

Lactancia:
Amlopidino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. No existe información acerca del uso de valsartán y/o amlodipino durante la lactancia. La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Dosis elevadas de tiazidas pueden causar una diuresis intensa e inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de VALAXAM D® durante la lactancia. Si VALAXAM D® se administra durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Fertilidad:
No hay información clínica sobre fertilidad con VALAXAM D®

Valsartán:
Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Amlodipino:
En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones de otros medicamentos con VALAXAM D®. Por ello, en esta sección sólo se proporciona información sobre interacciones con otros medicamentos que son conocidas para las sustancias activas individuales.
Sin embargo, es importante tener en consideración que VALAXAM D® puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensivos

No se recomienda el uso concomitante

Componente individual de VALAXAM D®	Interacciones observadas con los siguientes agentes	Efecto de la interacción con otros medicamentos
Valsartán y Hidroclorotiazida	Litio	Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo valsartán o tiazidas. Dado que las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con VALAXAM D. Por ello,durante el uso concomitante se recomienda un control exhaustivo de las concentraciones séricas de litio.
Valsartán	Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio	Se recomienda controlar con frecuencia los niveles plasmáticos de potasio si se considera necesario administrar un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán.
Amlodipino	Pomelo o zumo de pomelo	No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos

		pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.
	Inhibidores CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.
	Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes [p. ej. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum [hierba de San Juan])	Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).
	Simvastatina	La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.
	Dantroleno (infusión)	En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
Valsartán y Hidroclorotiazida	Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX- 2), ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos	Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo tanto de los antagonistas de la angiotensina II como de la hidroclorotiazida cuando se administran simultánemente. Además el uso concomitante de AINEs y VALAXAM D® puede llevar a un empeoramiento de la función renal y al incremento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente.
Valsartán	Inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir)	Los resultados de un estudio in vitro con tejido de hígado humano indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán.
	Alcohol, barbitúricos o narcóticos	La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (p. ej.

	mediante la reducción del sistema nervioso central simpático o una vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión ortostática.
Amantadina	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina.
Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica	La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, (p. ej. atropina, biperideno) aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.
- Agentes antidiabéticos (p.ej. insulina y agentes antidiabéticos orales)	- Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético.
- Metformina	- Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.
Betabloqueantes y diazóxido	El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.
Ciclosporina	El tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.
Agentes citotóxicos	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida y metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.
Glucósidos digitálicos	La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos adversos, favoreciendo la aparición de arritmias cardiacas causadas por digitálicos.
Contrastes yodados	En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.
Resinas de intercambio iónico	La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto sub terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de forma que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas potencialmente se minimizaría la interacción.
Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas	El efecto hipopotasémico de hidroclorotiazida puede ser aumentado por la administración concomitante

de potasio	de diuréticos caliuréticos, corticosteriodes, laxantes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G y derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de amlodipino/ valsartán/ hidroclorotiazida.
Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de sodio	El efecto hiponatrémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración a largo plazo de estos medicamentos.
Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes.	Debido al riesgo de hipopotasemia, la hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir torsades de pointes, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.
Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol)	Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
Metildopa	Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.
Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej. tubocuranina)	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare.
Otros medicamentos antihipertensivos	Las tiazidas potencian la acción antihipertensiva de otros fármacos antihipertensivos (p. ej. guanetidina, metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores, antagonistas de los canales del calcio, inhibidores de la ECA, ARA II e inhibidores directos de la renina [IDR]).
Aminas presoras (p. ej. noradrenalina, adrenalina)	La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras tales como noradrenalina. Se desconoce el significado clínico de este efecto y no es suficiente para excluir su uso.
Vitamina D y sales de calcio	La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia en pacientes predispuestos a una hipercalcemia (p. ej. hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

Bloqueo dual del SRAA con ARAII, inhibidores de la ECA o aliskireno:
Datos de estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Sobredosificación:

El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipino puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Con amlodipino se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada, incluyendo shock con un resultado fatal.
En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluidas la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Tratamiento:
Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida:
La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de VALAXAM D® exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardiaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina.
Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, en el caso que no hubiera contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Amlodipino:
Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de amlodipino.
Es poco probable que amlodipino se elimine mediante hemodiálisis.

Valsartán:
Es poco probable que valsartán se elimine mediante hemodiálisis.

Hidroclorotiazida:
La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) e hipovolemia como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardiaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.
No se ha establecido el grado de eliminación por hemodiálisis de la hidroclorotiazida.

Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

VERTIFIN

Antivertiginoso



Bibliografia:

xxx

Descripcion:

Vertifin contiene Betahistina diclorhidrato, un antivertiginoso

Composición:

Cada comprimido contiene:
Betahistina diclorhidrato 16 mg
Excipiente c.s.

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica

Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos antivertiginosos, código ATC: N07CA01
Betahistina es un compuesto que representa el grupo de beta-2-piridilalquilaminas.
La estructura de la betahistina se relaciona con la estructura amina endógena de la histamina.

Mecanismo de acción:
El mecanismo de acción de la betahistina es parcialmente conocido. Hay varias hipótesis plausibles que están soportadas por los datos de estudios en animales y humanos.
• Betahistina afecta al sistema histaminérgico: La betahistina actúa como agonista débil del receptor de la histamina H1 y también como antagonista del receptor de la histamina H3 también el tejido neuronal. Tiene una actividad insignificante frente al receptor H2. La betahistina aumenta el movimiento y la liberación de la histamina por bloqueo presináptico de los receptores H3 y la inducción de la regulación decreciente de receptores H3.
• Betahistina puede aumentar el flujo de sangre a la región coclear así como al cerebro entero: Las pruebas farmacológicas en animales muestran que se produce una mejoría de la circulación sanguínea en la estría vascular del oído interno, probablemente relacionada con la relajación de los esfínteres precapilares de la microcirculación del oído interno. La betahistina puede producir también un aumento del flujo sanguíneo en el cerebro en humanos.
• Betahistina facilita la compensación vestibular: Se ha visto en modelos de animales que la betahistina acelera la recuperación vestibular tras la neurectomía vestibular, promoviendo y facilitando la compensación vestibular central; este efecto caracterizado por una regulación del movimiento y de la liberación de la histamina, se

encuentra mediado vía el antagonismo del receptor H3. En humanos, el tiempo de recuperación después de una neurectomía vestibular se redujo cuando se trataba con betahistina.
• Betahistina altera los impulsos neuronales en los núcleos vestibulares: La betahistina demostró ejercer una inhibición dosis dependiente de la generación de impulsos en las neuronas de los núcleos vestibulares medial y lateral.

Efectos farmacodinámicos:
Las propiedades farmacodinámicas de la betahistina, tal y como se ha demostrado en animales, pueden contribuir a la ventaja terapéutica en el sistema vestibular.

Eficacia clínica y seguridad:
Se estudió la eficacia de betahistina en pacientes con vértigo vestibular y con la enfermedad Ménière y demostró mejoría en la gravedad y en la frecuencia de ataques de vértigo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
La betahistina administrada por vía oral se absorbe fácilmente y casi completamente en todas las partes del tracto gastrointestinal. Después de la absorción, el medicamento se metaboliza rápidamente y casi completamente en ácido 2-piridilacético. Los niveles plasmáticos de betahistina son muy bajos.
Por tanto, todos los análisis farmacocinéticos se basan en la medición de 2-PAA en plasma y en orina. En un estudio donde se utilizó un método bioanalítico sensible, se demostró que las concentraciones plasmáticas de la betahistina inalterada alcanzan su máximo en 1 hora después de la administración. Con alimento la Cmax es menor comparada con el estado de ayuno. Sin embargo, la absorción total de la betahistina es similar en ambas condiciones, lo cual indica que la ingestión de comida solo retrasa la absorción de betahistina.

Distribución:
El porcentaje de betahistina que se une a proteínas plasmáticas en sangre es inferior al 5%.

Metabolismo o biotransformación:
Después de la absorción, la betahistina se metaboliza rápidamente y casi completamente en 2-PAA (que no tiene actividad farmacológica).
Tras la administración oral de betahistina, la concentración de 2-PAA en plasma (y orina) alcanza su máximo en 1 hora después de la ingesta y declina con una semivida de aproximadamente 3,5 horas.

Eliminación:
El 2-PAA se excreta fácilmente en la orina. En el rango de dosis entre 8 y 48 mg, aproximadamente el 85% de la dosis original se recupera en la orina. La excreción renal o fecal de la betahistina misma es de menor importancia.

Linealidad/No linealidad:
Las tasas de recuperación son constantes durante la administración oral en el rango de 8 a 48 mg, lo que indica que la farmacocinética de la betahistina es lineal y sugiere que la vía metabólica implicada no está saturada.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica:
Se observaron efectos tóxicos en el sistema nervioso de perros y monos babuinos a partir de dosis intravenosas de 120 mg/kg (aproximadamente 83 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base al área de superficie corporal).
Los estudios de toxicidad crónica realizados por vía oral en ratas durante 18 meses a dosis de 500 mg/kg (aproximadamente 101 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base al área de superficie corporal) y en perros durante 6 meses a dosis de 25 mg/kg (aproximadamente 17 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base al área de superficie corporal) demostraron que la betahistina es bien tolerada y que no tiene toxicidad relevante.

Potencial mutagénico y carcinogénico:
La betahistina no ha mostrado efectos mutagénicos.
Se realizó un estudio de toxicidad crónica en ratas durante 18 meses, a dosis de hasta 500 mg/kg de betahistina. No se observó ninguna evidencia de potencial carcinogénico.

Toxicidad reproductiva:
Sólo se han observado efectos de toxicidad reproductiva a exposiciones consideradas suficientemente por encima de la exposición máxima en humanos, indicando poca relevancia para el uso clínico. Los niveles de dosis en los que no aparecieron efectos tóxicos sobre la reproducción, expresados en número de veces por encima de la dosis máxima recomendada en humanos en base al área de superficie corporal fueron 202 veces en los estudios de teratogénesis y de fertilidad en ambos sexos en ratas, de 30 veces en los estudios de potencial teratogénico en conejos y de 20 veces en los estudios de desarrollo pre y postnatal en ratas.

Indicaciones:

Desórdenes patológicos por déficit microcirculatorio en el laberinto: vértigo, tinnitus, pérdida de la audición asociada al Síndrome de Meniére y condiciones vertiginosas correlacionadas.

Posología y Administración:

Posología

Adultos:
La dosis para adultos es de 16 mg 2 a 3 veces al día, preferentemente con las comidas. No pasar de 3 veces al día (48 mg/día).
Para la dosis de 24 mg, se inicia con un comprimido una vez al día, pudiendo incrementar la dosis a 24 mg tomados dos veces al día (48 mg/día).
La dosis deberá ser adaptada individualmente en función de la respuesta del paciente. Mejoramientos pueden ser observados a veces solo después de trascurridas un par de semanas de tratamiento. Los mejores resultados se obtienen en algunos casos después de trascurridos algunos meses. Hay indicios de que un tratamiento desde el comienzo de la enfermedad impide el progreso de la enfermedad y/o la perdida de la audición en las fases posteriores de la enfermedad.

Poblaciones especiales

Población pediátrica:
Betahistina no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada:
Aunque se dispone de datos limitados de estudios clínicos en este grupo de pacientes, la amplia experiencia post comercialización indica que no es necesario un ajuste de la dosis en esta población de pacientes.

Insuficiencia renal:
A pesar de que no existen estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal y dado que la principal vía de eliminación del dihidrocloruro de betahistina es la renal, se recomienda su uso con precaución en este grupo de pacientes.

Insuficiencia hepática:
No existen estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática, sin embargo la administración de dihidrocloruro de betahistina durante periodos superiores a 60 días no produjo alteración de los enzimas hepáticos. Se recomienda su uso con precaución en este grupo de pacientes.

Forma de administración
Este medicamento se debe tomar junto con las comidas o después de las comidas.
Los comprimidos deben tomarse con agua.

Contraindicaciones:

Este medicamento está contraindicado en pacientes con:
• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
• Feocromocitoma

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos que a continuación se describen se han observado en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes tratados con betahistina según las frecuencias siguientes: 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 (<1/10000), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: náuseas y dispepsia

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: cefalea

Además de los efectos adversos notificados durante los ensayos clínicos, los siguientes efectos adversos se han notificado espontáneamente durante la experiencia poscomercialización y en la literatura científica. No se puede dar una estimación de la frecuencia precisa a partir de los datos disponibles y, por tanto, se clasifica como “no conocida”.

Trastornos del sistema inmunológico:
Frecuencia no conocida: reacciones de hipersensibilidad, p.ej. anafilaxia.

Trastornos gastrointestinales:
Frecuencia no conocida: molestias gástricas ligeras (p.ej. vómitos, dolor gastrointestinal, distensión e hinchazón abdominal). Estos efectos pueden tratarse normalmente tomando el fármaco durante las comidas o disminuyendo la dosis.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Frecuencia no conocida: se han notificado reacciones de hipersensibilidad cutánea y subcutánea, en particular edema angioneurótico, urticaria, erupción y prurito.

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:

Se recomienda monitorizar cuidadosamente durante el tratamiento a pacientes con:
- Asma bronquial y/o
- Historia de úlcera péptica

Se recomienda precaución al prescribir betahistina a pacientes con urticaria, erupciones cutáneas o rinitis alérgica, debido a la posibilidad de agravar estos síntomas.
Se recomienda precaución en pacientes con hipotensión grave.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
Betahistina está indicada para el síndrome de Meniére definido por la tríada de síntomas vértigo, pérdida de audición y acúfenos. Esta enfermedad puede afectar negativamente la capacidad para conducir y usar máquinas. En los ensayos clínicos específicamente diseñados para investigar la capacidad para conducir o usar máquinas, betahistina no tuvo efectos o fueron insignificantes.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
No existen datos suficientes sobre la utilización de dihidrocloruro de betahistina en mujeres embarazadas.
Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción a exposiciones clínicamente relevantes. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de betahistina durante el embarazo

Lactancia:
Se desconoce si la betahistina se excreta por la leche materna. Betahistina se excreta en la leche de rata. Los efectos post-parto observados en estudios con animales se limitaron a dosis muy altas.
La importancia del fármaco para la madre debería sopesarse frente a los beneficios de la lactancia y los potenciales riesgos para el lactante.

Fertilidad:
Los estudios con animales no demostraron efectos sobre la fertilidad masculina o femenina en ratas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción in vivo. En base a los resultados obtenidos in vitro no se espera una inhibición del Citocromo P450 in vivo.
Los datos in vitro indican una inhibición del metabolismo de la betahistina por fármacos que inhiben la monoamino-oxidasa (MAO) incluyendo MAO subtipo B (p.ej. selegilina). Se recomienda precaución cuando se usa betahistina e inhibidores de MAO (incluyendo MAO-B selectivos) de forma concomitante.
Como la betahistina es un análogo de la histamina, la interacción de betahistina con antihistamínicos puede en teoría afectar la eficacia de uno de estos medicamentos.

Sobredosificación:

Algunos pacientes han experimentado síntomas leves o moderados con dosis de hasta 640 mg (por ejemplo náuseas, somnolencia, dolor abdominal).
Se observaron complicaciones más graves (por ejemplo convulsiones, complicaciones pulmonares o cardíacas) en casos de sobredosis intencionada de betahistina en especial en combinación con otros medicamentos sobredosificados.
El tratamiento de la sobredosis debe incluir medidas de soporte estándar.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C

VERTIUM

Antivertiginoso



Descripcion:

VERTIUM contiene difenidol, un antivertiginoso y antiemético

Composición:

Cada comprimido contiene:
Difenidol (como clorhidrato) 25 mg
Excipientes cs.

Presentaciones:

Envase con 10 y 40 comprimidos

Propiedades Farmacológicas:

Difenidol es utilizado para el tratamiento de los síntomas del vértigo y además para tratamiento de náuseas y vómitos. No esta relacionado estructuralmente con antihistamínicos, fenotiazinas, barbitúricos u otros agentes con efecto antivertiginosos o antiemético.

MECANISMO DE ACCIÓN

Difenidol es un antiemético que ejerce su efecto directamente sobre la zona ?gatillo? quimiorreceptora en el sistema nervioso central para inhibir las náuseas y los vómitos. También actúa sobre el aparato vestibular para controlar el vértigo. Difenidol tiene débil actividad antimuscarínica.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
Tras la administración oral, difenidol clorhidrato es bien absorbido, y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan generalmente en 1,5-3 horas.

Distribución:
La distribución de difenidol en humanos no ha sido caracterizada. En ratas, difenidol atraviesa la placenta.

Eliminación:
La vida media biológica de difenidol se ha reportado en 4 horas. Tras la administración oral de difenidol C14 marcado en un número limitado de personas, el 84% de la radioactividad se excreta en la orina en 2-3 días, principalmente como metabolitos, el 5-10% de la radioactividad se excreta como fármaco inalterado. Tanto el principal metabolito de difenidol como sus derivados lactámicos, aparentemente no tienen actividad antiemética. En animales, la administración oral de difenidol C14 marcado también se excreta en las heces.

Indicaciones:

Vertium está indicado en la prevención y tratamiento sintomático del vértigo periférico asociado a náuseas y vómitos en condiciones tales como la enfermeadad de Meniere o cirugía del oído medio e interno.

También está indicado en prevención y tratamiento de náuseas y vómitos asociados con estados postoperatorios, neoplasias malignas, laberintitis, terapia con agentes neoplásicos, radioterapia y enfermedades infecciosas.

Posología y Administración:

Adultos:
En vértigo, náuseas y vómitos: La dosis usual es de 1 comprimido cada 4 horas, durante el tiempo que sea necesario. En algunos pacientes puede requerirse 2 comprimidos cada 4 horas. No exceder 300 mg de difenidol al día.

Niños:
Solo para nauseas y vómitos Estas recomendaciones son para náuseas y vómitos solamente. No hay experiencia con Difenidol en vértigo en niños. Las dosis en niños generalmente no deberían darse con mayor frecuencia que cada 4 horas. Sin embargo, si los síntomas persisten, luego de la primera dosis, se puede repetir la administración luego de una hora. Posteriormente las dosis deben darse cada 4 horas según necesidad. Difenidol no está indicado en niños cuyo peso es inferior a 22 kilos. La dosis para niños entre 22 a 45 kilos es un comprimido de 25 mg.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga.

También se contraidica su uso en pacientes con insuficiencia renal ya que gran parte de la droga es excretada por la orina y una falla renal podría causar acumulación sistémica del medicamento.

Contraindicado en embarazo y glaucoma.

Reacciones Adversas:

Se han reportado alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión mental, por esta razón su uso está limitado a pacientes que estan hospitalizados o bajo supervisión profesional comparable, continua, cercana. Aún así, el médico debe sopesarlos beneficios frente a los posibles riesgos y dar la debida consideración a medidas terapéuticas alternativas.

Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los tres días de comenzado el tratamiento y desaparecen espontáneamente cuando la droga es suspendida.

La incidencia de alucinaciones auditivas y visuales, desorientación y confusión parece ser menos de 1 en 350 pacientes. Los pacientes que toman Difenidol deben ser observados muy de cerca y en el evento que esta reacción ocurra debe ser suspendido. Puede presentarse somnolencia, sobreestimulación, depresión, trastornos del sueño, sequedad de la boca, náuseas y dispepsia, visión borrosa.

Raramente puede presentarse un ligero mareo, erupciones cutáneas, cefalea o acidez. Se ha observado una ictericia leve cuya relación con el uso de difenidol es dudosa. En un pequeño número de pacientes se ha observado un descenso ligero y transitorio de la presión arterial.

Precauciones y Advertencias:

El efecto antiemético de difenidol puede enmascarar signos de sobredosis de medicamentos (por ej. digitalicos) o dificultar el diagnóstico de trastornos neurológicos (p.ej. un tumor cerebral) o intestinales. Aunque no ha habido reportes de discrasias sanguíneas con difenidol, los pacientes deben observarse regularmente por la posibilidad de alguna reacción idiosincrática. Difenidol tiene un débil efecto anticolinérgico periférico y debe ser usado con precaución en pacientes con lesiones obstructivas gastrointestinales y del tracto genitourinario, y en personas con patologías tales como úlcera péptica, hipertrofia prostática, obstrucción pilórica y duodenal y acalasia.

Embarazo y Lactancia:

No se aconseja el uso de este medicamento durante el embarazo o la lactancia.

Interacciones:

Anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica no deben usarse junto a difenidol, ya que pueden potenciar los efectos anticolinérgicos.

Depresores del sistema Nervioso Central, pueden potenciar su efecto cuando se administran con difenidol.

Difenidol al administrarse con Apomorfina puede disminuir la respuesta antiemetica de la apomorfina en los tratamientos de intoxicaciones.

Sobredosificación:

En el eventual caso de sobredosis, el paciente debe ser tratado de acuerdo a sus síntomas.
El tratamiento es esencialmente de apoyo, con mantenimiento de la presión arterial y capacidad respiratoria, más una cuidadosa observación.
Un temprano lavado gástrico puede estar indicado dependiendo de la cantidad ingerida y del cuadro sintomático.

Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C, protegido de la luz y humedad.

XOLOF-D

Antibiótico oftálmico / Corticoide



Descripcion:

XOLOF-D es una asociación de tobramicina con dexametasona, útil en cuadros donde coexista infección bacteriana e inflamación.

Composición:

Cada 100 ml suspensión oftálmica estéril contiene:
Tobramicina 0,3 g
Dexametasona 0,1 g
Excipientes c.s.

Cada 100 g de ungüento oftálmico estéril contiene:
Tobramicina 0,3 g
Dexametasona 0,1 g
Excipientes c.s.

Presentaciones:

XOLOF-D Suspensión oftálmica: Envase gotario con 5 ml
XOLOF-D Ungüento oftálmico: Pomo con 3,5 g

Propiedades Farmacológicas:

La asociación de tobramicina con dexametasona en forma de suspensión y ungüento oftálmico, es útil en cuadros donde coexista infección bacteriana e inflamación.

Tobramicina es un antibiótico que actúa como bactericida selectivo, que se une de modo irreversible a la subunidad 30S del ribosoma e inhibe la síntesis proteica.

Dexametasona es un potente glucocorticoide, que puede ser usado en bajas concentraciones, con la seguridad de que la absorción es mínima y por lo tanto no tiene efectos sistémicos. La aplicación ocular de este corticoide produce una acción antiprurítica y antiinflamatoria selectiva, de gran utilidad en el control de la irritación y de los síntomas de la conjuntivitis. Dexametasona penetra con facilidad en las membranas mucosas después de su aplicación tópica.

Indicaciones:

Tratamiento de condiciones inflamatorias oculares, que respondan a corticoides, asociada a una infección ocular bacteriana o riesgo de la misma.
Indicado para estados inflamatorios de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y segmento anterior del globo

ocular, en uveitis anterior crónica y lesión de la córnea por quemaduras químicas, radiación, térmicas o penetración de cuerpos extraños.

Posología y Administración:

Administración ocular.
Instilar 1 a 2 gotas en el ojo afectado cada 4 - 6 horas.
Durante las primeras 24 a 48 horas, la dosis se puede aumentar de 1 a 2 gotas cada 2 hora, y a medida que disminuyen los síntomas la frecuencia de administración debe ir disminuyendo.

El tratamiento no puede ser descontinuado prematuramente.

Como alternativa, aplicar 1 cm de ungüento 3 a 4 veces al día.

Se recomienda el uso de ungüento durante la noche, en conjunto con la suspensión en el día.

Contraindicaciones:

Contraindicado en hipersensibilidad conocida a los principios activos.

No se debe administrar a pacientes portadores de queratitis epitelial por herpes simple, vaccinia, varicela y otras enfermedades virales o micóticas de la córnea y conjuntiva, o infecciones por mycobacterias u hongos.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas en el uso tópico oftálmico son poco frecuentes y de baja intensidad, y son atribuibles a los principios activos por separado o a la asociación de ambos.

Las reacciones más frecuentes: hipersensibilidad ocular, elevación de la presión intraocular con posible desarrollo de glaucoma y posible daño del nervio óptico, infección secundaria. Estas reacciones ocurren en menos del 3% de los paciente tratados con esta asociación.

Precauciones y Advertencias:

Aunque la asociación presenta un bajo índice de toxicidad, en algunos pacientes se puede producir irritación o sensibilización y en algunos casos sobrecrecimiento de bacterias no susceptibles y hongos.

El uso prolongado puede producir aumento de la presión intraocular. Los corticoides tópicos usados en combinación con un antibiótico pueden enmascarar los signos clínicos de infecciones bacterianas, virales y micóticas.

Precaución en pacientes con glaucoma y en aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o esclera. Precaución en embarazo y lactancia.

Interacciones:

Si se administra tobramicina tópica ocular junto con aminoglicósidos sistémicos, se debe controlar la concentración total en el suero. Se debe tener precaución junto con fármacos antigalucomatosos (betaxolol, timolol, pilocarpina) y con anticolinérgicos (atropina). Al igual que con otros productos oftálmicos, se recomienda no administrar en conjunto con otros medicamentos por la misma vía.

Sobredosificación:

La aplicación de altas dosis puede producir keratitis, eritema, aumento del lagrimeo y edema.

Almacenaje:

Almacenar por debajo de 25°C, protegido de la luz.

ZAFIN

Analgésico



Descripcion:

ZAFIN es una asociación de paracetamol y tramadol, clasificado como analgésico.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Tramadol Clorhidrato 37,5 mg
Paracetamol 325 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

Envase con 14 y 28 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

La asociación entre Paracetamol y Tramadol Clorhidrato, se clasifica como analgésico que se utiliza para el tratamiento de los dolores moderados a severos, agudos y crónicos.

FARMACODINAMIA/ FARMACOCINÉTICA
Paracetamol o acetaminofeno es un derivado sintético no opiáceo de p-aminofenol el cual produce analgesia y antipiresis. Es el principal metabolito de fenacetina.
Paracetamol produce analgesia y antipiresis por mecanismo similar a los salicilatos, sin embargo, no tiene actividad uricosúrica.
En igual dosis, el grado de analgesia y antipiresis producido por el paracetamol es similar al que produce la aspirina.

Paracetamol baja la temperatura corporal en los pacientes que presentan fiebre, pero raramente baja la temperatura normal del cuerpo. Esta droga actúa en el hipotálamo produciendo antipiresis; la disipación del calor se incrementa como resultado de la vasodilatación e incremento del flujo periférico.

La eficacia clínica de Paracetamol como analgésico y antipirético es similar a la de los antiinflamatorios no esteroides ácidos.
En cuanto al mecanismo de acción se postula que Paracetamol tendría una mayor afinidad por las enzimas centrales en comparación con las periféricas.

El Paracetamol se absorbe con rapidez y casi por completo en el tracto gastroinstestinal. La concentración plasmática alcanza un máximo en 30 a 60 minutos y la vida media es de alrededor de 2 horas después de dosis terapéuticas.
Paracetamol es rápida y uniformemente distribuido en la mayoría de los tejidos del cuerpo. La unión a proteínas plasmáticas es variable (aprox. 25%), e incrementa con el aumento de las concentraciones.
La eliminación se produce por biotransformación hepática y excreción a través de la orina principalmente como conjugados glucurónidos y sulfatos, una pequeña cantidad se conjuga con cisteína. Menos que un 5% es

excretado como paracetamol intacto. La vida media de eliminación varía de 1 a 4 horas.
La vida media plasmática puede prolongarse frente a dosis tóxicas o en pacientes con daño hepático.
Aproximadamente el 85% de la dosis de Paracetamol es excretado por la orina como droga libre y conjugada, dentro de las 24 horas después de la ingestión.

La administración de Paracetamol en los pacientes con daño renal moderado a severo, puede resultar en una acumulación de conjugados de Paracetamol.

Los niños tienen menor capacidad que los adultos para glucuronizar la droga. Una pequeña proporción de Paracetamol sufre N-Hidroxilación mediada por el citocromo P-450 para formar un intermediario de alta reactividad, que en forma normal reacciona con grupos sulfhidrilos del glutatión.

Paracetamol produce baja incidencia de irritación gástrica, erosión, o sangramiento, que si provocan los salicilatos. Además, no disminuye los niveles de protrombina.

Tramadol Clorhidrato es un analgésico tipo opioide de acción central. Es muy efectivo en el tratamiento de una variedad de síndromes dolorosos cuando se administra oral o parenteralmente. Su mínima tendencia a inducir efectos adversos tipo opioides es una ventaja sobre otros agentes semejantes a la morfina.

En estudios de interacción frente a receptores, Tramadol se une con igual afinidad a los receptores opioides: Mu, Kappa y Delta, ejerciendo un efecto agonista puro. Adicionalmente inhibe la recaptación de monoaminas (noradrenalina y serotonina) a nivel sináptico. Comparado con otros analgésicos, presenta baja incidencia de depresión respiratoria. O- desmetiltramadol, el metabolito activo mayor, presenta mayor selectividad por el receptor mu y mayor potencia analgésica en modelos experimentales de dolor. No está claro porque tramadol presenta una selectividad aparente comparado con otros opioides. La droga no parece tener actividad like-agonista/ antagonista. Tramadol en si mismo podría ser un agonista parcial mu, lo cual podría explicar la disociación entre la actividad de la droga en producir efectos miosis/subjetivo y analgesia clínica. Se han descrito también acciones no opioides de tramadol; acciones sedantes de Tramadol no bloqueados por nalorfina fueron reportados en monos rhessus no dependientes. También se ha reportado un mecanismo adrenérgico para producir analgesia.

En estudios no controlados la droga ha sido efectiva en aliviar el dolor en algunos pacientes con cáncer que no han respondido a morfina, sugiriendo que tramadol y morfina pueden unirse a diferentes receptores opioides.

Los efectos analgésicos de tramadol se han demostrado en estudios realizados en animales y en estudios experimentales en humanos. Las dosis analgésicas efectivas abarcan desde 50 a 100 mg. La actividad analgésica de la droga es comparable a la de la pentazocina, codeína, tilidina y propoxifeno. Los efectos analgésicos de tramadol son bloqueados por naloxona y nalorfina. Se ha reportado que en caso de sobredosis por tramadol, la administración de naloxona puede incrementar el riesgo de crisis convulsiva.

Es evidente una analgesia significativa 1 hora después de una dosis oral de Tramadol.

Concentraciones séricas de 100 ng/ml, se consideran el valor umbral para la eficacia analgésica y fueron mantenidas aproximadamente durante 9 horas en un estudio realizado con voluntarios sanos. La analgesia persiste por 3 a 7 horas. En la mayoría de los pacientes la analgesia dura alrededor de 4 horas.

Tramadol administrado por vía oral, se absorbe rápida y casi completamente (90%), el peak plasmático se logra a las 2 horas, la biodisponibilidad es de un 68% después de la primera dosis y aumenta a un 90 – 100 % con dosis sucesivas. La vida media de absorción es 0,38 horas. El volumen de distribución de Tramadol 306 L a través de la vía oral. Se metaboliza intensivamente en el hígado y se excreta vía renal en un 90%. El metabolito mayor de Tramadol es el O-desmetiltramadol. Este metabolito presenta mayor afinidad y selectividad por el receptor mu opioide. Los valores de clearance total por vía intravenosa y oral de tramadol corresponden a 467 y 710 ml/minuto respectivamente.
La vida media es aproximadamente 5 a 6 horas ya sea si la administración es oral o intravenosa. Presenta bajo potencial de abuso.

Indicaciones:

Tratamiento del dolor moderado a severo, agudo y crónico.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual:
Adultos y niños mayores de 16 años:
1 a 2 comprimidos cada 4 a 6 horas según se necesite para aliviar el dolor, hasta un máximo de 8 comprimidos al día.

En tratamientos prolongados:
Iniciar con 1 comprimido al día y titular cada 3 días con incrementos de 1 comprimido hasta alcanzar una dosis de 4 comprimidos al día, después de lo cual puede administrarse 1 a 2 comprimidos cada 4 a 6 horas hasta un máximo de 8 comprimidos.

Puede ser administrado con o sin alimentos.

Niños menores de 16 años:
La seguridad y eficacia no ha sido estudiada en niños menores de 16 años, por lo tanto, no se recomiendo su uso.

Pacientes ancianos:
No hay cambios significativos con respecto a los pacientes más jóvenes, cuando la función renal y hepática están normales. Se recomienda comenzar con las menores dosis y la menor frecuencia recomendadas.

Daño renal:
En pacientes con clearance de creatinina de menos de 30 ml/min, se recomienda que el intervalo de dosificación sea incrementado para no exceder 2 comprimidos cada 12 horas.

Contraindicaciones:

• Hipersensibilidad a los principios activos, paracetamol, tramadol o cualquier opioides.
• Contraindicado en casos de intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o drogas psicotrópicas.
• No se debe administrar concomitantemente con inhibidores de MAO o en pacientes que hayan recibido estas drogas dentro de los últimos 14 días.
• Precaución al administrar tramadol en pacientes opioides-dependientes.

Reacciones Adversas:

En general es bien tolerado.

Se han reportado mayormente efectos a nivel del sistema nervioso central y gastrointestinal, como: vértigo, náusea, somnolencia.

Menos frecuente se han reportado efectos como: astenia, fatiga, calor, cefalea, tremor, dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, sequedad bucal, vómitos, anorexia, ansiedad, confusión, euforia, insomnio, nerviosismo, prurito, rash, aumento de sudoración.

Raramente se han reportado: dolor del pecho, rigor, síncope, síndrome de deprivación, hiper-hipotensión, ataxia, convulsiones, hipertonía, migraña, arritmia, taquicardia, amnesia, depresión.

Precauciones y Advertencias:

"Precaución: Producto potencialmente hepatotóxico, que puede además causar reacciones graves a la piel".

El Paracetamol puede causar efectos dermatológicos graves potencialmente fatales, aunque poco frecuentes, como Síndrome de Stevens-Johnson, Necrolisis Epidérmica Tóxica y Exantema Pustuloso Agudo Generalizado. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes como reconocer y reaccionar a tiempo en caso de manifestar reacciones cutáneas graves, e instrúyales acerca de que deben discontinuar el Paracetamol a la primera aparición de erupción a la piel u otro signo de hipersensibilidad.

Paracetamol, en sobredosis, puede causar efectos hepatotóxicos graves potencialmente fatales.

Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes que es importante mantener este medicamento lejos del alcance de los niños, y que debe acudir por ayuda médica inmediatamente si accidental o intencionalmente se ingiere una cantidad significativamente superior la prescrita (150 mg/kg en niños menores de 12 años o 7,5 gramos totales en adultos y niños mayores de 12 años).

Informe a sus pacientes que Paracetamol puede presentarse como un ingrediente único o en asociación, para tratar síntomas de resfríos, tos, alergias, entre otros, bajo diferentes denominaciones comerciales.

Se han reportado crisis convulsivas en pacientes en tratamiento con tramadol dentro del rango de dosis recomendado, pero el riesgo aumenta cuando se sobrepasa la dosis recomendada.

Además, este riesgo aumenta cuando se administra tramadol concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (antidepresivos o anorexígenos); con antidepresivos tricíclicos, y otros compuestos tricíclicos (ej.: ciclobenzaprina, prometazina, etc.); con opioides; inhibidores de MAO; neurolépticos; y con otras drogas que reducen el umbral convulsivo.
Se pueden producir convulsiones o puede aumentar el riesgo de producirse, en pacientes con epilepsia, pacientes con antecedentes de crisis, en caso de trauma encefálico, alteraciones metabólicas, deprivación de alcohol y drogas, infecciones del sistema nervioso central (SNC).

Debe ser utilizado con precaución en pacientes en terapia con depresores del SNC, tal como, alcohol, opioides, anestésicos, fenotiazinas, tranquilizantes o hipnóticos sedantes. Cuando se administran grandes dosis de tramadol con anestésicos o alcohol, se puede producir una depresión respiratoria.

Se debe tener precaución con aquellos pacientes que abusan del consumo de alcohol debido a un riesgo aumentado de toxicidad hepática por el uso excesivo de paracetamol.

Debe ser utilizado con extrema precaución en pacientes en terapia con inhibidores de monoamino oxidasa. En pacientes con presión intracraneana elevada o con lesiones en la cabeza.

Precaución al discontinuar abruptamente el medicamento debido a que puede producir síntomas de deprivación como ansiedad, sudoración, insomnio, dolor, náusea, diarrea, tremor, rigor.

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de tramadol/ paracetamol en el paciente pediátrico.

No se recomienda en pacientes con daño hepático severo. Se debe administrar con precaución en pacientes con daño renal, administrando las dosis menores recomendadas.

Precaución al conducir vehículos u operar máquinas ya que puede comprometer las capacidad de alerta para la realización de tareas potencialmente peligrosas.

La seguridad y eficacia de este medicamento no ha sido establecida en pacientes menores de 16 años.

Embarazo y Lactancia:

En embarazo: Categoría C.
Debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

No ha sido establecida la seguridad durante el período de lactancia.

Interacciones:

No se debe administrar concomitantemente con inhibidores de MAO o en pacientes que hayan recibido estas drogas dentro de los últimos 14 días. Debido a la interferencia con los mecanismos de metabolización y eliminación.

No se debe administrar en forma conjunta carbamazepina con tramadol, ya que se puede producir una disminución significativa en las concentraciones de tramadol, por lo tanto, se reduce el efecto analgésico.

Tramadol se metaboliza a M1 a través de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P-450, quinidina es un inhibidor selectivo de esa isoenzima, por lo tanto, la administración conjunta de tramadol y quinidina resulta con concentraciones elevadas de tramadol y reducidas de M1, se desconocen las consecuencias clínicas.

Paracetamol puede producir una leve hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo warfarina, por lo cual, se recomienda realizar una evaluación periódica del tiempo de protrombina cuando estos compuestos sean administrados concomitantemente.

Algunos estudios sugieren que pacientes en terapia a largo plazo con anticonvulsivantes que se sobredosifican con paracetamol pueden presentar un riesgo aumentado de hepatotoxicidad debido al acelerado metabolismo de paracetamol.
Al administrar paracetamol junto a diflunisal, se produce un 50% de aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol en voluntarios sanos. Debe ser utilizado con precaución y cuidadosamente monitorizado.

La administración concomitante con inhibidores de CYP2D6 tales como fluoxetina, paroxetina y amitriptilina pueden potencialmente inhibir el metabolismo de tramadol.

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.

ZIVAL

Antihistamínico



Descripcion:

ZIVAL contiene levocetirizina, un antihistamínico antagonista selectivo por los receptores H1.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Levocetirizina Diclorhidrato 5 mg
Excipientes c.s.

Presentaciones:

ZIVAL Comprimidos: envase de 40 comprimidos recubiertos

Propiedades Farmacológicas:

Levocetirizina es el enantiómero activo de la mezcla racémica de cetirizina, utilizado para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne y para la urticaria crónica idiopática. La droga exhibe antagonismo selectivo por los receptores H1 de la histamina.

En los estudios in vitro, levocetirizina ha demostrado poseer una afinidad dos veces superior por los receptores H1 en comparación a cetirizina; y ser unas 10 veces más potente que el (S)-enantiómero. Las diferencias en las afinidades se han atribuido a los distintos tiempos de disociación del receptor H1, siendo levocetirizina la que ha demostrado presentar un mayor tiempo de disociación.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los principales efectos de levocetirizina son producto de la inhibición selectiva de los receptores H1.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción:
Levocetirizina se absorbe rápidamente tras la administración oral. En los adultos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 0,9 horas después de la administración del comprimido. Los alimentos no tienen ningún efecto sobre el grado de exposición (área bajo la curva) de levocetirizina, sin embargo el Tmax se retrasa a 1,25 horas y la Cmax disminuye en un 36% después de la administración junto con una comida rica en grasas.

Tras la administración oral de una dosis de 5 mg (10 mL) de solución oral de levocetirizina, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 0,5 horas post-dosis.

Distribución:
Se une a proteínas plasmáticas en un 95%. Tras la administración oral, el volumen de distribución aparente es de aproximadamente 0,4 L/kg.

Metabolismo:
Menos del 14% de una dosis única de levocetirizina se metaboliza en el hígado. Las vías metabólicas identificadas incluyen la oxidación aromática, N y O-desalquilación (a través de la CYP 3A4) y la conjugación con taurina.

Al igual que cetirizina, al menos 13 metabolitos son detectados en la orina después de la administración de dosis orales de 5 mg de levocetirizina. Presenta una vida media de alrededor de 7 a 9 horas tras la administración oral.

Excreción:
Clearance renal de 29 mL/min, valor que se calculó después de la administración de una dosis oral única de 5mg en sujetos sanos.

La excreción del fármaco es principalmente renal, cerca del 85,4% se elimina como droga y metabolitos; y alrededor del 80% se excreta como fármaco inalterado. Levocetirizina se excreta por secreción tubular activa y por filtración glomerular. La excreción a través de las heces representa sólo el 12,9%. El clearance total es de aproximadamente 0,6 mL/min/kg.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos
En un estudio farmacocinético en donde se administró oralmente una dosis de 5 mg de levocetirizina a 14 niños de 6 a 11 años de edad, con un peso corporal comprendido entre los 20 y 40 kg, se observaron valores de Cmáx y área bajo la curva de alrededor de 2 veces los niveles reportados en sujetos sanos adultos. La Tmax fue de 1,2 horas, el clearance corporal total fue un 30% mayor, y el tiempo de vida media se redujo en un 24%.

Pacientes geriátricos
Son escasos los datos disponibles sobre la farmacocinética en pacientes geriátricos. Tras la administración de 30 mg de levocetirizina una vez al día durante 6 días en 9 sujetos entre 65-74 años de edad, el clearance total fue aproximadamente un 33% menor comparado con los datos obtenidos en adultos más jóvenes.

Se ha demostrado que la eliminación de cetirizina depende de la función renal y no de la edad. Este resultado también sería aplicable a levocetirizina, y como cetirizina y levocetirizina son excretados predominantemente en la orina, la dosis de levocetirizina debe ajustarse en conformidad con la función renal de los pacientes.

Género
Los resultados de estudios farmacocinéticos sobre 77 pacientes (40 hombres, 37 mujeres) fueron evaluados para determinar un potencial efecto de género sobre la farmacocinética de levocetirizina. La vida media fue ligeramente menor en las mujeres (7,08 ± 1,72 h) que en hombres (8,62 ± 1,84 h), sin embargo, el clearance corporal de las mujeres (0,67 ± 0,16 mL/min/kg) es comparable al de los hombres (0,59 ± 0,12 mL/min/kg). La misma dosis diaria y los mismos intervalos de dosificación se aplican a hombres y mujeres con función renal normal.

Raza
El efecto de la raza sobre la farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado. Como levocetirizina se elimina principalmente por vía renal, y como no hay diferencias interraciales importantes en el clearance de creatinina, las características farmacocinéticas de levocetirizina no deberían ser diferentes entre personas de distinta raza. Además no se han observaron diferencias en la cinética de cetirizina relacionadas con la raza.

Deterioro de la función renal:
El área bajo la curva de levocetirizina mostró aumentos de 1.8, 3.2, 4.3, y 5.7 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, severa y con enfermedad renal terminal, respectivamente, en comparación con los niveles registrados en pacientes sanos. Los aumentos en el tiempo de vida media fueron de 1.4, 2.0, 2.9 y 4.0 veces, respectivamente.

El clearance corporal total de levocetirizina se correlacionó con el clearance de creatinina, y se redujo progresivamente según la gravedad de la insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis y los intervalos de dosificación de levocetirizina basándose en el clearance de creatinina de los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. En la etapa final de la enfermedad renal (CLCR <10 mL/min), levocetirizina está contraindicada.

La cantidad de levocetirizina que se logró retirar tras 4 horas de un procedimiento de hemodiálisis estándar fue <10%.

Deterioro de la función hepática:
La farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. El clearance no renal (indicativo de la contribución hepática) constituye alrededor del 28% del clearance total en sujetos adultos sanos tras la administración oral.

Como levocetirizina se excreta principalmente sin cambios por el riñón, es poco probable que la eliminación de levocetirizina se vea significativamente disminuida en pacientes con insuficiencia hepática.

Indicaciones:

Indicado en la prevención y tratamiento de síndromes alérgicos cutáneos y de las vías aéreas, tales como, rinitis alérgica estacional y perenne; y para el tratamiento de la urticaria crónica idiopática.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos y niños de 12 años en adelante:
La dosis recomendada de ZIVAL es de 5 mg (1 comprimido) una vez al día, por la noche.

Ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática
En adultos y niños de 12 años en adelante con:

- Insuficiencia renal leve (clearance de creatinina = 50-80 mL ł/min): se recomienda 2,5 mg una vez al día.
- Insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina = 30-49 mL ł/min): se recomienda 2,5 mg una vez cada dos días.
- Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina = 10-29 mL ł/min): se recomienda 2,5 mg dos veces por semana (una vez cada 3-4 días).
- Los pacientes en la etapa terminal de la enfermedad renal (clearance de creatinina menor de 10 mL/min) y pacientes sometidos a hemodiálisis, no deben recibir levocetirizina.
- No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a levocetirizina, cetirizina o a cualquier componente de la formulación. Tras la administración de levocetirizina, a este tipo de pacientes podrían producírseles reacciones adversas que van desde urticaria hasta anafilaxias.

No se debe administrar levocetirizina a pacientes que se encuentre en la etapa terminal de una enfermedad renal (CLCR <10 mL/min); tampoco debe administrarse a pacientes sometidos a hemodiálisis.

Contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis
No se han realizado estudios de carcinogenicidad con levocetirizina. Sin embargo, los estudios de carcinogenicidad de cetirizina son relevantes para la determinación del potencial carcinogénico de la levocetirizina.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años, en ratas, cetirizina no fue carcinogénica en dosis de hasta 20 mg/kg (aproximadamente 15 veces la dosis diaria máxima recomendada en pacientes adultos y aproximadamente 10 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones, cetirizina provocó un aumento en la incidencia de tumores benignos en el hígado de los ratones machos que recibían una dosis de 16 mg/kg (aproximadamente 6 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 4 veces el máximo recomendado al día en niños de 6 a 11 años de edad). No se observó una mayor incidencia de tumores benignos, en los animales de laboratorios a los que se les administró una dosis de 4 mg/kg (aproximadamente 2 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos, que equivale a la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). La importancia clínica de estos hallazgos durante el uso a largo plazo de levocetirizina se desconoce.

Mutagénesis
Levocetirizina no demostró ser mutagénico en el test de Ames, y no fue clastogénico en el ensayo de linfocitos humanos, en el ensayo de linfoma de ratón, y en la prueba in vivo de micronúcleos en ratones.

Deterioro de la fertilidad
En un estudio de fertilidad y reproducción en ratones, cetirizina no alteró la fertilidad con dosis de 64 mg/kg (aproximadamente 25 veces la dosis diaria en adultos).

Reacciones Adversas:

Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores
Las reacciones adversas más comunes fueron somnolencia, nasofaringitis, fatiga, sequedad bucal y faringitis; la mayor parte de los reportes fueron de intensidad leve a moderada. La reacción adversa que más comúnmente produjo la descontinuación del tratamiento fue la somnolencia (0,5%).

La tabla 1 enumera las reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos mayores de 12 años a los que se les administró dosis de 2,5 mg o 5 mg de levocetirizina

Reacción Adversa	Levocetirizina 2.5 mg (n = 421)	Levocetirizina 5 mg (n = 1070)	Placebo (n = 912)
Somnolencia	5%	6%	2%
Nasofaringitis	6%	4%	3%
Fatiga	1%	4%	2%
Sequedad bucal	3%	2%	1%
Faringitis	2%	1%	1%

Tabal N°1: Reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos mayores de 12 años

Folleto producto original publicado por FDA

Otras reacciones adversas reportadas con una incidencia menor al 2%, pero superior al grupo placebo, en adultos y adolescentes mayores de 12 años a los que se les administró levocetirizina son: síncope (0,2%) y aumento de peso (0,5%).

Pacientes pediátricos 6 a 12 Años de Edad
La tabla 2 enumera las reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos de 6 a 12 años a los que se les administró 5 mg de levocetirizina.

Reacción Adversa	Levocetirizina 5 mg (n = 243)	Placebo (n = 240)
Pirexia	4%	2%
Tos	3%	<1%
Somnolencia	3%	<1%
Epistaxis	2%	<1%

Tabal N°2: Reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, sujetos de 6 a 12 años

Reacción Adversa	Levocetirizina 5 mg (n = 243)	Placebo (n = 240)
Folleto producto original publicado por FDA		

Alteraciones de las pruebas de laboratorio
Elevaciones de la bilirrubina en sangre y de las transaminasas se reportaron en <1% de los pacientes durante los ensayos clínicos. Las elevaciones fueron transitorias y no llevaron a la discontinuación del tratamiento en ningún paciente.

Experiencia post-comercialización
Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Se han reportado reacciones adversas de hipersensibilidad y anafilaxia, edema angioneurótico, erupción cutánea, prurito, urticaria, convulsiones, agresividad, agitación, alteraciones visuales, palpitaciones, disnea, náuseas, hepatitis y mialgias.

Dado que levocetirizina es el principal componente farmacológicamente activo de la cetirizina, se deben tener en cuenta otros eventos adversos potencialmente graves descritos tras la administración de cetirizina; estos eventos adversos podrían también producirse durante el tratamiento con levocetirizina: alucinaciones, ideas suicidas, discinesia orofacial, hipotensión severa, colestasis, glomerulonefritis, y la muerte fetal.

Precauciones y Advertencias:

Durante los ensayos clínicos se ha reportado la aparición de somnolencia, fatiga y astenia en algunos pacientes tratados con levocetirizina. Los pacientes deben ser advertidos de no participar o realizar actividades peligrosas que requieran estar en alerta mental completa o en actividades que requieran un alto grado de coordinación motora, como sería utilizar maquinaria o conducir un vehículo; después de la ingestión de levocetirizina.

El uso concurrente de levocetirizina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central debe evitarse por posibles incrementos en la depresión del SNC y la somnolencia.

Los pacientes con alteraciones de la función renal tienen mayor riesgo de experimentar reacciones adversas, se recomienda ajustar la dosis en este tipo de pacientes.

Uso en ancianos y/o pacientes debilitados
Los estudios clínicos de levocetirizina no incluyeron un número suficiente de pacientes por sobre los 65 años de edad, con el fin de determinar si estos responden de manera diferente a lo observado en pacientes jóvenes. Otros informes, dentro de la experiencia clínica, no han identificado diferencias en las respuestas terapéuticas entre los pacientes ancianos y pacientes jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando con la dosis efectiva más baja posible.

Deterioro renal
Se sabe que levocetirizina es excretada fundamentalmente por los riñones, el riesgo de desarrollar reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes mayores son más propensos a padecer de una disfunción renal, se recomienda administrar con precaución.

Insuficiencia hepática
Como levocetirizina se excreta principalmente sin cambios por los riñones, es poco probable que la eliminación de levocetirizina se vea significativamente disminuida en pacientes con insuficiencia hepática.

Información para pacientes
Los pacientes deben ser advertidos de los riesgos que implica realizar actividades peligrosas después de haber ingerido levocetirizina, especialmente aquellas actividades en donde se requiera estar en completa alerta mental, y/o un alto grado de coordinación motriz, como utilizar maquinaria o conducir un vehículo.

Los pacientes deberán evitar el uso concomitante de levocetirizina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados que hayan determinado el riesgo que corre el feto cuando se administra este medicamento durante el embarazo. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, se recomienda que la levocetirizina se utilice durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

Lactancia: En ratones, cetirizina ha causado retraso en la ganancia de peso por parte de las crías durante la lactancia, con dosis equivalentes aproximadamente a 40 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos. Los estudios en perros beagle, indicaron que aproximadamente el 3% de la dosis de cetirizina se excreta en la leche. Cetirizina se excreta en la leche humana. Debido a que también se espera que levocetirizina se excrete en la leche humana, el uso de este medicamento en las madres lactantes no se recomienda

Interacciones:

Los datos in vitro indican que levocetirizina probablemente produce interacciones farmacocinéticas a través de la inhibición o inducción de las enzimas hepáticas que metabolizan algunos medicamentos.

No existen estudios in vivo de interacciones fármaco-fármaco con levocetirizina, sin embargo se han realizado estudios de interacciones con cetirizina racémica, y reacciones similares podrían esperarse para levocetirizina.

Antipirina, azitromicina, cimetidina, eritromicina, ketoconazol, teofilina y pseudoefedrina:
Estudios de interacciones farmacocinéticas realizados con cetirizina demostraron que no interactúa con antipirina, pseudoefedrina, eritromicina, azitromicina, ketoconazol. Se reporto una pequeña disminución (~ 16%) del clearance de cetirizina causado por una dosis de 400 mg de teofilina. Es posible que dosis más altas de teofilina puedan tener un mayor efecto.

Ritonavir
La administración concomitante de cetirizina racémica y ritonavir aumentó el área bajo la curva y el tiempo de vida media de cetirizina en aproximadamente un 42% y 53%, respectivamente. Junto con esto se produjo una reducción del 29% en el clearance de cetirizina; mientras que la farmacocinética de ritonavir no se vio alterada de manera significativa. Una interacción similar se podría esperar con levocetirizina. Los pacientes pueden necesitar ser monitorizados debido al posible aumento de los efectos secundarios de levocetirizina incluyendo somnolencia, fatiga, sequedad bucal o tos.

Sobredosificación:

Se han informado casos de sobredosis tras la administración de levocetirizina. Los síntomas de sobredosificación en adultos pueden incluir somnolencia. En niños puede aparecer agitación e inquietud, seguidas de somnolencia.

La dosis máxima oral no letal de levocetirizina fue de 240 mg/kg en ratones (lo que equivale aproximadamente a 190 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 230 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad).

Tratamiento general de la sobredosis:
No se conoce ningún antídoto específico para levocetirizina. En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Levocetirizina no se elimina por diálisis.

Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

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.

Descripcion:

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 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 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 ± 1,72 h) que en hombres (8,62 ± 1,84 h), sin embargo, el clearance corporal de las mujeres (0,67 ± 0,16 ml/min/kg) es comparable al de los hombres (0,59 ± 0,12 ml/min/kg). La misma dosis diaria y los mismos intervalos de dosificación se aplican a hombres y mujeres con función renal normal.

Raza
El efecto de la raza sobre la farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado. Como levocetirizina se elimina principalmente por vía renal, y como no hay diferencias interraciales importantes en el clearance de creatinina, las características farmacocinéticas de levocetirizina no deberían ser diferentes entre personas de distinta raza. Además no se han observaron diferencias en la cinética de cetirizina relacionadas con la raza.

Deterioro de la función renal:
El área bajo la curva de levocetirizina mostró aumentos de 1.8, 3.2, 4.3, y 5.7 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, severa y con enfermedad renal terminal, respectivamente, en comparación con los niveles registrados en pacientes sanos. Los aumentos en el tiempo de vida media fueron de 1.4, 2.0, 2.9 y 4.0 veces, respectivamente.

El clearance corporal total de levocetirizina se correlacionó con el clearance de creatinina, y se redujo progresivamente según la gravedad de la insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis y los intervalos de dosificación de levocetirizina basándose en el clearance de creatinina de los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. En la etapa final de la enfermedad renal (CLCR <10 mL/min), levocetirizina está contraindicada.

La cantidad de levocetirizina que se logró retirar tras 4 horas de un procedimiento de hemodiálisis estándar fue <10%.

Deterioro de la función hepática:
La farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. El clearance no renal (indicativo de la contribución hepática) constituye alrededor del 28% del clearance total en sujetos adultos sanos tras la administración oral.

Como levocetirizina se excreta principalmente sin cambios por el riñón, es poco probable que la eliminación de levocetirizina se vea significativamente disminuida en pacientes con insuficiencia hepática.

Indicaciones:

Indicado en la prevención y tratamiento de síndromes alérgicos cutáneos y de las vías aéreas, tales como, rinitis alérgica estacional y perenne; y para el tratamiento de la urticaria crónica idiopática.

Posología y Administración:

Vía oral
Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual 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 producírseles reacciones adversas que van desde urticaria hasta anafilaxias.

No se debe administrar levocetirizina a pacientes que se encuentre en la etapa terminal de una enfermedad renal (CLCR <10 mL/min); tampoco debe administrarse a pacientes sometidos a hemodiálisis.

Contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Carcinogenesis:

Carcinogénesis
No se han realizado estudios de carcinogenicidad con levocetirizina. Sin embargo, los estudios de carcinogenicidad de cetirizina son relevantes para la determinación del potencial carcinogénico de la levocetirizina.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años, en ratas, cetirizina no fue carcinogénica en dosis de hasta 20 mg/kg (aproximadamente 15 veces la dosis diaria máxima recomendada en pacientes adultos y aproximadamente 10 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones, cetirizina provocó un aumento en la incidencia de tumores benignos en el hígado de los ratones machos que recibían una dosis de 16 mg/kg (aproximadamente 6 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 4 veces el máximo recomendado al día en niños de 6 a 11 años de edad). No se observó una mayor incidencia de tumores benignos, en los animales de laboratorios a los que se les administró una dosis de 4 mg/kg (aproximadamente 2 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos, que equivale a la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). La importancia clínica de estos hallazgos durante el uso a largo plazo de levocetirizina se desconoce.

Mutagénesis
Levocetirizina no demostró ser mutagénico en el test de Ames, y no fue clastogénico en el ensayo de linfocitos humanos, en el ensayo de linfoma de ratón, y en la prueba in vivo de micronúcleos en ratones.

Deterioro de la fertilidad
En un estudio de fertilidad y reproducción en ratones, cetirizina no alteró la fertilidad con dosis de 64 mg/kg (aproximadamente 25 veces la dosis diaria en adultos).

Reacciones Adversas:

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 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, 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 reporto una pequeña disminución (~ 16%) del clearance de cetirizina causado por una dosis de 400 mg de teofilina. Es posible que dosis más altas de teofilina puedan tener un mayor efecto.

Ritonavir
La administración concomitante de cetirizina racémica y ritonavir aumentó el área bajo la curva y el tiempo de vida media de cetirizina en aproximadamente un 42% y 53%, respectivamente. Junto con esto se produjo una reducción del 29% en el clearance de cetirizina; mientras que la farmacocinética de ritonavir no se vio alterada de manera significativa. Una interacción similar se podría esperar con levocetirizina. Los pacientes pueden necesitar ser monitorizados debido al posible aumento de los efectos secundarios de levocetirizina incluyendo somnolencia, fatiga, sequedad bucal o tos.

Sobredosificación:

Se han informado casos de sobredosis tras la administración de levocetirizina. Los síntomas de sobredosificación en adultos pueden incluir somnolencia. En niños puede aparecer agitación e inquietud, seguidas de somnolencia.

La dosis máxima oral no letal de levocetirizina fue de 240 mg/kg en ratones (lo que equivale aproximadamente a 190 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 230 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad, y aproximadamente 180 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 meses a 5 años de edad basado en mg/m2).

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 recomiende este medicamento a otra persona.