



# VADEMÉCUM **SAVAL**

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



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



# **SAVAL**

Siempre junto a ti



# Vademecum SAVAL

Indice de productos

ALEXIA / ALEXIA FORTE  
AMOVAL DUO / 400 / 800 / 1000  
BLOX  
BLOX-D  
BRONCATOX  
CIPROVAL OFTÁLMICO  
EUROCOR  
EUROCOR D  
LATOF  
LATOF-T  
MOXOF  
MOXOF D  
NEURUM COMPRIMIDOS  
NICODROPS  
OBEXOL  
OFTAGEN  
OFTAGEN COMPUESTO  
OFTALER FORTE  
OFTALIRIO  
OFTIC  
OLOF  
PERTIUM  
RINOVAL  
SOMNO  
TIOF PLUS  
VALAX  
VALAXAM  
XOLOF-D  
ZIVAL  
ZIVAL SOLUCIÓN

# ALEXIA / ALEXIA FORTE

Antihistamínico



## Descripción:

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

## Composición:

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

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

## Presentaciones:

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

## Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

## MECANISMO DE ACCIÓN

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

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

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción

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

La farmacocinética de fexofenadina es lineal hasta dosis de 240 mg (120 mg dos veces al día). La co-administración de fexofenadina con comidas ricas en grasas redujo el área bajo la curva promedio y la concentración plasmática máxima (C 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  $\leq$  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  $\geq$  65 años, la concentración plasmática máxima de fexofenadina fue un 99% superior a la observada en pacientes jóvenes (< 65 años). El tiempo de vida media de fexofenadina es similar al observado en pacientes jóvenes.

#### Pacientes pediátricos:

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

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

Influencia del género:

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

## Indicaciones:

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

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

## Posología y Administración:

Vía : Oral

Dosificación adultos:

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

## Contraindicaciones:

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

## Carcinogenesis:

Carcinogénesis:

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

Mutagénesis:

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

Deterioro de la fertilidad:

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

Cambios en los exámenes de laboratorio:

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

## Reacciones Adversas:

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

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

enrojecimiento, prurito y erupciones cutáneas).

(\*) Sólo en adultos.

## Precauciones y Advertencias:

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

### Uso pediátrico

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

## Embarazo y Lactancia:

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

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

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

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

## Interacciones:

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

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

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

## Sobredosificación:

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

### Tratamiento:

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

## Almacenaje:

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

# AMOVAL DUO / 400 / 800 / 1000

Antibiótico



## Bibliografía:

1. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2008, Selected Revisions January 2007. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814
2. DrugDex evaluations, Micromedex. 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:

Aموال Duo 400: Envase de 70 mL  
Aموال Duo 800: Envase de 70 mL  
Aموال 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 metilicina/oxacilina deben ser consideradas resistentes a amoxicilina), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp.* (sólo cepas  $\alpha$  y  $\beta$ -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  $\beta$ -lactámicos, gracias a la inhibición de la síntesis de un mucopéptido de la pared celular bacteriana, al interferir la actividad transpeptidasa de las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP), existentes en la membrana citoplasmática de las bacterias.

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

Los antibióticos betalactámicos presentan un patrón de actividad antimicrobiano tiempo-dependiente y su efecto se correlaciona con el tiempo que permanece el antibiótico en concentraciones superiores a la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de la bacteria ( $T > CIM$ ). Su acción bactericida es lenta y se manifiesta en la fase de crecimiento bacteriano, el efecto bactericida máximo ocurre a concentraciones bajas ( $\pm$  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 <i>S. pneumoniae</i> resistente a amoxicilina	--	80-90 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
Infección de las vías respiratorias bajas	moderada o severa	45 mg/Kg/día dividido cada 12 horas o 40 mg/Kg/día dividido cada 8 horas
Infección de las vías respiratorias bajas por <i>S. pneumoniae</i> 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, náuseas, vómitos, diarrea pseudomembranosa o hemorrágica, anafilaxis, rash eritematoso máculopapular, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrosis epidérmica tóxica, pustulosis, vasculitis, urticaria, decoloración dental, anemia, trombocitopenia, trombocitopenia purpúrea, eosinofilia, leucopenia, agranulocitosis, cristaluria, hiperactividad, agitación, ansiedad, insomnio, confusión convulsiones, cambio de ánimo y vértigo.

## Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

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

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

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

Alteraciones en los exámenes de laboratorio:

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

## Embarazo y Lactancia:

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

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

## Interacciones:

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

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

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

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

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

## Almacenaje:

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

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

# BLOX

Antihipertensivo



## 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 sola dosis, el comienzo del efecto antihipertensivo ocurre generalmente dentro de las 2 a 4 horas después de la administración. Con tratamiento continuo, la reducción máxima de la presión sanguínea es generalmente

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

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

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

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

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

## MECANISMO DE ACCIÓN

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

## PERFIL FARMACOCINETICO

### Absorción.

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

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

### Distribución

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

### Metabolismo y eliminación

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

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

### Farmacocinética en poblaciones especiales

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

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

### Datos de seguridad preclínica

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

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

## Indicaciones:

Esta indicado para:

Tratamiento de la hipertensión.

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

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual:

Insuficiencia cardíaca:

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

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

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

Hipertensión:

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

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

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

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

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

Uso en el paciente con la función renal deteriorada:

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

Uso en el paciente con la función hepática deteriorada:

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

Terapia concomitante:

Candesartan puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos.

Uso en niños:

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

Uso en el anciano:

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

## Contraindicaciones:

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

No administrar en embarazo

No administrar durante la lactancia

## Carcinogenesis:

No hay evidencias de mutagénesis, clastogénesis o carcinogénesis.

## Reacciones Adversas:

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

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

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

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

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

Resultados de laboratorio:

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

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

## Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

#### Depleción del volumen intravascular

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

## Embarazo y Lactancia:

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

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

## Interacciones:

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

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

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

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

## Sobredosificación:

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

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

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

Candesartan probablemente no es removido por hemodiálisis.

## Almacenaje:

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

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

# BLOX-D

Antihipertensivo / Diurético



## Bibliografía:

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

## Descripción:

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

## Composición:

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

Candesartán cilexetil 8 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes c.s

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

Candesartán cilexetil 16 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes c.s

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

Candesartán cilexetil 32 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes c.s

## Presentaciones:

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

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

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

## Propiedades Farmacológicas:

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

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

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

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

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

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

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

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

### MECANISMO DE ACCIÓN

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

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

## PERFIL FARMACOCINETICO

### Absorción:

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

### Distribución:

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

### Metabolismo:

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

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

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

Por el contrario hidroclorotiazida no muestra metabolización alguna.

### Excreción:

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

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

### Farmacocinética en poblaciones especiales:

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

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

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

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

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

Datos de seguridad preclínica:

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

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

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

## Indicaciones:

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

## Posología y Administración:

Uso oral

Dosis: según prescripción médica.

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

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

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

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

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

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

Uso en el paciente con la función renal deteriorada:

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

Uso en el paciente con la función hepática deteriorada:

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

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

Uso en niños:

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

Uso en el anciano:

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

## Contraindicaciones:

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

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

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

## Reacciones Adversas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### DESCRIPCIÓN DE DETERMINADAS REACCIONES ADVERSAS:

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

#### Alteración de las pruebas de laboratorio:

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

## Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Cáncer de piel no-melanoma:

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

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

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

## Embarazo y Lactancia:

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

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

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

## Interacciones:

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

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

Si se administran diuréticos 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 esteroideos junto con hidroclorotiazida en algunos pacientes

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

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

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

## Sobredosificación:

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

Candesartán probablemente no es removido por hemodiálisis.

## Almacenaje:

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

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

# BRONCATOX

Antitusivo



## Bibliografía:

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

## Descripción:

BRONCATOX contiene levodropropizina, un agente antitusivo racémico no opiode.

## 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-fenilpiperacina-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 ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	Muy raras ( $< 1/10.000$ )	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso		Fatiga, astenia, torpeza, somnolencia, cefalea, vértigo			
Trastornos oculares					Alteraciones visuales
Trastornos cardíacos		Palpitaciones			Dolor precordial

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

## Precauciones y Advertencias:

Se debe evaluar la administración a pacientes:

- Diabéticos
- Con fallos hepáticos y renales

Advertencias sobre excipientes:

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

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

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

Lactancia:

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

## Interacciones:

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

## Sobredosificación:

No se han observado efectos secundarios significativos después de administrar el fármaco a la dosis de 240 mg en administración única y a la dosis de 120 mg 3 veces al día, 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.

# CIPROVAL OFTÁLMICO

Antibiótico oftálmico



## Bibliografía:

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

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

## Descripcion:

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

## Composición:

CIPROVAL® Solución Oftálmica

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

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

CIPROVAL® Ungüento Oftálmico

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

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

## Presentaciones:

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

## Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; Antiinfecciosos; Fluoroquinolonas; Ciprofloxacino.

Código ATC: S01AE03

Mecanismo de acción:

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

Mecanismo de resistencia:

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

Puntos de corte:

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

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

Puntos de corte epidemiológicos (ECOFF  $\leq$  mg/L) fijados por el EUCAST:

*Corynebacterium ND*

*Staphylococcus spp.* 1 mg/L

*Streptococcus pneumoniae* 2 mg/L

*Citrobacter freundii ND* (solo para solución oftálmica)

*Haemophilus influenzae* 0,064 mg/L

*Escherichia coli* 0,064 mg/L

*Klebsiella pneumoniae* 0,125 mg/mL

*Moraxella catarrhalis* 0,125 mg/l

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

*Proteus mirabilis* 0,064 mg/mL (solo para solución oftálmica)

*Pseudomonas aeruginosa* 0,5 mg/L

*Serratia marcescens ND*

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

### ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES

Microorganismos Gram positivos aerobios:

*Corynebacterium spp.*

*Staphylococcus aureus* (sensible a meticilina - SASM)

*Staphylococcus spp.* coagulasa-negativa (sensible a meticilina - SESM)

*Staphylococcus epidermidis* (sensible a meticilina)

*Streptococcus pneumoniae*

Microorganismos Gram negativos aerobios:

*Citrobacter freundii* (solo para solución oftálmica)

*Haemophilus influenzae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Moraxella catarrhalis*

*Morganella morganii* (solo para solución oftálmica)

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

#### ESPECIES EN LA CUALES LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA:

Microorganismos Gram positivos aerobios:

*Staphylococcus aureus* (resistente a meticilina – SARM)  
*Staphylococcus epidermidis* (resistente a meticilina - SERM)  
*Staphylococcus spp. coagulasa-negativa* (resistente a meticilina)

#### Población pediátrica

Solución oftálmica: Se determinó la eficacia de Ciproval® en 230 niños de entre 0 y 12 años de edad.

Ungüento oftálmico: Se determinó la eficacia de Ciproval® en 103 niños de entre 1 y 12 años de edad.

#### Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios de absorción con el ungüento en humanos.

La concentración de ciprofloxacino que se alcanza en la película lagrimal, la córnea y la cámara anterior es de diez a varios cientos de veces superior a la CMI<sub>90</sub> para los patógenos oculares sensibles.

Después de la aplicación tópica de 1 gota cada 15 minutos durante 1 hora y luego cada hora durante 10 horas, las concentraciones medias de ciprofloxacino en tejidos con estroma corneal fueron de alrededor de 5,28 mcg/g. La concentración media en tejido corneal es de 8,82 mcg/g después de 2 gotas cada 4 horas durante 24 horas, y aumenta a 166 mcg/g y 938 mcg/g después de 2 gotas cada 15 minutos durante 4 horas en córneas normales y con abrasión, respectivamente.

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

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

#### Datos preclínicos sobre seguridad:

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

## Indicaciones:

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

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

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

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

## Posología y Administración:

CIPROVAL® solución oftálmica:

Posología:

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

Abscesos corneales:

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

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

Conjuntivitis bacteriana purulenta, úlceras corneales y queratitis:

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

CIPROVAL® ungüento oftálmico:

Adultos y niños a partir de 1 año:

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

Uso en niños menores de 1 año:

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

Uso en pacientes de edad avanzada:

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

Uso en insuficiencia hepática y renal:

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

Forma de administración

Vía oftálmica

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

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

## Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes

Hipersensibilidad a las fluoroquinolonas

## Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

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

Resumen tabulado de las reacciones adversas:

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia. Las reacciones adversas se han observado en ensayos clínicos y notificaciones espontáneas postcomercialización.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con el uso oftálmico de este medicamento:

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

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

<b>Sistema de Clasificación por Órganos</b>	<b>Reacciones adversas</b>
---	----------------------------

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Trastorno tendinoso
--	---------------------

Descripción de acontecimientos adversos seleccionados:

Muy raramente con aplicación local de fluoroquinolonas se presenta rash (generalizado), epidermólisis tóxica, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria.

En pacientes que recibían tratamiento sistémico con quinolonas, se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones fueron acompañadas por colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, hormigueo, edema facial o laríngeo, disnea, urticaria y picor.

Se han notificado a pacientes tratados con fluoroquinolonas sistémicas que sufrieron roturas de tendones de hombro, mano, de Aquiles u otros, que requirieron reparación quirúrgica o causaron incapacidad prolongada. Los estudios y la experiencia postcomercialización con fluoroquinolonas sistémicas indican que el riesgo de estas

roturas puede aumentar en pacientes que reciben corticosteroides, especialmente pacientes geriátricos y en tendones que soportan mucha tensión, incluyendo el tendón de Aquiles. Hasta la fecha, los datos no han demostrado una relación clara entre CIPROVAL® Oftálmico y reacciones adversas musculoesqueléticas y del tejido conectivo.

Se han observado precipitados blancos oculares (restos de medicamentos) en pacientes con úlcera de córnea y tras administración frecuente de este medicamento, los cuales desaparecieron después de la aplicación continua de CIPROVAL® Oftálmico. El precipitado no impide continuar usando este medicamento, ni afecta negativamente al curso clínico del proceso de recuperación.

En casos aislados con ciprofloxacino oftálmico se han observado visión borrosa, disminución de la agudeza visual y residuo de medicamento.

En pacientes tratados con quinolonas sistémicas se ha observado fototoxicidad moderada o grave. Sin embargo, las reacciones de fototoxicidad a ciprofloxacino son poco frecuentes.

Población pediátrica

Solución oftálmica:

Se determinó la seguridad y eficacia de CIPROVAL® Oftálmico en 230 niños de entre 0 y 12 años de edad. En este grupo de pacientes no se notificaron reacciones adversas graves debidas al medicamento.

Ungüento oftálmica:

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

## Precauciones y Advertencias:

Administrar únicamente por vía oftálmica.

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

Queratitis y solución oftálmica:

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

Resistencias bacterianas y sobreinfecciones:

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

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

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

Hipersensibilidad:

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

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

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

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

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

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

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

Población pediátrica:

CIPROVAL® ungüento oftálmico: No hay experiencia en niños menores de 1 año. CIPROVAL® Solución

Oftálmica: La experiencia clínica en niños menores de un año, especialmente en neonatos, es muy limitada.

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

Lentes de contacto:

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

Advertencias sobre excipientes de Ciproval® Oftálmico:

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

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

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

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

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

Lactancia:

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

Fertilidad:

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

## Interacciones:

No se ha realizado estudios de interacciones.

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

## **Sobredosificación:**

No se han notificado casos de sobredosis.

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

## **Almacenaje:**

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

Mantener lejos del alcance de los niños

Mantener en el envase original

No use este producto después de la fecha de vencimiento

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

# EUROCOR

Antihipertensivo



## Descripción:

EUROCOR contiene bisoprolol, un antihipertensivo bloqueador beta 1 adrenérgico selectivo

## Composición:

Cada comprimido recubierto de EUROCOR 1,25 mg contiene:

Bisoprolol Fumarato: 1,25 mg

Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto EUROCOR 2,5 mg contiene:

Bisoprolol Fumarato: 2,5 mg

Excipientes c.s

Cada comprimido recubierto EUROCOR 5 mg contiene:

Bisoprolol Fumarato: 5 mg

Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto EUROCOR 10 mg contiene:

Bisoprolol Fumarato: 10 mg

Excipientes c.s.

## Presentaciones:

EUROCOR 1,25 mg x 14 comprimidos recubiertos

EUROCOR 2,5 mg x 35 comprimidos recubiertos

EUROCOR 5 mg x 35 comprimidos recubiertos

EUROCOR 10 mg x 35 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

Bisoprolol fumarato es un bloqueador beta 1 adrenérgico selectivo, sin actividad estimuladora intrínseca de membrana y de efecto estabilizador de membrana relevante. Muestra una baja afinidad a los receptores beta2 de la musculatura lisa bronquial y vascular así como por los receptores beta2-implicados en la regulación metabólica.

Por lo tanto, no es de esperar que Bisoprolol fumarato afecte la resistencia de las vías respiratorias ni a los efectos metabólicos mediados por receptores beta2. Su selectividad beta1 se extiende más allá del rango de dosis terapéuticas.

Bisoprolol no presenta un efecto inotrópico negativo pronunciado.

### MECANISMO DE ACCIÓN

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

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

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

### Absorción

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

### Distribución

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

### Eliminación

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

### Poblaciones especiales

#### Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (NYHA grado III):

Los niveles plasmáticos de Bisoprolol fumarato son más altos y la vida media se prolonga en comparación con voluntarios sanos. La concentración plasmática máxima en estado estacionario es de 64 +/-21 ng/ml a una dosis diaria de 10 mg y la vida media es de 17 +/-5 horas.

#### Insuficiencia hepática / renal:

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

#### Ancianos:

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

## Indicaciones:

Bisoprolol fumarato está indicado en:

- Tratamiento de la hipertensión arterial
- Tratamiento de la cardiopatía coronaria
- Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable en combinación con inhibidores ACE, diuréticos y opcionalmente glucósidos cardíacos

## Posología y Administración:

Administración: Vía oral

Dosis: según prescripción médica

Dosis usual adultos:

Posología y forma de administración

Vía de administración: Vía oral

Bisoprolol fumarato debe tomarse por la mañana y puede ser tomado con alimentos. Ellos deben tragarse con líquido y no se deben masticar.

El tratamiento con Bisoprolol fumarato es generalmente un tratamiento a largo plazo.

### Insuficiencia cardíaca crónica estable

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

Se recomienda que el médico tratante tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

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

### Fase de ajuste de la dosis

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con Bisoprolol fumarato requiere una fase de ajuste de dosis.

El tratamiento con Bisoprolol fumarato se debe iniciar con un ajuste gradual de acuerdo a los siguientes pasos:

- 1,25 mg una vez al día durante 1 semana, si se tolera bien aumentar a
- 2,5 mg una vez al día durante una semana más, si se tolera bien aumentar a
- 3,75 mg una vez al día durante una semana más, si se tolera bien aumentar a
- 5 mg una vez al día durante las 4 semanas siguientes, si se tolera bien aumentar a
- 7,5 mg una vez al día durante las 4 semanas siguientes, si se tolera bien aumentar a
- 10 mg una vez al día para el tratamiento de mantenimiento.

La dosis máxima recomendada es de 10 mg una vez al día.

Estrecha monitorización de los signos vitales (frecuencia cardíaca, presión arterial) y síntomas de empeoramiento de insuficiencia cardíaca se recomienda durante la fase de ajuste. Los síntomas pueden existir ya en el primer día después de iniciar la terapia.

### Tratamiento de modificación

Si la dosis máxima recomendada no se tolera bien, la reducción gradual de la dosis puede ser considerada.

En caso de empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca, hipotensión, o bradicardia, se recomienda reconsideración de la dosificación de los medicamentos concomitantes.

También puede ser necesario reducir temporalmente la dosis de Bisoprolol fumarato o considerar la discontinuación.

La reintroducción y/o el ajuste de la dosis de Bisoprolol fumarato siempre debe tenerse en cuenta cuando el paciente se estabiliza de nuevo.

Si la discontinuación se considera, se recomienda la disminución gradual de la dosis, ya que la retirada brusca puede conducir a un deterioro agudo de la condición de los pacientes.

### Insuficiencia renal o hepática:

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

### Ancianos:

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

### Niños menores de 12 años y adolescentes:

No existe experiencia pediátrica con Bisoprolol fumarato, por lo tanto su uso no es recomendado para niños.

### La hipertensión y la angina de pecho

Adultos: La dosis habitual es de 10 mg una vez al día con una dosis máxima recomendada de 20 mg por día. En los pacientes con cardiopatía isquémica, se recomienda que la retirada del tratamiento debe ser gradual durante 1-2 semanas. En algunos pacientes 5 mg por día puede ser suficiente. En pacientes con un deterioro en etapa final de la función renal (clearance de creatinina < 20 ml/min) o insuficiencia hepática, la dosis no debe exceder los 10 mg de Bisoprolol fumarato una vez al día.

Ancianos: No es necesario ajustar la dosis normalmente, pero 5 mg por día puede ser suficiente en algunos pacientes, como para otros adultos, la dosis puede tener que reducirse en casos de disfunción renal o hepática grave.

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

## Contraindicaciones:

Bisoprolol fumarato está contraindicado en:

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

## Reacciones Adversas:

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia utilizada en adelante:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Muy raros ( $< 1/10.000$ )

Trastornos cardiacos

Muy frecuentes: bradicardia

Frecuentes: empeoramiento de la insuficiencia cardíaca

Poco frecuentes: trastornos de la conducción auriculoventricular (AV)

Exploraciones complementarias

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

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos, dolor de cabeza

Raros: síncope

Trastornos oculares

Raros: reducción del flujo lagrimal (para tener en consideración si el paciente usa lentes)

Muy raros: conjuntivitis

Trastornos auditivos y laberínticos

Raras: pérdida de audición

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o con historial de enfermedades obstructiva de las vías respiratorias

Raras: rinitis alérgica

Trastornos gastrointestinales

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

Piel y del tejido subcutáneo

Raras: reacciones de hipersensibilidad (prurito, enrojecimiento, rash)

Muy raros: los beta-bloqueadores pueden provocar o empeorar la psoriasis o inducir erupciones similares a la psoriasis, alopecia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: debilidad muscular y calambres

Trastornos vasculares

Frecuentes: sensación de frío o entumecimiento en la extremidades, hipotensión

Poco frecuentes: hipotensión ortostática

Trastornos generales

Frecuentes: astenia, fatiga

Trastornos hepatobiliares

Raras: hepatitis

Aparato reproductor y desórdenes mamarios

Raros: alteraciones en la potencia sexual

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: alteraciones del sueño, depresión

Raras: pesadillas, alucinaciones

## Precauciones y Advertencias:

Bisoprolol fumarato debe ser usado con precaución en:

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

Insuficiencia cardíaca

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

No hay experiencia terapéutica del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con Bisoprolol fumarato en pacientes con las siguientes enfermedades y condiciones:

- Diabetes Mellitus insulino dependiente(Tipo I)
- Función renal severamente dañada
- Función hepática severamente dañada
- Cardiomiopatía restrictiva
- Insuficiencia cardíaca congénita
- Enfermedad valvular orgánica hemodinámicamente importante.
- Infarto al miocardio en los últimos 3 meses

En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardíaca

La continua baja de actividad del miocardio con beta-bloqueadores puede, en algunos pacientes, causar

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

#### Brusca interrupción de la terapia

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

#### Enfermedad vascular periférica

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

#### Enfermedad broncoespástica

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

#### Anestesia y cirugía mayor

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

#### Diabetes e hipoglicemia

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

#### Tirotoxicosis

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

#### Falla de la función hepática o renal:

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

#### Reacciones alérgicas:

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

#### Feocromocitoma:

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

#### Uso en ancianos y/o pacientes debilitados

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

fumarato.

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

El uso en pacientes con enfermedades concomitantes

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

Uso pediátrico

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

## Embarazo y Lactancia:

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

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

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

## Interacciones:

Combinaciones no recomendadas:

Antagonistas del calcio del tipo verapamilo y en menor medida, del tipo diltiazem: influencia negativa sobre la contractilidad y la conducción aurículo-ventricular y la presión arterial. La administración intravenosa de verapamil en pacientes en tratamiento con beta-bloqueadores puede provocar una profunda hipotensión y bloqueo auriculoventricular.

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

Antihipertensivos de acción central como la clonidina y otros (por ejemplo, metildopa, moxonodine, rilmenidina): El uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca por una disminución del tono simpático central (reducción de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, vasodilatación).

La interrupción brusca, particularmente si es previa a una discontinuación de un beta-bloqueador, puede incrementar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Combinaciones para ser utilizado con precaución:

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

Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina como felodipino y amlodipino: El uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión y no se puede descartar un aumento en el riesgo de un mayor deterioro de la función de la bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Medicamentos antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona): Efectos sobre el tiempo de conducción auricular puede ser potenciado.

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

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

Insulina y antidiabéticos orales: Intensificación del efecto hipoglicemiante. El bloqueo de los beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de hipoglicemia.

Agentes anestésicos: Atenuación de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión

Glucósidos digitálicos: Reducción de la frecuencia cardiaca, aumento del tiempo de conducción aurículo-ventricular.

Medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas: Disminución del efecto hipotensor.

Derivados de la ergotamina: Exacerbación de trastornos circulatorios periféricos.

Medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs): Los AINEs pueden reducir el efecto hipotensor de Bisoprolol fumarato.

Agentes beta-simpaticomiméticos (por ejemplo, isoprenalina, dobutamina): Combinados con Bisoprolol fumarato, pueden reducir el efecto de ambos agentes.

Simpaticomiméticos que activan tanto beta como alfa-adrenérgicos (por ejemplo, noradrenalina, adrenalina): En combinación con Bisoprolol fumarato puede enmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por alfa-adrenérgicos de esos agentes causando aumento de la presión arterial y exacerbar claudicación intermitente (dolor muscular). Estas interacciones son consideradas como más probables con beta-bloqueantes no selectivos. Las dosis más altas de efedrina puede ser necesaria para el tratamiento de reacciones alérgicas.

El uso concomitante con agentes antihipertensivos, así como con otros fármacos con potencial de disminuir la presión arterial (por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Rifampicina: Puede producir ligera reducción de la vida media de Bisoprolol fumarato debido a la inducción de enzimas metabolizadoras hepáticas. Normalmente no es necesario ajustar la dosis.

Moxisylyate: Puede causar hipotensión postural severa.

Combinaciones para ser consideradas:

Mefloquina: aumento del riesgo de bradicardia

Inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto los inhibidores de la MAO-B): Mayor efecto hipotensor de los beta-bloqueadores, pero también corren el riesgo de una crisis hipertensiva.

## Sobredosificación:

Los signos más comunes con sobredosis de beta-bloqueadores son bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva, broncoespasmo e hipoglicemia. Hasta la fecha, unos pocos casos de sobredosis (máximo 2000 mg) con Bisoprolol fumarato han sido reportados. Bradicardia y/o hipotensión fueron observados. Se dieron en algunos casos agentes simpaticomiméticos, y todos los pacientes se recuperaron.

En general, si se produce una sobredosis, el tratamiento con Bisoprolol fumarato debe interrumpirse y el tratamiento sintomático y de soporte deben ser proporcionados.

Datos limitados sugieren que Bisoprolol fumarato no es dializable. Basado en las acciones farmacológicas esperadas y recomendaciones para otros beta-bloqueadores, las siguientes medidas generales se deben considerar cuando esté clínicamente justificado:

#### Bradycardia

Administrar atropina intravenosa. Si la respuesta es inadecuada, isoproterenol o cualquier otro agente con propiedades cronotrópicas positivo pueden ser administrados con cautela. En algunas circunstancias, implantación de marcapasos transvenoso puede ser necesario.

#### Hipotensión

Líquidos intravenosos y vasopresores debe ser administrados. Glucagón por vía intravenosa puede ser útil.

#### Bloqueo cardíaco (segundo o tercer grado)

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados y tratados con infusión de isoproterenol o inserción de marcapasos transvenoso, según corresponda.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva

Iniciar la terapia convencional (digitalis, diuréticos, agentes inotrópicos, vasodilatadores).

#### Broncoespasmo

Administrar tratamiento broncodilatador como isoproterenol y/o aminofilina.

#### Hipoglicemia

Administrar glucosa intravenosa.

## Almacenaje:

Almacenar a no más de 30°C

# EUROCOR D

Antihipertensivo / Diurético



## Bibliografía:

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)

## Descripción:

Eurocor D contiene Bisoprolol e Hidroclorotiazida, un antihipertensivo bloqueador beta 1 adrenérgico selectivo más un diurético.

## Composición:

Cada comprimido recubierto de EUROCOR®-D 2,5/6,25 contiene:

Bisoprolol Fumarato 2,5 mg

Hidroclorotiazida 6,25 mg

Excipientes: 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 hidrofiliía. 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 oxígeno 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 ( $\geq 50.000$  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-glucoproteínas. 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  $226 \pm 11$  l ( $\bar{x} \pm$  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  $C_{max}$  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  $71 \pm 15\%$ .

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 cardíaca y/o renal. Lo mismo se aplica en ancianos, que también muestran un incremento en la  $C_{max}$ .

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  $t_{1/2}$  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  $t_{1/2}$ . 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 ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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 cardíacos y vasculares:

Poco frecuentes bradicardia, trastornos en la conducción AV, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca

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 náuseas, 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 hepáticas (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 enmascarse.

\* 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 las 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 excluir 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 cardiosselectivos beta-1 pueden tener menos efecto sobre la función pulmonar que los bloqueadores beta no selectivos, como ocurre con todos los beta-bloqueantes, éstos deben 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 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 fotosensibilidad 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 cardíaca y el gasto cardíaco 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 cardíaca.

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 antiarrítmicos de clase III (ej.: amiodarona): puede potenciarse el efecto en el tiempo de conducción atrioventricular.

Ciertos agentes antiarrítmicos 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 cardíaca. Si se produce hipopotasemia y/o hipomagnesemia durante el tratamiento con Bisoprolol/Hidroclorotiazida, el miocardio puede ser más sensible a glucósidos cardíacos 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 monoaminoxidasa (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 cardíaca 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 placentar, 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/hidroclorotiazida 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 cardiotoxico 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 esterooidal 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 esteroideos, 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.

# LATOF

Antiglaucosomatoso



## Bibliografía:

1. Drugdex evaluations monographs, Micromedex, Latanoprost.
2. Monografía producto original, latanoprost, publicado por la FDA con fecha: 20 de diciembre del 2002

## Descripción:

Latof contiene latanoprost, un análogo de la Prostaglandina F2 alfa, indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto.

## Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:  
Latanoprost 0,005 g  
Excipientes c.s.p.

## Presentaciones:

Frasco gotario de 2,5 ml

## Propiedades Farmacológicas:

Latanoprost es un análogo de la Prostaglandina F2 alfa indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto. Es un agonista del receptor prostanoide de la Prostaglandina F2 alfa (PG F2 alfa), que se considera reductor de la presión intraocular al aumentar el drenaje del humor acuoso. Puede originar un cambio gradual del color del ojo incrementando la cantidad de pigmento pardo en el iris. Este efecto se produce por el aumento de la melanina en los melanocitos del estroma del iris y es más evidente en los ojos de color mixto.

PG F2 alfa y su éster simple (PG F2 alfa - isopropil éster), son capaces de inducir efectos hipotensores oculares después de una aplicación tópica y han sido evaluados en pacientes con hipertensión intraocular y glaucoma. Las prostaglandinas fenilsustituidas fueron desarrolladas como prodrogas con la finalidad de mejorar su tolerancia.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Latanoprost disminuye la presión intraocular debido, principalmente, a un aumento del flujo de salida de humor acuoso a nivel uveoescleral. Latanoprost no altera la producción del humor acuoso. Este mecanismo parece aplicarse a otros ésteres PG F2 alfa y es diferente al mecanismo de otros agentes antiglaucosomatosos, lo que posibilita el uso efectivo de Latanoprost en algunas combinaciones.

Estudios realizados en pacientes tratados durante 6 meses una vez al día con Latanoprost experimentaron una reducción de la presión intraocular de 6 a 8 mmHg. Latanoprost una vez al día ha sido por lo menos tan efectivo

como timolol dos veces al día en reducir la presión intraocular. Se ha observado efectos aditivos sobre la presión intraocular con el uso combinado de timolol y Latanoprost en pacientes con glaucoma no controlado.

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción:

Latanoprost se absorbe a través de la córnea, donde el profármaco en forma de éster isopropílico se hidroliza a la forma de ácido, para llegar a ser biológicamente activo. Latanoprost es altamente lipofílico y se hidroliza a ácidos libres que difunden desde la córnea hacia el humor acuoso. Los estudios en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente dos horas después de la administración tópica, observándose una respuesta inicial para el tratamiento del glaucoma en 3 a 4 horas.

Se ha descrito una reducción significativa de la presión intraocular desde las 6 hasta las 24 horas después de la dosis inicial de Latanoprost solución oftálmica, en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma. La respuesta máxima se manifiesta entre las 8 y 12 horas.

Reducciones significativas en la presión intraocular se han observado 20 a 23 horas después de la administración una vez al día de Latanoprost solución oftálmica. La razón de la larga duración del efecto de Latanoprost no está clara, pero puede estar relacionada con su efecto sobre la salida del flujo uveoescleral. Se ha sugerido que la eficacia comparable de Latanoprost aplicado una vez al día versus dos veces al día, podría estar relacionada con el desarrollo de algún grado de tolerancia a nivel de receptor.

### Distribución:

El volumen de distribución en humanos es de  $0,16 \pm 0,02$  L/Kg. El ácido biológicamente activo de latanoprost puede ser medido en el humor acuoso durante las primeras 4 horas, y en el plasma sólo durante la primera hora después de la administración local.

Los ácidos libres de Latanoprost sirven como sustratos para los sistemas de transporte de prostaglandinas, lo que impide su acumulación en la retina o cerebro.

### Metabolismo:

Latanoprost es hidrolizado por las esterasas en la córnea al ácido biológicamente activo. El ácido activo de latanoprost alcanza la circulación sistémica y es principalmente metabolizado por el hígado hasta el 1,2-dinor y 1,2,3,4- tetranor metabolitos a través de  $\omega$ -oxidación de ácidos grasos.

### Excreción:

La eliminación del ácido de latanoprost a partir de plasma humano es rápida ( $t_{1/2} = 17$  min) después de la administración tanto por vía intravenosa como por aplicación tópica. El clearance total es de aproximadamente 7 mL/min /Kg.

Después de la  $\omega$ -oxidación hepática, los metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. Aproximadamente 88% y 98% de la dosis administrada se recupera en la orina tras la administración tópica y por vía intravenosa, respectivamente.

## Indicaciones:

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular en pacientes que presentan intolerancia a otros fármacos que disminuyen la presión intraocular.

## Posología y Administración:

Dosis : Según prescripción médica

Vía : Ocular

Forma farmacéutica : Solución Oftálmica

Dosis usual en adultos:

Administrar 1 gota de solución oftálmica al día en cada ojo afectado, de preferencia durante las primeras horas de la noche.

En caso de usarse más de un medicamento oftálmico tópico, éstos deberán aplicarse con un lapso de por lo

menos 5 minutos entre ellos.

## Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a los derivados de las prostaglandinas. No administrar a pacientes con hipersensibilidad al cloruro de benzalconio o a cualquier otro ingrediente de la fórmula.

## Carcinogenesis:

Latanoprost no fue mutagénico en bacterias, en el linfoma de ratón o en ensayos de micronúcleos de ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas in vitro con linfocitos humanos.

Latanoprost no fue carcinogénico en ratones o ratas cuando se administró por sonda oral a dosis de hasta 170 mg/Kg/día (aproximadamente 2.800 veces la dosis recomendada máxima en humanos) durante un máximo de 20 - 24 meses.

No se ha encontrado ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios con animales, tras la administración de latanoprost.

## Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas oculares reportadas con una incidencia entre un 5 y un 15% fueron: visión borrosa, ardor, hiperemia conjuntival, sensación de cuerpo extraño, prurito, aumento de la pigmentación del iris y queratitis punctata.

Otros eventos adversos reportados con una incidencia entre el 1% y el 4% son: ojo seco, dolor ocular, lagrimeo excesivo, formación de costras palpebrales, malestar, dolor o edema palpebral, eritema, y fotofobia.

Las reacciones adversas, que se presentan en menos del 1% de los pacientes son: conjuntivitis y diplopía.

Reacciones adversas consideradas muy raras son: embolia arterial de la retina, desprendimiento de retina y hemorragia vítrea en retinopatía diabética.

A nivel sistémico, las reacciones adversas reportadas más comúnmente son: infección del tracto respiratorio superior/resfriado o gripe, (4%). Dolor en el pecho/angina de pecho/ dolor de espalda y reacción alérgica en la piel (1 a 2%).

También se ha reportado asma y exacerbación del asma, disnea, edema corneal y erosiones, queratitis por herpes, necrólisis epidérmica tóxica.

## Precauciones y Advertencias:

Se ha informado de casos en los que latanoprost solución oftálmica ha causado pigmentación de tejidos. Los cambios reportados con mayor frecuencia han sido el incremento en la pigmentación del iris, tejidos periorbitarios (párpados) y pestañas. Se espera que la pigmentación aumente en relación al tiempo de administración de latanoprost.

Después de la interrupción del tratamiento con latanoprost, la pigmentación del iris probablemente no revierta, en tanto la pigmentación del tejido periorbitario y los cambios en las pestañas suelen ser reversibles. Los pacientes que reciben tratamiento con latanoprost deben ser informados de la posibilidad del aumento de la pigmentación. Los efectos del aumento de la pigmentación más allá de 5 años no se conocen.

Latanoprost puede alterar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado aumentando la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas o pelos. Estos cambios son generalmente reversibles al suspender el

tratamiento.

Latanoprost se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de inflamación intraocular (iritis/uveítis) y no debe utilizarse en pacientes con inflamación intraocular activa. Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular quístico durante el tratamiento con latanoprost. Estos informes han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con desgarró en la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular. Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes que no tienen una cápsula posterior intacta o que poseen factores de riesgo de edema macular.

No hay experiencia en el uso de latanoprost en glaucoma inflamatorio, neovascular, de ángulo estrecho o congénito y la experiencia es limitada en el glaucoma de ángulo abierto con pseudofaquia y en el glaucoma pigmentario.

La combinación de dos o más prostaglandinas o análogos de prostaglandinas, incluido latanoprost, no es recomendable. Se ha visto que la administración de estos productos más de una vez al día podría disminuir la presión intraocular o causar una paradójica elevación de la PIO.

Administrar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, o con glaucoma neovascular.

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

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

Los lentes de contacto se deben retirar antes de la administración de latanoprost y pueden volver a colocarse 15 minutos después de la administración.

Los pacientes también deben ser advertidos de que si desarrollan una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, o bien van a someterse a una cirugía ocular, inmediatamente deben buscar el consejo de su médico sobre la continuidad del tratamiento.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos u otros) con dosis muy superiores a las máximas recomendadas en humanos; sin embargo no hay estudios controlados en mujeres. Por esa razón, latanoprost puede ser administrado en mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia: Se desconoce si este fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando latanoprost necesita ser administrado a una mujer que 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



## Bibliografía:

1. Drugdex evaluations monographs, Micromedex, Latanoprost / timolol.
2. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2009, Selected Revisions January 2009. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814; TIMOLOL OPHTHALMIC.
3. Monografía producto original, timolol de uso oftálmico, publicado por la FDA con fecha: 24 de junio del 2006.
4. Monografía producto original, latanoprost, publicado por la FDA con fecha: 20 de diciembre del 2002.

## Descripción:

LATOF-T es una asociación de timolol y latanoprost para el tratamiento del glaucoma. Timolol es un beta-bloqueador adrenérgico no selectivo. Por otra parte Latanoprost es un análogo de la Prostaglandina F2 alfa.

## Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:  
Latanoprost: 0,005 g  
Timolol (Como maleato): 0,5 g  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Frasco gotario de 2,5 ml

## Propiedades Farmacológicas:

Timolol y latanoprost están disponibles en una asociación oftálmica para el tratamiento del glaucoma. Timolol es un beta-bloqueador adrenérgico no selectivo sin propiedades de estabilizador de membrana, y sin actividad simpaticomimética intrínseca. Por otra parte Latanoprost es un análogo de la Prostaglandina F2 alfa indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto. Es un agonista del receptor prostanoide de la Prostaglandina F2 alfa (PG F2 alfa), que se considera reductor de la presión intraocular al aumentar el drenaje del humor acuoso. Puede originar un cambio gradual del color del ojo incrementando la cantidad de pigmento pardo en el iris. Este efecto se produce por el aumento de la melanina en los melanocitos del estroma del iris y es más evidente en los ojos de color mixto.

Los diferentes mecanismos de acción de estos agentes proporcionan la justificación de su uso combinado en el tratamiento del glaucoma e hipertensión ocular. Al parecer, timolol reduce la presión intraocular mediante la inhibición de la producción de humor acuoso, junto con un ligero aumento en el drenaje de humor acuoso, sin afectar la capacidad de adaptación o el tamaño de la pupila. Por otra parte, latanoprost produce la reducción de

la presión intraocular aumentando el drenaje uveoescleral.

Dado que ambos agentes, timolol y latanoprost, administrados por vía oftálmica, poseen eficacia demostrada en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y en la hipertensión ocular; estudios comparativos en pacientes, con estas patologías, han indicado que latanoprost es al menos tan eficaz como el timolol en el control del glaucoma y de la hipertensión ocular. El uso combinado de estos agentes ha producido efectos aditivo-reductores sobre la presión intraocular.

Prostaglandina (PG) F2 alfa y su éster simple (PG F2 alfa - isopropil éster), son capaces de inducir efectos hipotensores oculares después de una aplicación tópica y han sido evaluados en pacientes con hipertensión intraocular y glaucoma.

Las prostaglandinas fenilsustituidas fueron desarrolladas como prodrogas con la finalidad de mejorar su tolerancia.

Por otra parte, timolol es capaz de reducir la presión intraocular elevada (PIO) tanto en pacientes con glaucoma como en pacientes normotensos ocularmente. Timolol ha demostrado ser aproximadamente ocho veces más potente que el clorhidrato de propranolol cuando se administra de manera sistémica, así como ha demostrado poseer un gran margen de seguridad cuando se administra por diferentes vías.

Timolol disminuye la PIO en voluntarios sanos sin afectar el tamaño, la capacidad adaptación de la pupila, la agudeza visual y la presión sanguínea. De los alfa bloqueadores que han sido estudiados, timolol parece ser el que posee mayores efectos hipotensores oculares.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Latanoprost disminuye la presión intraocular debido, principalmente, a un aumento del flujo de salida de humor acuoso a nivel uveoescleral. Latanoprost no altera la producción del humor acuoso. Este mecanismo parece aplicarse a otros ésteres PG F2 y es diferente al mecanismo de otros agentes antiglaucomatosos, lo que posibilita el uso efectivo de latanoprost en algunas combinaciones.

Timolol es un bloqueador beta adrenérgico que compete con las catecolaminas para ocupar los sitios de unión del receptor beta simpático. Bloquea receptores beta1 y beta2, por lo tanto, no es cardiosselectivo; timolol no posee actividad simpaticomimética intrínseca ni efecto anestésico local o estabilizante de membranas. El mecanismo exacto por el cual los  $\beta$ -bloqueadores, como timolol, reducen la PIO no está claramente establecido. Estudios de fluorofotometría sugieren que la reducción en la producción de humor acuoso es el efecto predominante. Timolol parece causar poco efecto sobre la salida del humor acuoso.

## FARMACOCINÉTICA

### Latanoprost

#### Absorción:

Latanoprost se absorbe a través de la córnea, donde el profármaco en forma de éster isopropílico se hidroliza a la forma de ácido para llegar a ser biológicamente activo. Latanoprost es altamente lipofílico y se hidroliza a ácidos libres que difunden desde la córnea hacia el humor acuoso. Los estudios en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente dos horas después de la administración tópica, observándose una respuesta inicial para el tratamiento del glaucoma en 3 a 4 horas.

Se ha descrito una reducción significativa en la presión intraocular desde las 6 hasta las 24 horas después de la dosis inicial de Latanoprost solución oftálmica en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma. La respuesta máxima se manifiesta entre las 8 y 12 horas.

Reducciones significativas en la presión intraocular, se han observado 20 a 23 horas después de la administración una vez al día de Latanoprost solución oftálmica. La razón de la larga duración del efecto de latanoprost no está clara, pero puede estar relacionada con su efecto sobre la salida del flujo uveoescleral. Se ha sugerido que la eficacia comparable de latanoprost una vez al día versus dos veces al día puede estar basada en el desarrollo de algún grado de tolerancia a nivel de receptor.

### Distribución

El volumen de distribución en humanos es de  $0,16 \pm 0,02$  L/Kg. El ácido biológicamente activo de latanoprost puede ser medido en el humor acuoso durante las primeras 4 horas, y en el plasma sólo durante la primera hora después de la administración local. Los ácidos libres de Latanoprost sirven como sustratos para los sistemas de transporte de prostaglandinas, lo que impide su acumulación en la retina o cerebro.

### Metabolismo

Latanoprost es hidrolizado por las esterasas en la córnea, convirtiéndolo en un ácido biológicamente activo. El ácido activo de latanoprost alcanza la circulación sistémica y es principalmente metabolizado por el hígado hasta el 1,2-dinor y 1,2,3,4- tetranor metabolitos a través de  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos.

### Excreción

La eliminación del ácido de latanoprost a partir de plasma humano es rápida ( $t_{1/2} = 17$  min) después de la administración tanto por vía intravenosa como por aplicación tópica. El clearance total es de aproximadamente 7 mL/min /Kg.

Después de la  $\beta$ -oxidación hepática, los metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. Aproximadamente 88% y 98% de la dosis administrada se recupera en la orina tras la administración tópica y por vía intravenosa, respectivamente.

### Timolol

#### Absorción

El grado de absorción sistémica de timolol tras la aplicación oftálmica no ha sido completamente establecido; sin embargo, la absorción puede efectivamente ocurrir, lo que se corrobora debido a los efectos adversos sistémicos descritos después de la administración oftálmica de la droga. Tras la administración tópica de solución de timolol 0,5% dos veces al día, las concentraciones plasmáticas máximas se encontraron entre los 0,46 y 0,35 ng/mL. En las personas que reciben timolol 0,5% una vez al día, las concentraciones máximas promedio son de 0,28 ng/mL. Tras la aplicación tópica en el ojo de una solución de timolol 0,5% la reducción de la PIO generalmente ocurre dentro de 15-30 minutos, alcanza el efecto máximo en 1 a 5 horas y persiste por alrededor de 24 horas.

## Indicaciones:

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.

## Posología y Administración:

Dosis : Según prescripción médica.

Vía : Ocular

Forma farmacéutica : Solución Oftálmica

Dosis usual en adultos:

Administrar 1 gota de solución oftálmica al día en cada ojo afectado, de preferencia durante las primeras horas de la noche.

En caso de usarse más de un medicamento oftálmico tópico, éstos deberán aplicarse con un lapso de por lo menos 5 minutos entre ellos.

## Contraindicaciones:

No administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida a latanoprost, timolol o a los derivados de las prostaglandinas o a algún otro beta-bloqueador. No administrar a pacientes con hipersensibilidad al cloruro de benzalconio o a cualquier otro ingrediente de la fórmula.

No administrar a pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no administrar a pacientes con manifiesta insuficiencia cardíaca, bradicardia sinusal grave, shock cardiogénico, o bloqueo AV de segundo o tercer grado: la administración de timolol podría producir una exacerbación de cualquiera de estas patologías.

## Carcinogenesis:

Latanoprost no fue mutagénico en bacterias, en el linfoma de ratón o en ensayos de micronúcleos de ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas in vitro con linfocitos humanos.

Latanoprost no fue carcinogénico en ratones o ratas cuando se administró por sonda oral a dosis de hasta 170 mg/Kg/día (aproximadamente 2.800 veces la dosis recomendada máxima en humanos) durante un máximo de 20 - 24 meses.

No se ha encontrado ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios con animales, tras la administración de latanoprost.

## Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más comúnmente reportados tras la administración de la asociación oftálmica de latanoprost/timolol fueron: ardor (11% de los pacientes) y hiperemia conjuntival (9%). Mientras que el prurito local, la sensación de ojo seco y el excesivo lagrimeo sólo se observaron ocasionalmente. No hubo cambios significativos en la córnea, la cámara anterior, el iris, el cristalino, o en el segmento posterior durante el tratamiento.

En un estudio que incluyó pacientes con glaucoma, tratados con la combinación latanoprost/timolol en un régimen de una vez al día (latanoprost 0.005%/timolol al 0,5%) no se informaron efectos adversos sistémicos significativos.

Se ha informado pigmentación del iris en un 16 – 20% de todos los pacientes tratados con latanoprost. Esta pigmentación es más común en pacientes con color de ojos mixtos azul/pardo, verde/pardo o amarillo/pardo. Además se ha observado oscurecimiento, enrojecimiento y alargamiento de las pestañas en un 37,4% de los pacientes tratados con latanoprost.

Se ha informado la sensación de cuerpo extraño y visión borrosa durante la administración, irritación local (que no impide que se siga aplicando), blefaritis, conjuntivitis, trastornos corneales, dolor ocular.

Se ha reportado bradicardia. En personas asmáticas puede producir broncoespasmo.

Otras manifestaciones reportadas son: cefalea, rash, dolor de espalda, de las articulaciones y musculares, erosiones dérmicas, uveítis. Para Latanoprost se ha reportado casos de oscurecimiento de la piel palpebral.

## Precauciones y Advertencias:

Como ocurre con muchos medicamentos oftálmicos tras la aplicación tópica, este medicamento se absorbe a nivel sistémico. Las mismas reacciones adversas encontradas con la administración sistémica de beta-bloqueadores pueden ocurrir con la administración oftálmica, incluyendo reacciones respiratorias y cardíacas graves e incluso el fallecimiento debido a broncoespasmo en pacientes con asma o con insuficiencia cardíaca.

Se ha informado de casos en los que latanoprost solución oftálmica estéril ha causado pigmentación de tejidos. Los cambios reportados con mayor frecuencia han sido el incremento en la pigmentación del iris, tejidos periorbitarios (párpados) y pestañas. Se espera que la pigmentación aumente en relación al tiempo de administración de latanoprost.

Después de la interrupción del tratamiento con latanoprost, la pigmentación del iris probablemente no revierta, en tanto la pigmentación del tejido periorbitario y los cambios en las pestañas suelen ser reversibles. Los pacientes que reciben tratamiento con latanoprost deben ser informados de la posibilidad del aumento de la pigmentación. Los efectos del aumento de la pigmentación más allá de 5 años no se conocen.

Latanoprost puede alterar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado aumentando la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas o pelos. Estos cambios son generalmente reversibles al suspender el tratamiento.

Latanoprost se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de inflamación intraocular (iritis/uveítis) y no debe utilizarse en pacientes con inflamación intraocular activa. Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular quístico durante el tratamiento con latanoprost. Estos informes han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con desgarramiento en la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular. Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes que no tienen una cápsula posterior intacta o que poseen factores de riesgo de edema macular.

La combinación de dos o más prostaglandinas o análogos de prostaglandinas, incluido latanoprost, no es recomendable. Se ha visto que la administración de estos productos más de una vez al día podría disminuir la presión intraocular o causar una paradójica elevación de la PIO. Tampoco se recomienda la administración de 2 betabloqueadores locales.

Administrar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, o con glaucoma neovascular.

No hay evidencia en el uso de Latanoprost en glaucoma inflamatorio, neovascular, de ángulo estrecho congénito, y la experiencia es limitada en el glaucoma de ángulo abierto con seudofaquia y en el glaucoma pigmentario.

Debido a los potenciales efectos de los medicamentos bloqueadores beta-adrenérgicos sobre la presión arterial y el pulso, estos agentes deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si surgen signos o síntomas que sugieran una reducción del flujo sanguíneo cerebral tras el inicio de la terapia con timolol, se debe considerar una terapia alternativa.

Desprendimiento de la coroides después de procedimientos de filtración, ha sido reportado con la administración de reductores de la producción de humor acuoso (por ejemplo, timolol).

Pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas severas a una variedad de alérgenos pueden ser más proclives a repetir reacciones alérgicas a estos alérgenos, cuando se encuentran en tratamiento con beta-bloqueadores.

Se ha informado que los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden potenciar la debilidad muscular consistente en ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada). Timolol rara vez ha reportado aumentar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.

Las lentes de contacto deben retirarse antes de la administración de este medicamento y pueden volver a colocarse 15 minutos después.

Tapar inmediatamente el colirio después de su uso y evitar el contacto directo de la punta del gotario con las estructuras del ojo. Se ha notificado la existencia de casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de múltiples productos oftálmicos. Los gotarios de estos productos habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Manténgase alejado del alcance de los niños

Los pacientes también deben ser advertidos de que si desarrollan una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, o bien van a someterse a una cirugía ocular, inmediatamente deben buscar el consejo de su médico sobre la continuidad del tratamiento.

Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

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

Uso geriátrico: Los ancianos son más sensibles a los efectos adversos de los medicamentos, por lo que este tipo de pacientes debe ser observado con atención.

## Embarazo y Lactancia:

**EMBARAZO:** No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se ha establecido la seguridad del uso de esta asociación durante el embarazo. Se han descrito efectos farmacológicos potencialmente peligrosos respecto del curso del embarazo, tanto para el feto como para el recién nacido, por lo que no se aconseja su uso durante el embarazo.

**LACTANCIA:** Timolol se excreta en la leche materna. Latanoprost y sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna. En consecuencia esta asociación no debe administrarse durante la lactancia o bien ésta debe interrumpirse.

## Interacciones:

La administración concomitante de pilocarpina junto con latanoprost reduce la efectividad terapéutica de este último. Estudios in vitro han demostrado que el uso combinado de latanoprost con gotas para los ojos que contienen timerosal provoca la precipitación de latanoprost en el ojo.

Existe la posibilidad de un efecto aditivo en el bloqueo  $\alpha$ -adrenérgico sobre la PIO y/o en el efecto sistémico, en pacientes que están recibiendo un bloqueador  $\alpha$ -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  $\alpha$ -adrenérgicos y bloqueadores de los canales de calcio o de glucósidos cardíacos puede tener un efecto aditivo sobre la prolongación de la conducción AV. Por ello se debe tener precaución si timolol y algún bloqueador de los canales de calcio se utilizan de forma concomitante en pacientes con trastornos en la conducción AV, insuficiencia ventricular izquierda y/o hipotensión. Verapamilo debe administrarse con precaución en pacientes tratados con timolol por vía oftálmica. Cuando se requiere terapia con bloqueadores de los canales de calcio se recomienda un agente con efectos mínimos en el nodo sinoauricular y la conducción cardíaca (por ejemplo, nifedipino).

Se ha reportado bradicardia sinusal cuando quinidina y timolol se utilizan de forma concomitante, ya sea administrado por vía oral u oftálmica. Esta interacción ha sido atribuida a la inhibición del metabolismo de timolol (a través del citocromo P-450 isoenzima 2D6) por quinidina.

## Sobredosificación:

A nivel local, la sobredosis puede producir irritación, hiperemia y rash. Además existen notificaciones de casos de sobredosis inadvertidas con timolol solución oftálmica, resultando en efectos sistémicos similares a los observados con la sobredosificación por vía sistémica: mareos, cefalea, dolor muscular, dificultad respiratoria, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco.

### Tratamiento

Se debe acudir inmediatamente a un centro asistencial para controlar la sintomatología presente y aplicar las medidas de soporte adecuadas.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

No recomiende este medicamento a otra persona

# MOXOF

Antibiótico oftálmico



## Bibliografía:

Ficha técnica de producto moxifloxacino solución oftálmica 5 mg/ml publicado por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Revisión: 04/10/23

## Descripción:

MOXOF contiene moxifloxacino, un antibacteriano oftálmico

## Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:  
Moxifloxacino (como clorhidrato) 0,5 g  
Excipientes: c.s.

## Presentaciones:

Frasco gotario sellado con 5 mL de solución oftálmica estéril

## Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; antiinfecciosos, otros antiinfecciosos, código ATC: S01AE07

Mecanismo de acción:

Moxifloxacino, una fluoroquinolona de cuarta generación, inhibe la ADN girasa y la topoisomerasa IV necesarias para la replicación, reparación y recombinación del ADN bacteriano.

Resistencia:

La resistencia a fluoroquinolonas, inclusive moxifloxacino, generalmente tiene lugar por mutaciones cromosómicas en genes que codifican la ADN girasa y la topoisomerasa IV. En bacterias Gram negativas, la resistencia a moxifloxacino puede deberse a mutaciones en sistemas génicos mar (resistencia múltiple a los antibióticos) y qnr (resistencia a quinolonas). La resistencia está también relacionada con la expresión de proteínas de eflujo de bacterias y la inactivación de enzimas. No se espera resistencia cruzada con betalactámicos, macrólidos y aminoglucósidos, debido a las diferencias en su mecanismo de acción.

Puntos de corte de la Prueba de Sensibilidad:

Para moxifloxacino administrado como un fármaco tópico, no hay datos farmacológicos que lo correlacionen con el resultado clínico. Por esta razón, el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) propone que se utilicen los siguientes puntos de corte epidemiológicos (ECOFF mg/ml) derivados de las curvas de distribución CMI, para indicar la sensibilidad de moxifloxacino tópico:

<i>Corynebacterium</i>	ND
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25 mg/l
<i>Staphylococcus, coag-neg.</i>	0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5 mg/l
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5 mg/l
<i>Streptococcus, viridans group</i>	0,5 mg/l
<i>Enterobacter spp.</i>	0,25 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,125 mg/l
<i>Klebsiella spp.</i>	0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/l
<i>Morganella morganii</i>	0,25 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,032 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 mg/l
<i>Serratia marcescens</i>	1 mg/l

En determinadas especies, la prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por lo que es importante disponer de información local de resistencias, en especial en el caso de tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que se cuestione la utilidad de moxifloxacino en algunos tipos de infecciones, debe buscarse asesoramiento de expertos.

#### ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES

##### **Microorganismos Gram positivos aerobios:**

*Corynebacterium spp.* incluyendo  
*Corynebacterium diphtheriae*  
*Staphylococcus aureus* (sensible a meticilina)  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*  
*Streptococcus grupo viridans*

##### **Microorganismos Gram negativos aerobios:**

*Enterobacter cloacae*  
*Haemophilus influenzae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Serratia marcescens*

##### **Microorganismos anaerobios:**

*Propionibacterium acnes*

##### **Otros microorganismos:**

*Chlamydia trachomatis*

#### ESPECIES EN LAS CUALES LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA

##### **Microorganismos Gram positivos aerobios:**

*Staphylococcus aureus* (resistente a meticilina)  
*Staphylococcus especies coagulasa-negativa* (resistente a meticilina)

##### **Microorganismos Gram negativos aerobios:**

*Neisseria gonorrhoeae*

##### **Otros microorganismos:**

Ninguno

#### ORGANISMOS INTRÍNECAMENTE RESISTENTES

##### **Microorganismos Gram negativos aerobios:**

*Pseudomonas aeruginosa*

##### **Otros microorganismos:**

## ORGANISMOS INTRÍNSECAMENTE RESISTENTES

Ninguno

Propiedades farmacocinéticas:

Tras la administración oftálmica de moxifloxacino solución oftálmica se absorbió moxifloxacino a la circulación sistémica. Las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino se determinaron en 21 sujetos, hombres y mujeres, que recibieron dosis oftálmica bilateral de este medicamento 3 veces al día durante 4 días. Las determinaciones promedio en estado estacionario de C<sub>max</sub> y AUC fueron 2,7 ng/ml y 41,9 ng·h/ml, respectivamente. Estos valores de exposición son aproximadamente 1.600 y 1.200 veces inferiores a las determinaciones medias C<sub>max</sub> y AUC notificadas después de dosis orales terapéuticas de 400 mg de moxifloxacino. Se estimó que la semivida plasmática de moxifloxacino es de 13 horas.

Datos preclínicos sobre seguridad:

En estudios no clínicos sólo se observaron efectos a exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima humana después de la administración oftálmica, lo que supone poca importancia para su uso en clínica. Al igual que con otras quinolonas, moxifloxacino fue también genotóxica in vitro en células bacterianas y de mamíferos. Ya que estos efectos pueden ser debidos a la interacción con la girasa bacteriana y a concentraciones considerablemente más elevadas a la interacción con la topoisomerasa II en células de mamíferos, puede asumirse que existe un umbral de concentración para genotoxicidad. En los test in vivo, no se encontró evidencia de genotoxicidad, a pesar de emplear dosis altas de moxifloxacino. Por lo tanto, las dosis terapéuticas para humanos proporcionan un adecuado margen de seguridad. En un modelo de iniciación/provocación en ratas, no se observaron indicios de efecto carcinogénico. A diferencia de otras quinolonas, moxifloxacino no mostró propiedades fototóxicas ni fotogenotóxicas en exhaustivos estudios in vitro e in vivo.

## Indicaciones:

MOXOF solución oftálmica esta indica para el tratamiento de conjuntivitis bacteriana causada por cepas de microorganismos susceptibles.

## Posología y Administración:

Posología:

La dosis es instilar 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 3 veces al día por 7 días. Si no se observa mejoría a los 5 días de iniciada la terapia, debe reconsiderarse el diagnóstico y/o tratamiento. La duración del tratamiento depende de la gravedad de la afección y del curso clínico y bacteriológico de la infección.

Forma de administración:

Vía de administración: Oftálmica

No inyectar. No se debe inyectar subconjuntivalmente MOXOF solución oftálmica 0,5% ni introducirlo directamente en la cámara anterior del ojo.

Para evitar una posible contaminación de la punta del gotario y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco.

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

## Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otras quinolonas o a algunos de los excipientes incluidos en la composición del medicamento.

## Reacciones Adversas:

Tabla resumen de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  hasta  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  hasta  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  hasta  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Disminución de hemoglobina
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco Frecuentes	Cefalea
	Raras	Parestesia
	Frecuencia no conocida	Mareo
Trastornos oculares	Frecuente	Dolor ocular, irritación ocular
	Poco frecuentes	Queratitis puntiforme, ojo seco, hemorragia conjuntival, hiperemia ocular, prurito en el ojo, edema palpebral, molestia ocular
	Raras	Defectos del epitelio corneal, trastorno corneal, conjuntivitis, blefaritis, edema conjuntival, visión borrosa, agudeza visual disminuida, astenopia, eritema del párpado.
	Frecuencia no conocida	Endoftalmitis, queratitis ulcerosa, erosión corneal, abrasión corneal, presión intraocular elevada, opacidad corneal, infiltrados corneal, depósitos corneales, alergia ocular, queratitis, edema corneal, fotofobia, edema palpebral, lagrimeo aumentado, secreción ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos.
Trastornos cardíacos	Frecuencia no conocida	Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Molestia nasal, dolor faringolaríngeo, sensación de cuerpo extraño (garganta)
	Frecuencia no conocida	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Disgeusia
	Raras	Vómitos
Trastornos hepato biliares	Frecuencia no conocida	Náuseas
	Raras	Alanina aminotransferasa elevada, gamma-glutamilttransferasa elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Eritema, erupción, prurito, urticaria

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema (inclusive edema de laringe, faringe o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y picor.

Se han recibido notificaciones referentes a pacientes tratados con fluoroquinolonas sistémicas que sufrieron roturas de tendones de hombro, mano, de Aquiles u otros, que requirieron reparación quirúrgica o causaron

incapacidad prolongada. Los estudios y la experiencia postcomercialización con quinolonas sistémicas indican que el riesgo de estas roturas puede aumentar en pacientes que reciben corticosteroides, especialmente pacientes geriátricos y en tendones que soportan mucha tensión, incluyendo el tendón de Aquiles.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

## Precauciones y Advertencias:

En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales, algunas después de la primera dosis. Algunas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema (inclusive edema de laringe, faringe o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y picor.

Si se produce una reacción alérgica a MOXOF, debe interrumpirse su uso. Las reacciones de hipersensibilidad agudas graves a moxifloxacino u otro componente pueden requerir tratamiento de urgencia. Debe administrarse oxígeno y despejar las vías respiratorias cuando esté clínicamente indicado.

Como sucede con otros antiinfecciosos, el uso prolongado puede producir sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, inclusive hongos. Si se produce sobreinfección, debe interrumpirse el uso e instaurar tratamiento alternativo.

Durante el tratamiento sistémico con fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino, puede aparecer inflamación y rotura de tendones, especialmente en pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados concomitantemente con corticosteroides. Las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino tras administración oftálmica de MOXOF son mucho más bajas que tras dosis orales terapéuticas de moxifloxacino. Sin embargo, se debe tener precaución y se deberá suspender el tratamiento con MOXOF cuando aparezca el primer signo de inflamación de tendones.

MOXOF no debe utilizarse para la profilaxis o tratamiento empírico de conjuntivitis gonocócica, inclusive la oftalmia neonatal gonocócica, debido a la prevalencia de *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas. Los pacientes con infecciones oculares ocasionadas por *Neisseria gonorrhoeae* deben recibir tratamiento sistémico apropiado.

Debe advertirse a los pacientes que no usen lentes de contacto si presentan signos y síntomas de infección ocular bacteriana.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de MOXOF en niños menores de 1 año, por lo tanto, no está recomendado su uso en este grupo.

Población geriátrica:

No hay diferencias en la seguridad y eficacia de moxifloxacino oftálmico administrado en pacientes jóvenes y pacientes mayores.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de MOXOF sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, como con cualquier solución oftálmica, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de MOXOF en mujeres embarazadas.. MOXOF se puede utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos Teratogénicos: Moxifloxacino no fue teratogénico cuando se administro a ratas preñadas durante la organogénesis a dosis orales de hasta 500 mg/kg/día (aproximadamente 21.700 veces más alta que la dosis diaria total oftálmica humana recomendada), sin embargo, se observaron una disminución del peso corporal fetal y un desarrollo ligeramente retrasado del esqueleto fetal.

Lactancia:

Moxifloxacino no se ha cuantificado en la leche humana, aunque se puede presumir que se excretan en la leche humana. Se debe tener precaución cuando MOXOF solución oftálmica se administra a madres en periodos de lactancia.

Fertilidad:

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de MOXOF sobre la fertilidad.

## Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

No se han realizado estudios específicos de interacción con MOXOF. Dada la baja concentración sistémica de moxifloxacino después de la administración oftálmica de este medicamento, es poco probable que se produzcan interacciones medicamentosas.

## Sobredosificación:

La limitada capacidad de contención del saco conjuntival para productos oftálmicos prácticamente excluye cualquier sobredosis de este medicamento. La cantidad total de moxifloxacino en un único envase es demasiado pequeña para inducir reacciones adversas después de ingestión accidental. En caso de producirse una sobredosificación se deben tomar las medidas estándares de soporte adecuadas.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.

# MOXOF D

Antibiótico oftálmico



## Bibliografía:

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](http://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 Phacoemulsification: 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 Activity 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin en adultos sanos de ambos sexos que recibieron dosis tópicos oculares de solución oftálmica de moxifloxacin 0,5%, tres veces por día en los dos ojos. La media de la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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  $C_{m\acute{a}x}$  media y el ABC obtenidos después de dosis terapéuticas orales de 400 mg de moxifloxacin. Se estimó que la vida media plasmática de la moxifloxacin 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin 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*<sup>1</sup>, *Micrococcus luteus*<sup>1</sup>, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus warneri*<sup>1</sup> *Streptococcus pneumoniae*, grupo de *Streptococcus viridans*.

La eficacia para estos microorganismos 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 moxifloxacin 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 ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), 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 moxifloxacin y la dexametasona se excretan en la leche materna. Los estudios en animales demostraron excreción de bajas concentraciones de moxifloxacin en la leche materna después de la administración por vía oral. A pesar de que es improbable de que la moxifloxacin 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.

# NEURUM COMPRIMIDOS

Antiepiléptico



## Bibliografía:

Ficha técnica Pregabalina cápsulas duras publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [En línea] Fecha de revisión 25 de agosto 2022.

## Descripción:

NEURUM contiene preabalina, un analgésico neuroléptico, antiepiléptico

## Composición:

Cada comprimido ranurado contiene:  
Pregabalina 75 ó 150 mg  
Excipientes c.s.p.

## Presentaciones:

Neurum 75 mg: Envase con 30 comprimidos ranurados  
Neurum 150 mg: Envase con 30 comprimidos ranurados

## Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, otros antiepilépticos; código ATC: N03AX16

El principio activo, pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico [ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico].

Mecanismo de acción:

La pregabalina se une a una subunidad auxiliar de los canales de calcio dependientes del voltaje en el Sistema Nervioso Central.

Eficacia clínica y seguridad:

Dolor neuropático:

Se ha demostrado la eficacia en ensayos clínicos en neuropatía diabética, neuralgia postherpética y lesión de la médula espinal. No se ha estudiado la eficacia en otros modelos de dolor neuropático.

La pregabalina se ha estudiado en 10 ensayos clínicos controlados con una duración de hasta 13 semanas y dos administraciones al día (DVD) y con una duración de hasta 8 semanas y tres administraciones al día (TVD). En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

En ensayos clínicos de hasta 12 semanas de duración para dolor neuropático periférico y central, se observó una reducción del dolor a la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo del periodo de tratamiento.

En ensayos clínicos controlados para dolor neuropático periférico, el 35% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los pacientes con placebo experimentaron una mejoría de un 50% en la escala de dolor. En el caso de los pacientes que no experimentaron somnolencia, dicha mejoría se observó en un 33% de los pacientes tratados con pregabalina y en un 18% de los pacientes con placebo. En el caso de los pacientes que experimentaron somnolencia, los porcentajes de respondedores fueron del 48% para pregabalina y 16% para placebo.

En el ensayo clínico controlado para dolor neuropático central, el 22% de los pacientes tratados con pregabalina y el 7% de los pacientes con placebo experimentaron una mejoría del 50% en la escala de dolor.

Epilepsia:

Tratamiento complementario:

La pregabalina se ha estudiado en 3 ensayos clínicos controlados con una duración de hasta 12 semanas tanto con la administración DVD como con TVD. En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

Se observó una reducción en la frecuencia de las crisis a la primera semana de tratamiento.

Población pediátrica:

No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de pregabalina como tratamiento complementario para la epilepsia en pacientes pediátricos de menos de 12 años y adolescentes. Los acontecimientos adversos observados en un estudio de farmacocinética y tolerabilidad en el que participaron pacientes de entre 3 meses y 16 años de edad (n = 65) con crisis de inicio parcial fueron similares a los observados en los adultos. Los resultados de un estudio de 12 semanas, controlado con placebo, de 295 pacientes pediátricos de 4 a 16 años de edad y otro estudio de 14 días, controlado con placebo, de 175 pacientes pediátricos de 1 mes hasta 4 años de edad, realizados para evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina como tratamiento complementario para el tratamiento de crisis de inicio parcial, y dos estudios de seguridad, sin enmascaramiento, de 1 año de duración en 54 y 431 pacientes pediátricos, respectivamente, de entre 3 meses y 16 años de edad con epilepsia indican que los acontecimientos adversos de pirexia e infecciones respiratorias altas se observaron con mayor frecuencia que en los estudios en adultos de pacientes con epilepsia.

En el estudio controlado con placebo de 12 semanas, los pacientes pediátricos (de 4 a 16 años de edad) recibieron pregabalina 2,5 mg/kg/día (máximo, 150 mg/día), pregabalina 10 mg/kg/día (máximo, 600 mg/día) o placebo. El porcentaje de sujetos con al menos un 50% de reducción en las crisis de inicio parcial desde la visita basal fue del 40,6% de los pacientes tratados con pregabalina 10 mg/kg/día (p=0,0068 en comparación con placebo), el 29,1% de los pacientes tratados con pregabalina 2,5 mg/kg/día (p=0,2600 en comparación con placebo) y el 22,6% de aquellos que recibieron placebo.

En el estudio de 14 días controlado con placebo, los pacientes pediátricos (de 1 mes hasta menos de 4 años de edad) recibieron 7 mg/kg/día de pregabalina, 14 mg/kg/día de pregabalina o placebo. La mediana de la frecuencia de las crisis en 24 horas al inicio y en la visita final fue de 4,7 y de 3,8 para 7 mg/kg/día de pregabalina, 5,4 y 1,4 para 14 mg/kg/día de pregabalina y 2,9 y 2,3 para placebo.

Pregabalina 14 mg/kg/día redujo significativamente la frecuencia de inicio de las crisis parciales transformadas logarítmicamente en comparación con placebo (p = 0,0223); pregabalina 7 mg/kg/día no mostró mejoría en comparación con placebo.

En un estudio controlado con placebo de 12 semanas en sujetos con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias (PGTC), 219 sujetos (de 5 a 65 años de edad, de los cuales 66 tenían entre 5 y 16 años de edad) recibieron pregabalina 5 mg/kg/día (máximo 300 mg/día), pregabalina 10 mg/kg/día (máximo 600 mg/día) o placebo como tratamiento complementario. El porcentaje de sujetos con al menos una reducción del 50% en la tasa de convulsiones PGTC fue del 41,3%, 38,9% y 41,7% para pregabalina 5 mg/kg/día, pregabalina 10 mg/kg/día y placebo, respectivamente.

Monoterapia (pacientes recientemente diagnosticados):

Pregabalina se ha estudiado en 1 ensayo clínico controlado de 56 semanas de duración administrada DVD.

Pregabalina no demostró inferioridad frente a lamotrigina en base a la variable de estar libre de crisis durante 6 meses. Pregabalina y lamotrigina tuvieron perfiles de seguridad similares y buena tolerabilidad.

#### Trastorno de ansiedad generalizada:

La pregabalina se ha estudiado en 6 ensayos controlados de 4-6 semanas de duración, un estudio en pacientes de edad avanzada de 8 semanas de duración y un estudio a largo plazo de prevención de recaídas con una fase doble ciego de prevención de recaídas de 6 meses de duración.

En la primera semana se observó un alivio de los síntomas del TAG como se reflejó en la Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton (HAM-A).

En los ensayos clínicos controlados (4-8 semanas de duración) el 52% de los pacientes tratados con pregabalina y el 38% de los que recibieron placebo mejoraron la puntuación total de la HAM-A en al menos un 50% desde la visita basal hasta la finalización del estudio.

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. Se realizaron pruebas oftalmológicas (incluyendo pruebas de agudeza visual, pruebas de campo visual y examen fundoscópico en pupila dilatada) a más de 3.600 pacientes como parte de los ensayos clínicos controlados. La agudeza visual se redujo en un 6,5% en los pacientes tratados con pregabalina frente al 4,8 % en los pacientes tratados con placebo.

Se detectaron alteraciones del campo visual en el 12,4 % de los pacientes tratados con pregabalina frente al 11,7% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron cambios fundoscópicos en el 1,7% de los pacientes tratados con pregabalina frente al 2,1% de los pacientes tratados con placebo.

#### Propiedades farmacocinéticas:

Los parámetros farmacocinéticos de pregabalina en el estado estacionario son similares en voluntarios sanos, pacientes con epilepsia recibiendo fármacos antiepilépticos y pacientes con dolor crónico.

#### Absorción:

La pregabalina se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas una hora tras la administración tanto de dosis única como de dosis múltiples. La biodisponibilidad oral de pregabalina se estima que es mayor o igual a 90% y es independiente de la dosis. Tras la administración repetida, el estado estacionario se alcanza en las 24 a 48 horas posteriores. La velocidad de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, produciéndose un descenso en la Cmax de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el tmax de aproximadamente 2,5 horas. Sin embargo, la administración de pregabalina junto con alimentos no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción de pregabalina.

#### Distribución:

En estudios preclínicos, se ha visto que la pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica en ratones, ratas y monos. Se ha visto que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas y está presente en la leche de ratas lactantes. En humanos, el volumen de distribución aparente de la pregabalina tras la administración oral es de aproximadamente 0,56 l/kg. La pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas.

#### Biotransformación:

La pregabalina sufre un metabolismo insignificante en humanos. Tras una dosis de pregabalina marcada isotópicamente, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en orina procedía de pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de pregabalina, metabolito principal de ésta encontrado en orina, representó el 0,9% de la dosis. En estudios preclínicos, no hubo indicios de racemización del S-enantiómero de pregabalina al R-enantiómero.

#### Eliminación:

La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente mediante excreción renal como fármaco inalterado. La semivida media de eliminación de pregabalina es de 6,3 horas. El aclaramiento plasmático y el aclaramiento renal de pregabalina son directamente proporcionales al aclaramiento de creatinina.

Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis.

#### Linealidad/No linealidad:

La farmacocinética de pregabalina es lineal en el rango de dosis diaria recomendada. La variabilidad farmacocinética interindividual de pregabalina es baja (< 20%). La farmacocinética de dosis múltiples es predecible a partir de los datos obtenidos con dosis única. Por tanto, no es necesario llevar una monitorización

rutinaria de las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

#### Sexo:

Los ensayos clínicos indican que el sexo no tiene influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

#### Alteración renal:

El aclaramiento de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina. Además, la pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (tras una sesión de hemodiálisis de 4 horas, las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen aproximadamente al 50%). Dado que la eliminación por vía renal es la principal vía de eliminación, en pacientes con insuficiencia renal es necesaria una reducción de la dosis y una dosis complementaria tras la hemodiálisis (ver Tabla 1).

#### Alteración hepática:

No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética específicos en pacientes con la función hepática alterada. Puesto que la pregabalina no sufre un metabolismo significativo y se excreta mayoritariamente como fármaco inalterado en orina, no es previsible que una alteración de la función hepática altere de forma significativa las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

#### Población pediátrica:

En un estudio de farmacocinética y tolerabilidad se evaluó la farmacocinética de pregabalina en pacientes pediátricos con epilepsia (grupos de edad: de 1 a 23 meses, de 2 a 6 años, de 7 a 11 años y de 12 a 16 años) con concentraciones de dosis de 2,5, 5, 10 y 15 mg/kg/día.

En general, el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima tras la administración oral de pregabalina a pacientes pediátricos en ayunas fue similar en todo el grupo de edad y se produjo entre 0,5 horas y 2 horas después de la dosis.

Los parámetros de C<sub>max</sub> y AUC de pregabalina aumentaron de forma lineal con el aumento de la dosis en cada grupo de edad. El AUC fue un 30% menor en los pacientes pediátricos con un peso inferior a 30 kg debido a un mayor aclaramiento ajustado al peso corporal del 43% en estos pacientes en comparación con los pacientes con un peso  $\geq$ 30 kg.

La semivida terminal promedio de pregabalina fue, aproximadamente, de entre 3 y 4 horas en los pacientes pediátricos de hasta 6 años de edad, y de entre 4 y 6 horas en los de 7 años o más.

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que el aclaramiento de creatinina era una covariable significativa del aclaramiento de pregabalina oral, el peso corporal era una covariable significativa del volumen de distribución aparente de pregabalina oral, y que dichas relaciones eran similares en los pacientes pediátricos y adultos.

No se ha estudiado la farmacocinética de pregabalina en pacientes de menos de 3 meses de edad.

#### Pacientes de edad avanzada:

El aclaramiento de pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso en el aclaramiento de pregabalina oral está en relación con el descenso del aclaramiento de creatinina asociado con el aumento de la edad. Podría requerirse una reducción de la dosis de pregabalina en pacientes que tengan la función renal alterada debido a la edad (ver Tabla 1).

#### Madres lactantes:

Se evaluó la farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrados cada 12 horas (dosis diaria de 300 mg), en 10 mujeres lactantes, tras al menos 12 semanas después del parto. La lactancia tuvo un efecto nulo o pequeño sobre la farmacocinética de pregabalina. Pregabalina se excretó por la leche materna a concentraciones promedio, en estado de equilibrio, de aproximadamente el 76% de las presentes en el plasma materno. La dosis estimada para el lactante procedente de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 ml/kg/día) de las mujeres que reciben 300 mg/día o la dosis máxima de 600 mg/día sería de 0,31 o 0,62 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis estimadas son aproximadamente el 7% de la dosis materna diaria total, en mg/kg.

Datos preclínicos sobre seguridad:

En los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad en animales, la pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos se observaron efectos en el SNC, incluyendo hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó un aumento en la incidencia de atrofia retiniana, observada frecuentemente en ratas albinas ancianas, tras la exposición a largo plazo de pregabalina a exposiciones  $\geq 5$  veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada.

La pregabalina no fue teratógena ni en ratones ni en ratas ni en conejos. Sólo hubo toxicidad fetal en ratas y conejos a exposiciones lo suficientemente por encima de la exposición en humanos. En estudios de toxicidad prenatal/postnatal, la pregabalina indujo toxicidad en el desarrollo de las crías en ratas a exposiciones  $> 2$  veces la exposición máxima recomendada en el hombre.

Únicamente se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a exposiciones por encima de la dosis terapéutica. Los efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos y sobre el esperma fueron de carácter reversible y únicamente se produjeron a exposiciones suficientemente por encima de la dosis terapéutica, o cuando estaban asociados con procesos degenerativos espontáneos de los órganos reproductores masculinos en ratas macho. Por tanto, los efectos fueron considerados de pequeña o nula relevancia clínica.

La pregabalina no es genotóxica de acuerdo a los resultados del conjunto de análisis in vitro e in vivo.

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a dos años con pregabalina en ratas y ratones. No se observaron tumores en ratas a exposiciones de hasta 24 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada de 600 mg/día. En ratones, a exposiciones similares a la exposición media en humanos, no se detectó aumento en la incidencia de tumores, pero a exposiciones más altas se observó un incremento en la incidencia de hemangiosarcoma. El mecanismo no genotóxico de la formación de tumores inducidos por pregabalina en ratones implica cambios en las plaquetas y una proliferación asociada de células endoteliales. Estos cambios en las plaquetas no estuvieron presentes ni en ratas ni en humanos de acuerdo a los datos clínicos obtenidos a corto y limitado largo plazo. No hay evidencias que sugieran un riesgo relacionado en el hombre.

En ratas jóvenes los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de los observados en las ratas adultas. Sin embargo, las ratas jóvenes son más sensibles. A las exposiciones terapéuticas, hubo evidencias de signos clínicos en el SNC de hiperactividad y bruxismo y algunos cambios en el crecimiento (inhibición pasajera de la ganancia de peso). Se observaron efectos sobre el ciclo estral a 5 veces la exposición terapéutica humana. Se observó una respuesta reducida al sobresalto acústico en ratas jóvenes 1-2 semanas después de una exposición  $> 2$  veces a la terapéutica humana. Este efecto no se volvió a observar nueve semanas después de la exposición.

## Indicaciones:

Dolor neuropático en adultos:

Pregabalina está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos.

Epilepsia:

Pregabalina está indicado en adultos en el tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes a partir de los 12 años.

Trastorno de ansiedad generalizada:

Pregabalina está indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

Fibromialgia:

Pregabalina está indicada para el manejo del síndrome de fibromialgia.

## Posología y Administración:

### Posología:

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas.

### Dolor neuropático:

El tratamiento con pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días.

### Epilepsia:

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

### Trastorno de ansiedad generalizada:

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Se debe reevaluar de forma periódica la necesidad del tratamiento.

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

### Fibromialgia:

El rango de dosis es de 300 a 450 mg al día. La dosis inicial es de 50 mg tres veces al día (150 mg al día). La dosis se puede aumentar después de evaluar su eficacia y tolerabilidad a 300 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. En pacientes que no experimentaron suficientes beneficios con 300 mg al día se puede aumentar a 450 mg al día, dividiendo su administración en 3 tomas. También se estudió con 600 mg al día, pero no se observó un beneficio adicional a esta dosis y tampoco fue muy bien tolerada. Y en vista a las reacciones adversas que se pueden producir por esta dosis no se recomienda una dosis mayor a 450 mg al día. El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

### Interrupción del tratamiento con pregabalina:

De acuerdo con la práctica clínica actual, si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina se deberá hacer de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana, independientemente de la indicación.

### Insuficiencia renal:

La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente por excreción renal como fármaco inalterado. Dado que el aclaramiento plasmático de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina, la reducción de la dosis en pacientes con la función renal alterada se deberá realizar de forma individualizada de acuerdo al aclaramiento de creatinina (Acr), tal y como se indica en la Tabla 1, que se ha determinado usando la fórmula siguiente:

$$\begin{aligned} \text{Acr} \\ (\text{ml/min}) = \\ [ 1,23 \times \\ [140 - \\ \text{edad} \\ (\text{años})] \times \\ \text{peso}(\text{kg})] \\ (\times 0,85 \text{ si} \\ \text{se trata de} \\ \text{una mujer}) \end{aligned}$$

Creatinina  
sérica  
(umol/l)

La pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (50 % del fármaco en 4 horas). En pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe ajustar la dosis diaria de pregabalina según su función renal. Además de la dosis diaria, después de cada sesión de 4 horas de hemodiálisis se debe administrar de forma inmediata una dosis complementaria (véase Tabla 1).

Tabla 1: Ajuste de dosis de pregabalina de acuerdo a la función renal

Clearance de creatinina (Acr) (mL/min)	Dosis diaria de pregabalina*		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
≥60	150	600	DVD o TVD
≥30 - < 60	75	300	DVD o TVD
≥15 - < 30	25-50	150	UVD o DVD
< 15	25	75	UVD
Dosis complementaria tras la hemodiálisis (mg)	25	100	Dosis única+

TVD = Tres veces al día

DVD = Dos veces al día

UVD = Una vez al día

\* La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en las tomas indicadas en la posología para obtener los mg/dosis adecuados

+ La dosis complementaria es una única dosis adicional.

Insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Neurum en niños menores de 12 años ni en adolescentes (de 12 a 17 años de edad). Los datos actualmente disponibles están descritos, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal.

Forma de administración:

Neurum se puede tomar con o sin alimentos.

Neurum se administra únicamente por vía oral.

## Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el inicio de este folleto.

## Reacciones Adversas:

El programa clínico de pregabalina incluyó a más de 8.900 pacientes expuestos a pregabalina, de los que más de 5.600 participaron en ensayos doble ciego controlados con placebo. Las reacciones adversas comunicadas

con más frecuencia fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad de leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 12% para pacientes que estaban recibiendo pregabalina y del 5% para pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas que con más frecuencia dieron lugar a una interrupción del tratamiento en los grupos tratados con pregabalina fueron mareos y somnolencia.

A continuación se relacionan todas las reacciones adversas, que tuvieron lugar con una incidencia superior a la detectada con placebo y en más de un paciente, ordenadas por sistema y frecuencia [muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación que se administra al mismo tiempo.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia.

Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia poscomercialización se incluyen en cursiva.

Reacciones adversas de pregabalina: Clasificación por órganos y sistemas:

Infecciones e infestaciones:

Frecuentes: Nasofaringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: Neutropenia

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: *Hipersensibilidad*

Raras: *Angioedema, reacción alérgica*

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Aumento del apetito.

Poco frecuentes: Anorexia, hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, desorientación, insomnio, libido disminuida

Poco frecuentes: Alucinaciones, crisis de angustia, inquietud, agitación, depresión, estado de ánimo depresivo, estado de ánimo elevado, *agresión*, cambios del estado de ánimo, despersonalización, dificultad de expresión, sueños anormales, libido aumentada, anorgasmia, apatía

Raras: Desinhibición, comportamientos suicidas, pensamientos suicidas

Frecuencia no conocida: *Drogodependencia*

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Mareos, somnolencia, cefalea

Frecuentes: Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo.

Poco frecuentes: Síncope, estupor, mioclonos, *pérdida de conciencia*, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, *deterioro mental*, trastorno del habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación de ardor, ageusia, *malestar general*.

Raras: *Convulsiones*, parosmia, hipocinesia, disgrafía, parkinsonismo.

Trastornos oculares:

Frecuentes: Visión borrosa, diplopía

Poco frecuentes: Pérdida de la visión periférica, alteración de la visión, hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopía, fotopsia, ojo seco, aumento del lagrimeo, irritación ocular.

Raras: *Perdida de la visión, queratitis*, oscilopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, midriasis,

estrabismo, brillo visual.

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: Vértigo

Poco frecuentes: Hiperacusia

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal, *insuficiencia cardíaca congestiva*.

Raras: *Prolongación del intervalo QT*, taquicardia sinusal, arritmia sinusal.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: Hipotensión, hipertensión, sofocos, rubefacción, frialdad periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos, sequedad nasal.

Raras: *Edema pulmonar*, sensación de opresión en la garganta.

Frecuencia no conocida: Depresión respiratoria

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Vómitos, *náuseas*, estreñimiento, *diarrea*, flatulencia, distensión abdominal, boca seca

Poco frecuentes: Enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral.

Raras: Ascitis, pancreatitis, *lengua hinchada*, disfagia.

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes: Enzimas hepáticas elevadas (Alanina aminotransferasa elevada (ALT) y aspartato aminotransferasa elevada (AST)).

Raras: Ictericia.

Muy raras: Insuficiencia hepática, hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: Erupción papular, urticaria, hiperhidrosis, *prurito*.

Raras: *Necrólisis epidérmica tóxica*, *síndrome de Stevens-Johnson*, sudor frío.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical.

Poco frecuentes: Hinchazón articular, mialgia, sacudidas musculares, dolor de cuello, rigidez muscular.

Raras: Rabdomiolisis.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: Incontinencia urinaria, disuria.

Raras: Insuficiencia renal, oliguria, *retención urinaria*.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuentes: Disfunción eréctil.

Poco frecuentes: Disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea, dolor de mama.

Raras: Amenorrea, secreción mamaria, aumento de tamaño de la mama, *ginecomastia*.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga.

Poco frecuentes: Edema generalizado, *edema facial*, opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia.

Exploraciones complementarias:

Frecuentes: Aumento de peso.

Poco frecuentes: Creatinfosfoquinasa elevada en sangre, glucosa elevada en sangre, recuento disminuido de plaquetas, creatinina elevada en sangre, potasio disminuido en sangre, peso disminuido.

Raras: Recuento disminuido de leucocitos.

Se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina, tanto a corto como a largo plazo. Se han notificado los siguientes síntomas: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor, hiperhidrosis y mareos. Estos síntomas pueden ser indicativos de drogodependencia. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

**Población pediátrica:**

El perfil de seguridad de pregabalina observado en cinco estudios pediátricos en pacientes con crisis parciales con o sin generalización secundaria (estudio de eficacia y seguridad de 12 semanas en pacientes de 4 a 16 años de edad, n = 295; estudio de eficacia y seguridad de 14 días en pacientes de 1 mes hasta menos de 4 años de edad, n = 175; estudio de farmacocinética y tolerabilidad, n = 65; y dos estudios de seguimiento de la seguridad, sin enmascaramiento, de 1 año de duración, n = 54 y n = 431) fue similar al observado en los estudios en adultos de pacientes con epilepsia. Los acontecimientos adversos más frecuentes observados en el estudio de 12 semanas con el tratamiento de pregabalina fueron somnolencia, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, aumento del apetito, aumento de peso y nasofaringitis. Los acontecimientos adversos más frecuentes observados en el estudio de 14 días con el tratamiento de pregabalina fueron somnolencia, infección de las vías respiratorias superiores y pirexia.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

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

## Precauciones y Advertencias:

**Pacientes diabéticos:**

De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de los medicamentos hipoglucemiantes.

**Reacciones de hipersensibilidad:**

Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. Si aparecen síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o de las vías respiratorias superiores, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con pregabalina.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, asociadas al tratamiento con pregabalina. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se deberá retirar inmediatamente la pregabalina y considerar un tratamiento alternativo (cuando proceda).

**Mareos, somnolencia, pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental:**

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. Asimismo se han notificado, durante el periodo poscomercialización, casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los potenciales efectos del medicamento.

**Efectos relacionados con la visión:**

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los ensayos clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo.

Durante el periodo poscomercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

#### Insuficiencia renal:

Se han notificado casos de insuficiencia renal, de los cuales algunos revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina.

#### Retirada de la medicación antiepiléptica concomitante:

No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva:

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes en tratamiento con pregabalina. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida y tratados con pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

#### Tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal:

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia. Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a los medicamentos concomitantes (p.ej., agentes antiespasmódicos) necesarios para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

#### Depresión respiratoria:

Se han notificado casos de depresión respiratoria grave en relación con el uso de pregabalina. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y los pacientes de edad avanzada pueden tener un mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa grave. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis.

#### Pensamientos y comportamientos suicidas:

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo. Durante el periodo poscomercialización se han observado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con pregabalina. Un estudio epidemiológico que utilizó un diseño de estudio autocontrolado (que comparó periodos de tratamiento con periodos de no tratamiento en una persona) mostró indicios de un incremento en el riesgo de aparición de comportamientos suicidas y muerte por suicidio en pacientes tratados con pregabalina.

Se debe aconsejar a los pacientes (y sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen signos de pensamientos o comportamientos suicidas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamiento y comportamiento suicida, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con pregabalina en caso de pensamientos y comportamientos suicidas.

#### Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior:

Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (p. ej., obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

#### Uso concomitante con opioides:

Se recomienda precaución cuando se prescriba pregabalina de forma concomitante con opioides debido al riesgo de depresión del SNC. En un estudio observacional de usuarios de opioides, aquellos pacientes que tomaron pregabalina de forma concomitante con un opioide tuvieron un mayor riesgo de muerte relacionada con los

opioides en comparación con el uso de opioides en monoterapia (adjusted odds ratio [aOR], 1,68 [IC del 95% entre 1,19 y 2,36]). Este incremento del riesgo se observó con dosis bajas de pregabalina ( $\leq 300$  mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04 – 2,22]) y generó una tendencia a un riesgo mayor con dosis altas de pregabalina ( $> 300$  mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24 – 5,06]).

Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia:

Pregabalina puede causar drogodependencia, que puede aparecer a dosis terapéuticas. Se han notificado casos de abuso y uso incorrecto. Los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias pueden tener un mayor riesgo de uso incorrecto, abuso y dependencia de pregabalina, y pregabalina se debe utilizar con precaución en dichos pacientes. Antes de prescribir pregabalina, se debe evaluar detenidamente el riesgo de uso incorrecto, abuso o dependencia del paciente.

Los pacientes tratados con pregabalina deben ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia de pregabalina como, por ejemplo, el desarrollo de tolerancia, el aumento de la dosis y la búsqueda compulsiva del fármaco.

Síntomas de retirada:

Se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina, tanto a corto como a largo plazo. Se han notificado los siguientes síntomas: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, hiperhidrosis y mareos. La aparición de síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina puede indicar drogodependencia. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento. Si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina, se recomienda hacerlo de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana independientemente de la indicación.

Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Encefalopatía:

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción:

El uso de pregabalina en el primer trimestre del embarazo puede causar anomalías congénitas graves en el feto. No debe utilizarse pregabalina durante el embarazo a no ser que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Intolerancia a la lactosa:

Neurum contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Neurum sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña o moderada. Neurum puede causar mareos y somnolencia por lo que puede afectar la capacidad de conducir o para utilizar máquinas. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria pesada o realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades.

## Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción:

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

#### Embarazo:

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha demostrado que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas. Puede que la pregabalina atraviese la placenta humana.

#### Malformaciones congénitas graves:

Los datos de un estudio observacional nórdico de más de 2700 mujeres embarazadas expuestas a pregabalina en el primer trimestre de embarazo mostraron una mayor prevalencia de malformaciones congénitas graves (MCG) entre la población pediátrica (viva o nacida muerta) expuesta a pregabalina en comparación con la población no expuesta (5,9 % frente a 4,1 %).

El riesgo de MCG entre la población pediátrica expuesta a pregabalina en el primer trimestre de embarazo fue ligeramente mayor en comparación con la población no expuesta (cociente de prevalencia ajustada e intervalo de confianza del 95 %: 1,14 [0,96-1,35]), y en comparación con la población expuesta a lamotrigina (1,29 [1,01-1,65]) o duloxetina (1,39 [1,07-1,82]).

Los análisis de malformaciones específicas mostraron un mayor riesgo de malformaciones del sistema nervioso, el ojo, las hendiduras bucofaciales, malformaciones urinarias y malformaciones genitales, pero las cifras eran pequeñas y los cálculos imprecisos.

Neurum no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario (si el beneficio para la madre es claramente superior al riesgo potencial para el feto).

#### Lactancia:

Pregabalina se excreta en la leche materna. No se conoce el efecto de pregabalina en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad:

No hay datos clínicos sobre el efecto de pregabalina sobre la fertilidad de la mujer.

En un ensayo clínico realizado para evaluar el efecto de pregabalina sobre la movilidad de los espermatozoides se expuso a varones sanos a dosis de pregabalina de 600 mg/día. Después de 3 meses de tratamiento, no se observaron efectos sobre la movilidad de los espermatozoides.

Un estudio de fertilidad realizado en ratas hembra ha mostrado efectos adversos sobre la reproducción. Estudios de fertilidad en ratas macho han mostrado efectos adversos sobre la reproducción y sobre el desarrollo. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce.

## Interacciones:

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (< 2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos in vitro y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas.

#### Estudios in vivo y análisis farmacocinético de la población:

En consecuencia, en los estudios in vivo, no se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes desde el punto de vista clínico entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indicó que los antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato, no presentaban un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de pregabalina.

#### Anticonceptivos orales, noretisterona y/o etinilestradiol:

La administración de pregabalina junto con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado estacionario de ninguna de estas sustancias.

#### Medicamentos que influyen en el sistema nervioso central:

La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y del lorazepam.

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de insuficiencia respiratoria, coma y muerte

en pacientes en tratamiento con pregabalina y opioides y/u otros medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC). Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.

Interacciones y pacientes de edad avanzada:

No se realizaron estudios farmacodinámicos específicos de interacción en voluntarios de edad avanzada. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) advierte que los pacientes con factores de riesgo respiratorio que usan gabapentina o pregabalina pueden sufrir graves dificultades respiratorias. Entre estos factores se incluyen el uso de analgésicos opioides y otros medicamentos que deprimen el sistema nervioso central, y trastornos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que disminuye la función pulmonar. Además, los adultos mayores corren un riesgo más alto.

## Sobredosificación:

Durante la experiencia poscomercialización, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia cuando se produjo una sobredosis por pregabalina, incluyeron somnolencia, estado de confusión, agitación e inquietud.

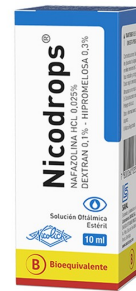
También se han notificado crisis epilépticas.

En raras ocasiones, se han notificado casos de coma.

El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodiálisis si fuese necesario (ver Tabla 1).

# NICODROPS

Lágrimas descongestionantes



## Descripción:

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 vasoconstrictor 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 cardíacas, 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 vasoconstrictor 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 administra 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.

# OBEXOL

Anorexígeno



## Bibliografía:

1. Folleto producto FENTERMINA CLORHIDRATO, publicado por la FDA con fecha 06 de 11 de 2013.

## Descripción:

Obexol contiene Fentermina, una amina simpaticomimética con actividad farmacológica similar a los fármacos de esta clase que se utilizan en la obesidad; las anfetaminas. Los fármacos de esta clase que se utilizan en la obesidad se conocen comúnmente como "anorexígenos".

## Composición:

Cada cápsula contiene:  
Fentermina clorhidrato 18,75 ó 37,5 mg  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Obexol 18,75: Envase con 30 cápsulas  
Obexol 37,5: Envase con 30 cápsulas

## Propiedades Farmacológicas:

### MECANISMO DE ACCIÓN

Las acciones típicas de las anfetaminas incluyen la estimulación del sistema nervioso central y la elevación de la presión arterial. Taquifilaxia y la tolerancia se ha demostrado con todos los fármacos de esta clase en la que estos fenómenos han sido observados.

No se ha establecido que la acción principal de este tipo de medicamentos en el tratamiento de la obesidad sea la supresión del apetito, ya que otras acciones del sistema nervioso central, o los efectos metabólicos, también pueden estar implicados.

### PERFIL FARMACOCINÉTICO

La absorción de Fentermina es casi completa, alcanzando concentraciones máximas (C<sub>máx</sub>) después de 3,0 a 4,4 horas. Aproximadamente 70-80% de la dosis oral es excretada inalterada en la orina, el resto es metabolizado en el hígado. La vida media que se conoce es alrededor de 20 horas.

## Indicaciones:

OBEXOL está indicado para el tratamiento a corto plazo de la obesidad exógena en conjunto con un régimen dietético para reducir el peso corporal, basado en ejercicio, modificación de los hábitos alimenticios y la restricción calórica. El tratamiento es adecuado en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup> o mayor o igual a 27 kg/m<sup>2</sup> en presencia de factores de riesgo como hipertensión, diabetes e hiperlipidemias.

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: La dosis debe ser individualizada para obtener una adecuada respuesta con la menor dosis efectiva.

La dosis habitual para adultos es de una cápsula según lo prescrito por el médico, administrada por la mañana, con o sin comida. En casos que el médico así lo considere puede administrarse hasta 37,5 mg al día distribuidos en una o dos dosis.

Se debe evitar la administración de OBEXOL en la tarde o noche, debido a la posibilidad de causar insomnio.

OBEXOL no está recomendado para uso en pacientes pediátricos menores o iguales a 16 años de edad.

## Contraindicaciones:

OBEXOL está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a Fentermina o alguno de los componentes incluidos en la fórmula
- Antecedentes de enfermedades cardiovasculares tales como; enfermedades coronarias, arritmias, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, isquemia cerebral
- Durante o dentro de los 14 días siguientes al tratamiento con Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO)
- Hipertiroidismo
- Glaucoma
- Estados de excitación
- Antecedentes de abuso o dependencia a drogas
- Embarazo y lactancia
- Arterioesclerosis avanzada
- Trastornos psiquiátricos como esquizofrenia, anorexia nerviosa, depresión
- Alcoholismo (activo o en remisión)
- Uremia
- Astenia, insomnio

## Carcinogenesis:

No se han realizado estudios con Fentermina para determinar el potencial de carcinogénesis, mutagénesis o alteración de la fertilidad.

## Reacciones Adversas:

Cardiovascular: Hipertensión pulmonar primaria y/o enfermedad de regurgitación cardíaca valvular, palpitaciones, taquicardia, elevación de la presión arterial, eventos isquémicos.

Sistema nervioso central: sobreestimulación, inquietud, insomnio, euforia, disforia, temblor, dolor de cabeza, psicosis.

Gastrointestinal: sequedad de la boca, sabor desagradable, diarrea, estreñimiento, otras complicaciones gastrointestinal.

Reacciones de hipersensibilidad: Urticaria.

Sistema Endocrino: Impotencia o cambios en la libido.

## Precauciones y Advertencias:

La seguridad y eficacia de OBEXOL junto con otros medicamentos para bajar de peso, tales como medicamentos sin prescripción médica, preparaciones y productos a base de hierbas, o agentes serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ejemplo, fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, paroxetina), no ha sido determinada. Por lo tanto, no es recomendada la coadministración con otros productos.

Se han reportado casos raros de hipertensión pulmonar primaria (HPP) en pacientes a los cuales se les ha administrado Fentermina junto con fenfluramina o dexfenfluramina. No se ha logrado descartar si la posibilidad de presentar HPP está asociada solo al uso de Fentermina, debido a que ha habido casos raros de HPP en pacientes que al parecer han tomado solo Fentermina. Los síntomas de HPP que usualmente se pueden presentar son, disnea, angina de pecho, síncope o edema en las extremidades bajas. El tratamiento con Fentermina debe ser discontinuado en paciente que desarrollen estos síntomas y se debe evaluar la posibilidad de que el paciente presente hipertensión pulmonar.

Se han reportado además, en personas sanas que habían tomado una combinación de Fentermina junto con fenfluramina o dexfenfluramina para la pérdida de peso, casos graves de regurgitación cardíaca valvular, que afecta principalmente a las válvulas mitral, aórtica y/o tricúspide. El posible papel de Fentermina en la etiología de estas valvulopatías no se ha establecido y su curso en los individuos después de que los medicamentos son detenidos no se conoce. La posibilidad de una asociación entre la enfermedad cardíaca valvular y el uso de Fentermina por sí sola no puede descartarse; ha habido casos raros de enfermedad valvular cardíaca en los pacientes que al parecer han tomado Fentermina sola.

Desarrollo de Tolerancia, discontinuación en caso de Tolerancia.

Se debe discontinuar el uso de OBEXOL, en los casos en que se desarrolle tolerancia a los efectos anorexígenos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

OBEXOL puede perjudicar la capacidad de los pacientes para participar en actividades potencialmente peligrosas, tales como operar maquinaria o conducir un vehículo. Los pacientes deben ser advertidos antes de utilizar este medicamento.

Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida. Debido a que la obesidad pediátrica es una condición que requiere un largo periodo de tratamiento. El uso de este producto está aprobado solo para un periodo corto de tratamiento, por lo tanto no está recomendado en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:

En general, la selección de dosis para un paciente adulto mayor debería ser con precaución. Usualmente se parte con el rango de dosis más bajo posible, evaluando con frecuencia la disminución de la función hepática, renal o cardíaca, u otras enfermedades o medicamentos concomitantes.

OBEXOL es sustancialmente excretada por el riñón, y el riesgo de una reacción toxicológica puede verse aumentada en pacientes con problemas en la función renal. Como los pacientes geriátricos tienen una mayor probabilidad de presentar una disminución en su función renal, se debe seleccionar de manera cuidadosa la dosis a utilizar y debe ser monitoreada la función renal.

Problemas renales:

Fentermina no ha sido estudiada en pacientes con problemas renales. En base a que la excreción de OBEXOL es por medio de la orina, en pacientes con daño renal se puede ver incrementada sus concentraciones.

Abuso:

OBEXOL está relacionado química y farmacológicamente a las anfetaminas. Las anfetaminas y otras drogas estimulantes han sido ampliamente abusadas y la posibilidad de abuso en uso de Fentermina debe ser tomado en consideración cuando se evalúa la conveniencia de incluirla dentro del programa de reducción de peso.

Dependencia:

El abuso de anfetamina y drogas relacionadas puede ser asociado con una intensa dependencia psicológica y

severa disfunción social. Hay reportes en pacientes que han aumentado la dosis de este tipo de drogas muchas veces en relación a lo recomendado. Una interrupción abrupta en un tratamiento prolongado a dosis alta trae como resultado una extrema fatiga y depresión mental; que pueden verse reflejados en el electroencefalograma. Las manifestaciones de intoxicación crónica con drogas anorexígenos incluyen dermatosis severa, insomnio, irritabilidad, hiperactividad y cambios de personalidad. Una manifestación grave en intoxicación crónica es la psicosis, que a menudo no se distingue clínicamente con la esquizofrenia.

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría X. OBEXOL está contraindicado durante el embarazo, debido a que la pérdida de peso no entrega beneficios potenciales a una mujer embarazada y puede resultar en un daño al feto.

Lactancia: Se desconoce si Fentermina es excretada en la leche humana. Sin embargo, otras anfetaminas se encuentran presentes en la leche humana. Por lo tanto, se debe tomar la decisión de suspender el tratamiento o la lactancia.

## Interacciones:

Inhibidores de la monoaminoxidasa: el uso de OBEXOL está contraindicado durante o dentro de los 14 días siguientes a la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa, debido al riesgo de crisis hipertensiva.

Alcohol: su uso concomitante puede dar lugar a alguna de las reacciones adversas identificadas con el uso de OBEXOL.

Insulina e hipoglucemiantes orales: puede ser necesaria una reducción de la insulina o medicamentos hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus.

Bloqueadores neuronales adrenérgicos: OBEXOL puede disminuir el efecto hipotensor de los medicamentos bloqueadores neuronales adrenérgicos.

## Sobredosificación:

La menor cantidad posible debería ser prescrita o dispensada de una vez con el fin de disminuir la posibilidad de sobredosis.

Sobredosis aguda:

Manifestaciones de sobredosis aguda incluyendo inquietud, temblor, hiperreflexia, respiración acelerada, confusión, agresividad, alucinaciones y crisis de pánico. Fatiga y depresión usualmente siguen una estimulación central. Los efectos cardiovasculares incluyen taquicardia, arritmia, hipertensión o hipotensión, y colapso circulatorio. Síntomas gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolores abdominales. Las sobredosis con compuestos farmacológicamente similares han resultado en intoxicaciones fatales que suelen terminar en convulsiones y coma.

El manejo de intoxicaciones agudas con Fentermina clorhidrato es en gran parte sintomática e incluye lavado gástrico y sedación con barbitúricos. Las experiencias con hemodiálisis o diálisis peritoneal son insuficientes para permitir recomendaciones en este sentido.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

No recomiende este medicamento a otra persona



# OFTAGEN

Antibiótico oftálmico



## Bibliografía:

Folleto del producto colircusí gentamicina 3mg/ml colirio en solución publicado por Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: julio 2018

Folleto del producto oftalmolosa cusí gentamicina 3mg/g pomada oftálmica por Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: julio 2018

## Descripción:

OFTAGEN es un antibiótico aminoglicósido bactericida de amplio espectro

## Composición:

Oftagen® solución oftálmica:

Cada 1 mL (29 gotas) de solución oftálmica contiene:

Gentamicina (como sulfato) 3 mg

Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica contienen:

Gentamicina (como sulfato) 300 mg (0,3%)

Excipientes

Oftagen® ungüento oftálmico

Cada 1 gramo de ungüento contiene:

Gentamicina (como sulfato) 3 mg

Excipientes c.s.

Cada 100 gramos de ungüento contienen:

Gentamicina (como sulfato) 0,3 g (0,3%)

Excipientes

## Presentaciones:

Oftagen solución: Frasco de 5 mL

Oftagen ungüento: Envase de 3,5 gr

## Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; Antiinfecciosos; Antibióticos; Gentamicina

Código ATC: S01AA11

#### Mecanismo de acción:

La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido activo frente a microorganismos patógenos Gram negativos y Gram positivos. Ejerce su efecto principal sobre células bacterianas por inhibición de la síntesis proteica uniéndose de forma irreversible a la subunidad del ribosoma 30S bloqueando la incorporación de nuevos aminoácidos, o provocando la lectura errónea del código genético.

#### Mecanismo de resistencia

La resistencia a gentamicina puede producirse por distintos mecanismos: (1) alteraciones de la subunidad ribosomal en el interior de la célula bacteriana, (2) interferencia con el transporte de gentamicina hacia el interior de la célula, (3) inactivación de gentamicina por una serie de enzimas capaces de fosforilar, adenilar y acetilar. La resistencia a los aminoglucósidos debida a enzimas modificadoras puede ser mediada por plásmidos o ser cromosómica. Estas enzimas pueden actuar sobre uno o varios aminoglucósidos dando lugar a una resistencia cruzada.

La resistencia cruzada entre aminoglucósidos, tales como gentamicina y tobramicina, se debe a la sensibilidad hacia la misma clase de enzimas modificadoras, la adeniltransferasa (ANT) y la acetiltransferasa (ACC). Los aminoglucósidos también pueden ser sensibles a otra clase de enzimas modificadoras.

La resistencia a los beta-lactámicos no está relacionada con la resistencia a los aminoglucósidos. Sin embargo, se ha detectado que muchos estafilococos resistentes a metilina son resistentes a algunos antibióticos aminoglucósidos.

#### Puntos de corte:

Los puntos de corte (mg/l) de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST MIC breakpoints) son los siguientes:

- Enterobacteriaceae  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 4$  mg/l
- *Pseudomonas* spp.  $S \leq 4$  mg/l,  $R > 4$  mg/l
- *Acinetobacter* spp.  $S \leq 4$  mg/l,  $R > 4$  mg/l
- *Staphylococcus* spp.  $S \leq 1$  mg/l,  $R > 1$  mg/l
- Especies no relacionadas  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 4$  mg/l

Según los productos referentes, los puntos de corte in vitro han sido útiles en la predicción de eficacia clínica de gentamicina cuando se administra sistémicamente. Estos puntos de corte podrían no ser aplicables a la administración oftálmica, puesto que se obtienen concentraciones superiores en los ojos y que las características físicoquímicas locales pueden influir en la actividad del medicamento en el lugar de administración.

#### Sensibilidad:

En determinadas especies, la prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por lo que es importante disponer de información local de las resistencias, en especial en el caso de tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que se cuestione la utilidad del antimicrobiano en algunos tipos de infecciones debe buscarse asesoramiento de expertos.

La siguiente información sólo constituye una guía aproximada de las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles a gentamicina en infecciones oculares. A continuación, se presentan especies bacterianas que se han obtenido de infecciones oculares externas.

#### **Especies Frecuentemente Sensibles**

##### **Microorganismos Gram positivos aerobios:**

*Bacillus cereus*

*Corynebacterium* spp.

*Staphylococcus aureus* (sensible a metilina)

*Staphylococcus* spp coagulasa-negativos (sensible a metilina)

##### **Microorganismos Gram negativos aerobios:**

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Moraxella catarrhalis*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

*Citrobacter* spp.

*Enterobacter* spp.

## Especies en las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema

### Microorganismos Gram positivos aerobios:

*Haemophilus influenzae*

*Staphylococcus aureus* (resistente a meticilina)

*Staphylococcus* spp. coagulasa-negativos (resistente a meticilina)

### Especies intrínsecamente resistentes

#### Miroorganismos Gram positivos aerobios:

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

*Streptococcus* grupo *viridans*

#### Microorganismos anaerobios:

*Propionibacterium acnes*

Propiedades farmacocinéticas:

Según referencias bibliográficas, no se dispone de información sobre la exposición sistémica a gentamicina después de su administración oftálmica, sin embargo, se ha notificado absorción sistémica tras aplicación dérmica sobre heridas y quemaduras. Después de administración oral, la absorción a través del tracto gastrointestinal es baja; por lo tanto, se espera que la exposición sistémica después de administración oftálmica sea muy baja. En conejos, la penetración ocular de gentamicina mostró ser muy baja en el ojo inflamado e indetectable en el ojo normal.

Datos de seguridad:

El perfil de toxicidad sistémica con aminoglucósidos y gentamicina está bien establecido. La exposición sistémica tras administración subcutánea o intramuscular a dosis tóxicas, muy por encima de las que resultan después de la administración oftálmica, puede asociarse con nefrotoxicidad y ototoxicidad.

## Indicaciones:

Oftagen® está indicado para el tratamiento de infecciones bacterianas de las estructuras superficiales del ojo producidas por microorganismos sensibles a gentamicina, como por ejemplo conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, úlceras corneales, blefaritis, blefaroconjuntivitis, meibomianitis, y dacriocistitis. También está indicado en profilaxis de infecciones oculares post-operatorias.

## Posología y Administración:

Posología

Solución oftálmica estéril:

La dosis normal es de 1 ó 2 gotas en el ojo afectado cada 4 horas, en infecciones severas se puede aplicar de 1 a 2 gotas cada hora.

Ungüento oftálmico estéril:

Aplicar una pequeña cantidad (un centímetro de ungüento) en el ojo afectado 2 o 3 veces al día.

Uso en insuficiencia hepática y renal:

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

Forma de administración

Vía oftálmica.

Para prevenir la absorción de las gotas a través de la mucosa nasal, especialmente en recién nacidos o niños,

debe ocluirse el conducto nasolagrimal con el dedo de 2 a 3 minutos después de la administración de las gotas. Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.

## Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otros aminoglucósidos o a alguno de los excipientes.

## Carcinogenesis:

Mutagenicidad:

Según referencias bibliográficas, los estudios realizados, los antibióticos aminoglucósidos, incluyendo gentamicina, tobramicina, amikacina, kanamicina, aminodeoxikanamicina, dibekacina y ribostamicina, no son mutagénicos.

Teratogenicidad:

Según referencias bibliográficas, después de administración sistémica a ratas preñadas de dosis aproximadamente 500 veces superiores a la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos, gentamicina ha demostrado reducir el peso corporal, peso renal y recuento glomerular medio en crías de rata. Además, estudios preclínicos con kanamicina y estreptomycin vía intramuscular e intraperitoneal administrados a animales preñados han mostrado ototoxicidad fetal. Sin embargo, no se dispone de estudios bien controlados con gentamicina en mujeres embarazadas. Tampoco hay estudios preclínicos de fertilidad con gentamicina.

## Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron prurito en el ojo, molestia e hiperemia ocular.

Tabla resumen de reacciones adversas:

Según referencias bibliográficas, las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  hasta  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  hasta  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  hasta  $< 1/1.000$ ), o muy raras ( $< 1/10.000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Sistema de Clasificación por Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Término preferido MedDRA (v.14.0)</b>
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad (ocular)
Trastornos oculares	Frecuentes	Fotofobia, prurito en el ojo, molestia ocular, hiperemia ocular
	Poco frecuentes	Queratitis, visión borrosa, ojo seco

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

## Precauciones y Advertencias:

Administrar únicamente por vía oftálmica.

El tratamiento oftálmico con aminoglucósidos puede dar lugar a reacciones de hipersensibilidad en algunos pacientes. La gravedad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales hasta reacciones generalizadas, tales como eritema, picor, urticaria, erupción cutánea, anafilaxia, reacciones anafilactoides o reacciones bullosas. Si con el uso de este medicamento aparecen signos de reacciones graves o

de hipersensibilidad debe interrumpirse el tratamiento.

Puede aparecer sensibilidad cruzada con otros aminoglucósidos y debe considerarse la posibilidad de que los pacientes hipersensibles a la gentamicina oftálmica pueden serlo también a otros aminoglucósidos tópicos o sistémicos.

En pacientes tratados con gentamicina vía sistémica o cuando se aplica por vía tópica en heridas abiertas o piel dañada, se han observado reacciones adversas graves como neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad. Aunque estas reacciones no se han descrito tras de la administración oftálmica de gentamicina, se recomienda precaución especialmente cuando se usa concomitantemente este u otros aminoglucósidos administrados por vía sistémica.

Como sucede con otros antibióticos, el uso prolongado puede producir un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluidos hongos. En caso de sobreinfección, el medicamento debe suspenderse y debe instaurarse el tratamiento apropiado.

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

#### Advertencias sobre excipientes

Oftagen® Solución Oftálmica 0,3%

Este medicamento contiene 0.010 g de cloruro de benzalconio en cada 100 ml de solución oftálmica. El cloruro de benzalconio se puede absorber por las lentes de contacto blandas y puede alterar el color de las lentes de contacto. Retirar las lentes de contacto antes de usar este medicamento y esperar 15 minutos antes de volver a colocarlas. El cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, especialmente si padece de ojo seco u otras enfermedades de la córnea (capa transparente de la zona frontal del ojo).

Consulte a su médico si siente una sensación extraña, escozor o dolor en el ojo después de usar este medicamento. Este medicamento contiene 0.758 g de Fosfato Bisódico Anhidro y 1.160 g de Bifosfato de Sodio Anhidro en cada 100 ml de solución oftálmica. Si sufre de daño grave en la capa trasparente de la parte frontal del ojo (córnea) el tratamiento con fosfatos, en casos muy raros, puede provocar parches nublados en la córnea debido al calcio.

Oftagen® ungüento oftálmico 0,3%

Contiene Timerosal, puede producir reacciones alérgicas.

#### EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

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

## Embarazo y Lactancia:

#### Embarazo:

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de este medicamento en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras administración subcutánea de gentamicina. No cabe esperar efectos en el embarazo puesto que la exposición sistémica a gentamicina es insignificante. No obstante, no se recomienda la utilización de este medicamento durante el embarazo.

#### Lactancia:

La gentamicina se excreta en la leche materna tras administración sistémica. Se desconoce si tras administración oftálmica la gentamicina se excreta en la leche materna. No cabe esperar efectos en lactantes puesto que la exposición sistémica a gentamicina es insignificante. No obstante, no se puede excluir que existe un riesgo para el lactante. Debe decidirse la conveniencia de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con este medicamento valorando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad:

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de gentamicina sobre la

fertilidad.

## Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción. Sin embargo, no se han descrito interacciones clínicas relevantes. Dada la baja concentración sistémica de gentamicina después de la administración oftálmica de este medicamento es poco probable que se produzca interacciones medicamentosas.

## Sobredosificación:

Una sobredosis oftálmica de este medicamento puede ser eliminada de los ojos con agua templada si se aplica inmediatamente después de la administración de la solución o ungüento.

Debido a las características de esta preparación, no son de esperar efectos tóxicos con una sobredosis oftálmica de este medicamento, ni en el caso de ingestión accidental del contenido de un frasco.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otras personas.

# OFTAGEN COMPUESTO

Antibiótico oftálmico / Corticoide



## Descripción:

OFTAGEN Compuesto es una combinación esteroide-antibiótico de uso oftálmico

## Composición:

Cada mL de solución oftálmica estéril contiene:

Gentamicina (como sulfato)	3 mg
Betametasona fosfato disódico	1 mg
Excipientes c.s.	

Cada gramo de ungüento oftálmico contiene:

Gentamicina (como sulfato)	3 mg
Betametasona fosfato disódico	1 mg
Excipientes c.s.	

## Presentaciones:

Solución oftálmica: Frasco gotario con 5 ml

Ungüento oftálmico: Pomo con 3,5 g

## Propiedades Farmacológicas:

Es una combinación esteroide-antibiótico indicada en el tratamiento en aquellas afecciones oculares que se caracterizan por la presencia de un componente infeccioso junto a una respuesta inflamatoria. La Betametasona suprime la respuesta inflamatoria de los tejidos, disminuyendo la intensidad de la vasodilatación, hiperemia, exudación, infiltración leucocitaria. También tiene la propiedad de inhibir la respuesta alérgica de los tejidos, principalmente en las dermatitis oculares (eczema alérgico). Por otra parte, esta acción se refuerza por la presencia de Gentamicina sulfato, activa contra un gran número de bacterias Gram positivas y Gram negativas. Es sensible especialmente frente a *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis* y *Proteus indol* positivo. Las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* también son sensibles.

### MECANISMO DE ACCIÓN

La gentamicina es bactericida, ya que actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas uniéndose con la subunidad ribosomal 30S de la bacteria.

Mientras que betametasona logra la disminución de la inflamación gracias a diversos mecanismos, betametasona es capaz de inducir la síntesis de la proteína anti-inflamatoria, lipocortin. Esta proteína inhibe la enzima fosfolipasa A2, deteniendo la síntesis de prostaglandinas y lipoxigenasas. Betametasona se une a los receptores de glucocorticoides (GR) que se encuentran en el citoplasma. La activación de estos receptores produce un aumento en la expresión de genes anti-inflamatorios (por ejemplo, lipocortin, endopeptidasas, los inhibidores del activador del plasminógeno). Betametasona también disminuye la estabilidad de algunas moléculas de ARN mensajero alterando la transcripción de algunos genes, genes que son los que participan en la síntesis de la colagenasa, elastasa, activador del plasminógeno, óxido nítrico sintetasa, 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 glucocorticoide.

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 corticosteroides, se ha reportado ardor transitorio, irritación local, visión borrosa, fotofobia, molestias oculares o dolor, sensación de cuerpo extraño, hiperemia, prurito, costras en el margen palpebral, sensación pegajosa, sequedad ocular, edema, queratitis, lagrimeo. Midriasis y ptosis también se han producido.

## Precauciones y Advertencias:

El uso de gentamicina puede dar lugar al crecimiento de organismos no susceptibles a gentamicina, incluidos hongos. Si se produce superinfección durante la terapia con gentamicina, debe interrumpirse la administración de este medicamento y debe iniciarse el tratamiento de la infección según prescripción médica.

Se han reportado pacientes con queratitis producto del uso de contenedores multidosis de medicamentos oftálmicos tópicos. Estos contenedores habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o alteración de la superficie epitelial ocular. Los pacientes deben ser informados de que con el fin de evitar contaminar el colirio o ungüento de OFTAGEN compuesto, se debe evitar que la punta del 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



## Descripción:

OFTALER contiene ketotifeno, un derivado del benzocicloheptatofeno 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 ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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



## Bibliografía:

Ficha Técnica del producto Nafazolina hidrocloreto 0,25mg/mL / Antazolina fosfato 5mg/mL Colirio en Solución publicado por la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS). Fecha revisión: Junio 2016.

## Descripción:

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 hidrocloreto 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 alérgeno, 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-aminoxidasa (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 náuseas, 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.



# OFTIC

**Analgésico Antiinflamatorio oftálmico no esterooidal**



## Bibliografía:

Folleto del producto Diclofenaco 1mg/ml colirio en solución publicado por Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión: Mayo 2021.

## Descripción:

OFTIC solución oftálmica contiene Diclofenaco sódico, un antiinflamatorio no esterooidal

## Composición:

Cada 1 ml (25 gotas) de solución oftálmica contienen:  
Diclofenaco sódico 1 mg  
Excipientes c.s.

Cada 100 ml de solución oftálmica contienen:  
Diclofenaco sódico 0,1 g  
Excipientes: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario

## Presentaciones:

Envase sellado con 10 ml de solución oftálmica estéril

## Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiinflamatorios no esteroideos, código ATC: S01BC03

El diclofenaco es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con unas características de polaridad que le confieren una buena difusión en los tejidos y una elevada actividad antiinflamatoria en el lugar de la aplicación. Se considera que los efectos farmacológicos del diclofenaco son mediados por la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas. Su actividad antiinflamatoria tópica caracteriza al diclofenaco sódico como un antiinflamatorio de elevada potencia, comparable a la evidenciada después de la aplicación ocular con corticosteroides.

Tras paracentesis, Diclofenaco ha demostrado reducir notablemente la concentración de proteínas en el humor acuoso y la acumulación de leucocitos en la cámara anterior. Además, previene el incremento de la presión intraocular y la liberación de proteínas inducidas por la acción del ácido araquidónico, al igual que reduce los síntomas inflamatorios y el incremento de la presión ocular provocada por quemaduras con álcalis.

Propiedades farmacocinéticas:

Según referencias bibliográficas, los estudios de farmacocinética en conejo demuestran que el fármaco penetra rápidamente en la córnea y alcanza las diferentes regiones oculares. Después de 20 minutos ya se observan

concentraciones humorales de diclofenaco. La concentración máxima en el humor acuoso se alcanza entre 60 y 120 minutos, hallándose concentraciones superiores a 0,1 µg/ml a las 4 horas de la instilación.

Según referencias bibliográficas, los ensayos llevados a cabo en el hombre indican que el fármaco alcanza la concentración máxima en el plasma a los 20 minutos, presentando una vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) similar a la obtenida después de su administración oral. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas son aproximadamente 1.000 veces inferiores a las obtenidas tras la administración de 50 mg por vía oral.

Su perfil farmacocinético justifica el rápido, potente y duradero efecto antiinflamatorio puesto en evidencia durante los ensayos clínicos.

## Indicaciones:

Oftic® se utiliza para el tratamiento de la inflamación producida en pacientes sometidos a cirugía de catarata.

## Posología y Administración:

Posología

Vía de administración: oftálmica

Dosis según prescripción médica.

Dosis usual: 1 gota de diclofenaco sódico oftálmico debe aplicarse en el ojo afectado cuatro veces al día, empezando 24 horas después de la cirugía de cataratas y continuando a través de las primeras 2 semanas del periodo postoperatorio.

Pacientes de edad avanzada:

No hay ninguna indicación por la que la dosis deba modificarse en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica:

El uso de Oftic® no está indicado en niños. La experiencia en niños se limita a algunos estudios clínicos publicados en cirugía del estrabismo.

Forma de administración:

Debe informarse a los pacientes lo siguiente:

- Lavarse las manos cuidadosamente antes de abrir el envase
- Evitar el contacto entre la punta del gotero y el ojo, o las estructuras de alrededor ya que podría contaminarse la solución.
- Con la cabeza inclinada hacia atrás, separar hacia abajo el párpado inferior e instilar la gota en el saco conjuntival mientras se dirige la mirada hacia arriba.

La absorción sistémica puede reducirse mediante oclusión nasolagrimal o cerrando los ojos durante 5 minutos, tras la instilación del colirio. Esto comportará una disminución de los efectos adversos sistémicos y un aumento de la actividad local.

Antes de usar otros medicamentos oftálmicos esperar como mínimo 5 minutos.

## Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición del medicamento.
- Como otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, el diclofenaco también está contraindicado en pacientes en los que los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda se desencadenan con ácido acetilsalicílico o con otros fármacos con actividad inhibidora de la prostaglandina sintetasa. Existe la posibilidad de aparición de sensibilidad cruzada con el ácido acetilsalicílico, los derivados del ácido fenilacético y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos.

## Reacciones Adversas:

A continuación, se presentan las reacciones adversas con el término preferente de MedDRA, clasificadas por órgano/sistema y frecuencia (las frecuencias se definen como: muy frecuentes  $\geq 1/10$ , frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ , raras  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ , muy raras  $< 1/10.000$  o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

MedDRA Órgano-sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones					Rinitis
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad	
Trastornos oculares	Dolor ocular	Irritación ocular	Prurito en el ojo, hiperhemia ocular, visión borrosa, alteración corneal	Queratitis punteada, queratitis ulcerosa, 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 Oflic® 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 Oflic®.

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:

Oflic® Contiene Tiomersal, puede provocar reacciones alérgicas.

Oflic® Contiene Tiomersal, en contacto tópico puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de

contacto) y coloración.

Optic® 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 Optic®, 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 Optic®

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 Optic®, 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 Optic® 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.

# OLOF

**Descongestionante / Antihistamínico**



## Bibliografía:

Folleto producto Olopatadina 1mg/ml colirio en solución, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Revisión: Noviembre 2018.

## Descripción:

OLOF® contiene Olopatadina, principio activo que pertenece al grupo farmacológico de descongestionantes y antialérgicos oftalmológicos.

## Composición:

Cada 1 mL (28 gotas) de solución oftálmica estéril OLOF® contiene:  
Olopatadina (como clorhidrato) 2 mg  
Excipientes: c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril de OLOF® contiene:  
Olopatadina (como clorhidrato) 0,2 g  
Excipientes: c.s.

## Presentaciones:

Frasco gotario con 5 ml de solución oftálmica estéril

## Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: oftalmológicos; descongestivos y antialérgicos; otros antialérgicos. Código ATC: S01GX 09

La olopatadina es un agente antialérgico/antihistamínico potente y selectivo que ejerce su efecto a través de varios mecanismos de acción diferentes. Antagoniza la histamina (mediador primario de las respuestas alérgicas en humanos) y evita que la histamina induzca la formación de citocina inflamatoria por las células epiteliales de la conjuntiva. Según referencias bibliográficas, los datos de estudios in vitro sugieren que puede actuar sobre los mastocitos de la conjuntiva humana, para inhibir la liberación de mediadores pro-inflamatorios. En pacientes con el conducto nasolagrimal no obstruido, se observó que la administración oftálmica de olopatadina reduce los signos y síntomas nasales, que con frecuencia acompañan a la conjuntivitis alérgica estacional. No produce un cambio clínicamente significativo en el diámetro de la pupila.

Propiedades farmacocinéticas

### Absorción:

Como otros fármacos administrados vía oftálmica, la olopatadina se absorbe a nivel sistémico. No obstante, la absorción sistémica de la olopatadina administrada vía oftálmica es mínima, alcanzando concentraciones plasmáticas que van desde por debajo del límite de cuantificación (< 0,5 ng/ml) hasta 1,3 ng/ml. Estas concentraciones son de 50 a 200 veces inferiores a las que se obtienen con dosis orales bien toleradas.

### Eliminación:

En los estudios farmacocinéticos realizados según el producto referente, utilizando la vía oral, la semivida plasmática fue aproximadamente de 8 a 12 horas, y la eliminación fue predominantemente mediante excreción renal. Aproximadamente un 60-70% de la dosis se recuperó en la orina como fármaco sin metabolizar. En la orina se detectaron concentraciones bajas de dos metabolitos, el mono-desmetil y el N-óxido.

Como la olopatadina se excreta principalmente en la orina como fármaco sin metabolizar, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento medio de creatinina 13,0 ml/min) presentan alteración de los parámetros farmacocinéticos de la olopatadina, con concentraciones pico 2,3 veces superiores a las de los adultos sanos. Según referencias bibliográficas, tras la administración de 10 mg por vía oral en pacientes sometidos a hemodiálisis (sin flujo urinario), las concentraciones plasmáticas de olopatadina fueron significativamente menores el día de la hemodiálisis que el día sin hemodiálisis, lo que sugiere que la olopatadina puede ser eliminada por hemodiálisis.

En estudios comparativos de la farmacocinética de dosis orales de 10 mg de olopatadina en jóvenes (media de 21 años) y pacientes de edad avanzada (media de 74 años) no se observaron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas (AUC), unión a proteínas o excreción urinaria del fármaco inalterado y de sus metabolitos.

Se ha realizado un estudio sobre insuficiencia renal tras la administración oral de olopatadina en pacientes con insuficiencia renal grave. Los resultados indican que en estos pacientes cabe esperar concentraciones plasmáticas algo más elevadas de Olopatadina.

Como las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras la administración oftálmica de olopatadina son de 50 a 200 veces inferiores que las obtenidas con dosis orales bien toleradas no cabe esperar que se necesite un ajuste de dosis en pacientes ancianos ni en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que el metabolismo hepático es una vía de eliminación secundaria, no cabe esperar que sea necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

### DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Según referencia bibliográfica, los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis múltiple, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad sobre la reproducción. Estudios en animales han mostrado una reducción en el crecimiento de las crías lactantes de hembras que recibieron dosis sistémicas de olopatadina muy por encima del nivel máximo recomendado para el uso oftálmico en humanos. Se ha detectado olopatadina en la leche de ratas lactantes tras administración oral.

## Indicaciones:

Tratamiento de la picazón ocular asociada con la conjuntivitis alérgica.

## Posología y Administración:

### Posología:

La dosis usual es de una gota de Olof® una vez al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). El tratamiento puede mantenerse hasta un máximo de cuatro meses, si se considera necesario.

### Uso en pacientes de edad avanzada:

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

### Pacientes pediátricos:

Olof® se puede utilizar en pacientes pediátricos a partir de 3 años o mayores a la misma dosis que en adultos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Olof® en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal:

No se ha estudiado la olopatadina en forma de colirio en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No obstante, no se espera que sea necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Forma de administración:

Uso exclusivo por vía oftálmica.

Después de quitar el tapón, debe comprobarse que el cuentagotas está limpio. Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Se debe mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.

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

## Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

## Reacciones Adversas:

En ensayos clínicos del producto referente realizados en 1680 pacientes, se administró olopatadina de una a cuatro veces al día en ambos ojos hasta un máximo de cuatro meses como monoterapia o como terapia coadyuvante a 10 mg de loratadina. Aunque puede esperarse que aproximadamente un 4,5% de los pacientes experimenten reacciones adversas relacionadas con el uso de olopatadina, sólo un 1,6% de los pacientes abandonaron los ensayos clínicos debido a estas reacciones adversas. Durante los ensayos clínicos no se notificaron reacciones adversas oftálmicas ni sistémicas graves relacionadas con olopatadina. La reacción adversa relacionada con el tratamiento notificada con más frecuencia consistió en dolor ocular, con una incidencia promedio del 0,7%.

La valoración de las reacciones adversas está basada en las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ). Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ). Muy raras ( $< 1/10.000$ ). Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Rinitis
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Hipersensibilidad, hinchazón de cara
	Frecuentes	Cefalea, disgeusia
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Mareo, hipoestesia
	No conocida	Somnolencia
	Frecuentes	Dolor ocular, irritación ocular, ojo seco, sensación anormal en el ojo
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Erosión corneal, defecto del epitelio corneal, trastorno del epitelio corneal, queratitis puntiforme, queratitis, manchas corneales, secreción ocular, fotofobia, visión borrosa, agudeza visual disminuida, blefaroespasmos, molestia ocular, prurito ocular, folículos conjuntivales, trastorno conjuntival, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, eritema del párpado, edema palpebral, trastorno del párpado,

		hiperemia ocular
	No conocida	Edema corneal, edema ocular, hinchazón ocular, conjuntivitis, midriasis, deterioro visual, costra en margen de párpado
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Sequedad nasal
	No conocida	Disnea, sinusitis
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Náuseas, vómitos,
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis de contacto, sensación de ardor en piel, piel seca
	No conocida	Dermatitis, eritema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
	No conocida	Astenia, malestar general

En algunos pacientes con córneas dañadas significativamente, muy raramente se han notificado casos de calcificación corneal relacionados con el uso de colirios que contienen fosfatos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

## Precauciones y Advertencias:

Olof® es un agente antialérgico/antihistamínico que, aunque se administre vía oftálmica se absorbe a nivel sistémico. Debe interrumpirse el tratamiento si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad.

Advertencia de excipientes: Olof® contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio produce queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Se aconseja un especial seguimiento de aquellos pacientes que presenten ojo seco o trastornos de la córnea, y utilizan el producto con frecuencia o durante un periodo prolongado.

Olof® contiene 0,260 g de fosfato Bisódico Anhidro en cada 100 ml de solución oftálmica. Si sufre de daño grave en la capa trasparente de la parte frontal del ojo (córnea) el tratamiento con fosfatos, en casos muy raros, puede provocar parches nublados en la córnea debido al calcio. Olof® contiene 0,01 g de cloruro de benzalconio en cada 100 ml de solución oftálmica. El cloruro de benzalconio se puede absorber por las lentes de contacto blandas y puede alterar el color de las lentes de contacto. Retirar las lentes de contacto antes de usar este medicamento y esperar 15 minutos antes de volver a colocarlas. El cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, especialmente si padece de ojo seco u otras enfermedades de la córnea (capa transparente de la zona frontal del ojo). Consulte a su médico si siente una sensación extraña, escozor o dolor en el ojo después de usar este medicamento.

### EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

Después de la instalación, puede aparecer visión borrosa transitoria, que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos transitorios en la visión, se debe aconsejar al paciente que espere hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar maquinaria.

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No hay datos, o éstos son limitados, relativos al uso de olopatadina oftálmica en mujeres embarazadas.

Según referencia bibliográfica, los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción

tras administración sistémica. No se recomienda utilizar olopatadina durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

#### Lactancia:

Los datos disponibles en animales muestran que olopatadina se excreta en la leche tras administración oral. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

No debe utilizarse Olof® durante la lactancia.

#### Fertilidad:

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de olopatadina sobre la fertilidad en humanos.

## Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos.

Los estudios in vitro del producto referente han mostrado que la olopatadina no inhibe reacciones metabólicas que involucran al citocromo P-450 isoenzimas 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Estos resultados indican que no es probable que se produzcan interacciones metabólicas al administrar olopatadina juntamente con otras sustancias activas.

## Sobredosificación:

No existen datos disponibles en humanos en relación con la sobredosis por ingesta deliberada o accidental. La olopatadina tiene una toxicidad aguda baja en animales. La ingesta accidental del contenido completo de un frasco de olopatadina daría lugar a una exposición sistémica máxima de 5 mg de olopatadina. De esta exposición, resultaría una dosis final de 0,5 mg/kg en un niño de 10 kg, asumiendo una absorción del 100%.

En perros, la prolongación del intervalo QTc se observó solamente tras exposiciones bastante superiores a la exposición máxima en humanos, de lo que se deduce poca importancia clínica. No se observó prolongación significativa del intervalo QTc comparado con placebo, tras la administración de una dosis oral de 5 mg dos veces al día, durante 2,5 días, a 102 voluntarios sanos, jóvenes y pacientes de edad avanzada de ambos sexos. El intervalo de concentraciones plasmáticas de olopatadina en estado estacionario (35 a 127 ng/ml) observadas representan, al menos, un margen de seguridad de 70 veces para la olopatadina oftálmica con respecto a los efectos sobre la repolarización cardíaca.

En el caso de sobredosis debe monitorizarse y tratarse adecuadamente al paciente.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños

Almacenar a la temperatura indicada en el envase

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico

No recomiende este medicamento a otras personas

# PERTIUM

Antihipertensivo



## Descripcion:

PERTIUM contiene nebivolol, un antihipertensivo betabloqueador adrenérgico cardioselectivo B1.

## Composición:

Cada comprimido contiene:  
Nebivolol (Como clorhidrato) 5 mg  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos

## Propiedades Farmacológicas:

Nebivolol es un antihipertensivo clasificado como betabloqueador adrenérgico cardioselectivo (beta 1) que se presenta como una mezcla racémica de SRRR-Nebivolol (D-Nebivolol) y RSSS-Nebivolol (L-Nebivolol). En pacientes metabolizadores rápidos (la mayoría de la población) y en dosis menores o iguales a 10 mg, Nebivolol es preferentemente bloqueador beta 1 selectivo. En metabolizadores lentos y altas dosis, Nebivolol tiene un efecto bloqueador sobre receptores beta1 y beta 2. Nebivolol reduce la frecuencia cardiaca y la presión arterial, tanto en reposo como en esfuerzo, en normotensos e hipertensos. A dosis terapéuticas, Nebivolol carece de efecto antagonista sobre receptores alfa adrenérgicos. Durante el tratamiento, tanto crónico como agudo, la resistencia vascular sistémica disminuye en pacientes tratados con Nebivolol.

Se ha demostrado que Nebivolol revierte la disfunción endotelial en pacientes hipertensos, al aumentar la producción endotelial de Oxido Nítrico, lo que se traduce en una protección vascular adicional durante el tratamiento con este compuesto.

En estudios animales tanto in vivo como in vitro se ha demostrado que Nebivolol no presenta un efecto simpaticomimético intrínseco. En voluntarios sanos se ha demostrado que Nebivolol no tiene efecto significativo sobre la capacidad ni la resistencia en el test de esfuerzo máximo.

### MECANISMO DE ACCIÓN:

Aunque su mecanismo de acción no está completamente aclarado, se plantea que su efecto deriva de la combinación de 2 actividades farmacológicas:

- Antagonista competitivo selectivo de receptores beta-1, actividad que es atribuida a D-Nebivolol, y que sería en gran parte responsable de la reducción de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca.
- Propiedad vasodilatadora moderada debida posiblemente a una activación de la vía de L-arginina/Oxido nítrico, actividad que es atribuida a L-Nebivolol, que además parece reducir u oponerse al efecto inótrono negativo del D-Nebivolol, lo que resultaría en una resistencia vascular periférica disminuida con un gasto cardiaco

conservado.

## FARMACOCINÉTICA:

Ambos enantiómeros de Nebivolol son rápidamente absorbidos luego de la administración oral. No hay influencia de los alimentos en su absorción y puede ser administrado durante o después de las comidas. Nebivolol es extensamente metabolizado y una parte pasa a metabolitos hidroxilados activos. Es metabolizado por hidroxilación alicíclica y aromática, N-dealkilación y glucuronización. El metabolismo de Nebivolol por hidroxilación ocurre por la vía de Citocromo P450, isoenzima CYP2D6.

Luego de la administración oral, la biodisponibilidad de Nebivolol es de 12% para los metabolizadores rápidos y prácticamente completa para los metabolizadores lentos. En el equilibrio, y a dosis terapéuticas, el peak de concentración plasmática de Nebivolol inalterado, es de 23 veces más elevado en metabolizadores lentos en comparación a los metabolizadores rápidos. Los peak promedio de concentraciones plasmáticas aparecen aproximadamente entre 1,5 a 4 horas post administración. Debido a las variaciones interindividuales, por las diferentes características de metabolización, se hace necesaria una adaptación posológica en cada caso. Para metabolizadores rápidos la vida media de eliminación de los enantiómeros de Nebivolol es de alrededor de 10 horas. Para metabolizadores lentos la vida media es 3 a 5 veces más prolongada. Para los metabolizadores rápidos los valores plasmáticos de RSSS-Nebivolol son ligeramente más elevados que los del SRRR-Nebivolol. En el caso de metabolizadores lentos esta diferencia no es significativa. Para los metabolizadores rápidos, la vida media de eliminación de ambos enantiómeros es de alrededor de 24 horas para Nebivolol y de varios días para los metabolitos hidroxilados. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis administrada, entre dosis de 1 y 30mg de Nebivolol. La farmacocinética de Nebivolol no es modificada por la edad. Ambos enantiómeros se enlazan extensamente a albúminas. El enlace a proteínas plasmáticas es de alrededor del 98 %. Luego de una semana de administración de Nebivolol, el 38% de la dosis es excretada a través de la orina y el 48% a través de las heces. La excreción urinaria de Nebivolol en forma inalterada es inferior al 0,5% de la dosis. Volumen de distribución: 695 a 2.755 L.

Clasificación Terapéutica: Antihipertensivo. Bloqueador beta adrenérgico selectivo.

## Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial, solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable, leve, moderada y severa, junto a terapias estándar (por ejemplo diuréticos, digoxina, inhibidores ECA y antagonistas de la angiotensina II) en pacientes de edad mayor o igual a 70 años.

## Posología y Administración:

Uso oral. Administrar según prescripción médica.

Hipertension arterial: Dosis adultos La dosis debe ser individualizada de acuerdo a las necesidades de cada paciente. Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial recomendada es de 5 mg una vez al día, con o sin alimentos, administrada como monoterapia o en combinación con otros agentes. El efecto de la terapia se evidencia en 1-2 semanas. Para pacientes que requieren posterior disminución de la presión sanguínea, la dosis puede aumentarse hasta 40 mg, a intervalos de 2 o más semanas.

El aumento de la frecuencia de la dosis no ha demostrado presentar beneficios adicionales.

En pacientes con falla renal severa (clearance de creatinina menor de 30ml/min.), la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg una vez al día. Incrementos de la dosis pueden realizarse con cautela, si se requieren.

Insuficiencia hepática: Los datos con insuficiencia hepática son limitados, por lo que el uso de nebivolol está contraindicado.

Insuficiencia cardiaca crónica estable (ICR): Dosis adultos: Los pacientes deben tener una insuficiencia cardiaca

crónica (ICR) sin insuficiencia aguda en las últimas seis semanas. El médico debe tener experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica. Para pacientes en tratamiento con medicamentos cardiovasculares, incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o IECAs y/o antagonistas de la angiotensina II, la dosis de estos medicamentos debe quedar establecida durante las dos semanas previas al inicio del tratamiento con Nebivolol. El tratamiento de la ICR estable debe iniciarse y enseguida aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar una dosis óptima e individual de mantenimiento.

El ajuste de dosis se debe hacer a intervalos semanales o bisemanales según tolerancia del paciente. Administrar 1,25 mg de Nebivolol una vez al día; luego incrementar a 2,5 mg una vez al día; enseguida subir a 5 mg una vez al día y finalmente a 10 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada es de 10mg. El inicio y el escalamiento de la dosis deben ser bajo supervisión médica experimentada.

La aparición de efectos secundarios puede impedir que los pacientes puedan recibir las dosis máximas recomendadas. En estos casos, la dosis alcanzada podrá disminuirse gradualmente y reintroducirse cuando se estime necesario. Durante la fase de ajuste, y en caso de empeorar la insuficiencia cardiaca o la intolerancia al tratamiento, se recomienda partir reduciendo la dosis o suspenderla completamente en caso que el paciente presente hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo AV.

Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis si la insuficiencia es leve a moderada. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa, por lo que no está recomendado en estas circunstancias.

Insuficiencia hepática: Los datos con insuficiencia hepática son limitados, por lo que el uso de Nebivolol está contraindicado.

## Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Nebivolol o a alguno de los excipientes de la formulación. Insuficiencia hepática o alteraciones severas de la función hepática.

Los betabloqueadores están contraindicados en los siguientes casos: Shock cardiogénico, insuficiencia cardiaca no controlada, enfermedad sinusal incluyendo bloqueo sinoauricular, bloqueo aurículoventricular, feocromocitoma no tratado, acidosis metabólica, bradicardia severa, hipotensión, formas severas de problemas circulatorios periféricos.

Antecedentes de broncoespasmo y asma.

Embarazo y lactancia

## Reacciones Adversas:

Se han detectado los siguientes efectos adversos, con una frecuencia menor o igual al 1%: dolor de cabeza, fatiga, mareos, diarrea, náusea, insomnio, dolor del pecho, bradicardia, disnea, palpitaciones, rash, edema periférico.

## Precauciones y Advertencias:

Las precauciones de uso son similares a las descritas para todos los betabloqueadores:

- La discontinuación abrupta de este medicamento en enfermedad coronaria puede exacerbar la angina o causar arritmias o un infarto miocárdico. Se recomienda hacerlo en un período de 1 a 2 semanas, y considerar restituirlo si la angina empeora o se desarrolla insuficiencia coronaria.
- Usar con precaución en anestesia general.
- Aunque Nebivolol no afecta significativamente parámetros metabólicos como sensibilidad a la insulina o tolerancia a la glucosa, se recomienda usar con precaución en pacientes diabéticos, ya que el uso de Nebivolol

podría enmascarar una hipoglicemia, particularmente algunas manifestaciones de la hipoglicemia como la taquicardia. Los beta-bloqueadores no selectivos pueden potenciar una hipoglicemia inducida por insulina y retardar la recuperación de los niveles séricos de glucosa. Se desconoce si Nebivolol tiene estos efectos. Pacientes que sufren de hipoglicemias espontáneas o pacientes diabéticos tratados con insulina o hipoglicemiantes orales deben ser advertidos de esta posibilidad y Nebivolol debería ser usado con precaución.

- Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo. La discontinuación abrupta en tirotoxicosis puede ocasionar una crisis tirotóxica.
- Usar con precaución en pacientes con bronconeumopatía crónica obstructiva.
- Usar con precaución en pacientes con severo daño renal.
- El uso de beta-bloqueadores debe ser considerado con precaución en pacientes con psoriasis.
- La administración de beta-bloqueadores puede agravar las reacciones anafilácticas.
- No es recomendable la administración de Nebivolol en niños y adolescentes, pues no hay estudios suficientes que garanticen la seguridad y eficacia de este fármaco en estos grupos.
- Uso en geriatría: Los pacientes ancianos son más susceptibles a los efectos adversos de estos medicamentos. Se ha asociado el uso de beta-bloqueadores con un incremento o exacerbación de alteraciones mentales en pacientes ancianos. Usar con precaución en este grupo etario.
- Uso concomitante con bloqueadores de calcio del tipo verapamilo o diltiazem puede afectar la frecuencia y el ritmo cardíaco.
- No se recomienda su uso concomitante con otros beta-bloqueadores.
- En casos de falla cardíaca congestiva compensada debe usarse con precaución, pues puede empeorar la contractilidad miocárdica y profundizarse la falla cardíaca. Considerar su discontinuación si esto sucede.
- Precaución si existe daño renal severo y en daño hepático moderado, por riesgo de toxicidad de la droga.

## Embarazo y Lactancia:

No se recomienda el uso de Nebivolol en el embarazo. Los beta-bloqueadores atraviesan la placenta y reducen la perfusión placentaria, lo que se asocia con retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto y parto prematuro.

No se recomienda el uso de Nebivolol en la lactancia, ya que los estudios en animales demuestran que éste se excreta a través de la leche materna.

## Interacciones:

Las drogas que inhiben la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450, se puede esperar que incrementen los niveles plasmáticos de Nebivolol. Cuando este es co-administrado con un inhibidor o un inductor de esta enzima, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados y las dosis de Nebivolol ajustadas de acuerdo a las concentraciones plasmáticas detectadas. Estudios in vitro han demostrado que concentraciones terapéuticamente relevantes de ambos enantiómeros de Nebivolol no inhiben citocromo P450.

Las siguientes drogas se ha visto que interactúan al administrarse concomitantemente:

- Fluoxetina: incrementa niveles plasmáticos de Nebivolol.
- Antagonistas H-2 de histamina (ranitidina, cimetidina) incrementan niveles plasmáticos de nebivolol.
- Sildenafil: disminuye niveles plasmáticos de Sildenafil, y aumenta riesgo de hipotensión.

Las siguientes drogas han demostrado no interactuar con Nebivolol cuando se administran concomitantemente.

- Digoxina
- Warfarina
- Diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida)
- Ramipril
- Losartan
- Carbón activado
- Acetaminofeno
- Aspirina
- Atorvastatina

- Esomeprazol
- Ibuprofeno
- Levotiroxina
- Metformina
- Simvastatin
- Tocoferol

## Sobredosificación:

Los signos y síntomas más comunes asociados con sobredosis de Nebivolol son bradicardia e hipotensión. Otros eventos adversos reportados con sobredosis de Nebivolol incluyen falla cardíaca, mareos, hipoglicemia, fatiga y vómitos. Así como broncoespasmo y bloqueo cardíaco. Debido a la extensa unión a proteínas que presenta Nebivolol, la diálisis no mejora la depuración de Nebivolol. Cuando se presenta sobredosis con este fármaco, se deben tomar las medidas de soporte generales, así como las específicas enfocadas a revertir los síntomas presentes.

## Almacenaje:

Almacenar a no más de 30 °C

Mantener lejos del alcance de los niños.

Mantener en su envase original.

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

# RINOVAL

Corticoide nasal



## Descripción:

RINOVAL contiene mometasona, un antialérgico corticoide nasal.

## Composición:

Cada dosis contiene:  
Mometasona Furoato (como monohidrato) 50 mcg  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Frasco con 120 dosis

## Propiedades Farmacológicas:

RINOVAL es mometasona furoato, un eficaz corticosteroide sintético con propiedades anti-inflamatorias y una menor incidencia de efectos adversos que otros corticosteroides.

Los corticosteroides actúan sobre múltiples tipos de células (mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos) y mediadores (histamina, eicosanoides, leucotrienos y citoquinas) que participan en la inflamación.

Los corticoides inhiben la respuesta inflamatoria mecánica, química o inmunológica. Aunque su mecanismo de acción sobre la mucosa nasal es desconocido, los corticosteroides inhiben el edema, la deposición de fibrina, la dilatación capilar y la migración de los leucocitos y fagocitos en la respuesta inflamatoria aguda.

Los efectos de mometasona, en la mucosa nasal, después de 12 meses de tratamiento fueron examinados en 46 pacientes con rinitis alérgica. No había evidencia de atrofia y hubo una marcada reducción de la eosinofilia intraepitelial y la infiltración de células inflamatorias.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Aunque no se conoce el mecanismo de acción exacto de mometasona, se sabe que los corticoides tienen múltiples acciones, como son la actividad anti-inflamatoria, las propiedades inmunosupresoras, y las acciones antiproliferativas.

Los efectos antiinflamatorios de mometasona son resultado de la disminución en la síntesis, la liberación y la actividad de los mediadores de la inflamación (cininas, histamina, enzimas liposomales, prostaglandinas, leucotrienos) permitiendo la reducción de las manifestaciones iniciales del proceso inflamatorio.

Los corticosteroides inhiben la marginación y la posterior migración celular a la zona de la lesión, los corticosteroides también son capaces de invertir la dilatación y el aumento de permeabilidad de los vasos sanguíneos, dando como resultado un menor acceso de las células a los sitios de lesión. Esta acción vasoconstrictora disminuye la extravasación, la hinchazón y el malestar.

Las propiedades inmunosupresoras de mometasona disminuyen la respuesta de las reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada. Tras la administración de mometasona se pueden observar disminuciones de histamina, de los niveles de proteína catiónica, de los neutrófilos, proteínas de adhesión celular epitelial y eosinófilos.

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

### Absorción:

Mometasona furoato administrado en forma de spray nasal es virtualmente indetectable en el plasma.

### Distribución:

La unión a proteínas plasmáticas in vitro de mometasona es del 98% a 99% cuando las concentraciones se encuentran en el rango de 5 a 500 ng / mL.

### Metabolismo:

Después de la administración nasal, la droga que se ingiere y se absorbe se metaboliza extensamente a varios metabolitos.

### Excreción:

Luego de una administración intravenosa, el tiempo de vida media de mometasona es de 5,8 horas. Algo de la dosis absorbida es excretada como metabolitos, mayormente vía biliar, y en forma escasa por la orina.

### Poblaciones especiales:

La farmacocinética de mometasona no ha sido adecuadamente estudiada en pacientes que sufren daño renal, hepático, y tampoco en ancianos.

## Indicaciones:

- Tratamiento de los síntomas de la rinitis estacional y perenne en adultos y pacientes pediátricos a partir de los 2 años.
- Profilaxis de los síntomas nasales de la rinitis alérgica en adultos y niños mayores de 12 años de edad 2 a 4 semanas antes del comienzo de la exposición al alérgeno.
- Indicado en adultos y mayores de 12 años como tratamiento adicional a los antibióticos para los episodios de sinusitis aguda.
- Tratamiento de Pólipos nasales en pacientes desde los 18 años de edad

## Posología y Administración:

### Uso Nasal

Dosis: Según prescripción médica

Dosis Usual:

### Alergia estacional o rinitis perenne

Adultos (incluidos pacientes geriátricos) y niños mayores de 12 años

La dosis usual recomendada es 2 pulverizaciones (50 mcg de Rinoval por cada aplicación) en cada fosa nasal una vez al día de preferencia por la mañana (dosis total diaria de 200 mcg). Cuando los síntomas han sido controlados, la reducción de la dosis a 1 aplicación en cada fosa nasal, 1 vez por día, (dosis total de 100 mcg), puede ser eficaz para el mantenimiento.

Si los síntomas no pueden controlarse de modo adecuado, la dosis puede aumentarse al máximo de la dosis diaria de 4 pulverizaciones en cada fosa nasal una vez al día (dosis total 400 mcg). Después de controlar los síntomas se recomienda reducir la dosis.

Para la profilaxis de los síntomas nasales de la rinitis con Rinoval spray nasal 50 mcg se recomienda 200 mcg/día 2 a 4 semanas antes de la exposición al alérgeno.

Niños de 2 a los 11 años de edad

La dosis recomendada es de 1 pulverización en cada fosa nasal, 1 vez por día (dosis total de 100 mcg/día). La utilización de este medicamento por parte de un niño debe ser vigilada por un adulto.

**Poliposis Nasal**

Adultos (incluidos pacientes geriátricos) y adolescentes de 18 años de edad y mayores

La dosis usual recomendada para el tratamiento de la poliposis es de 2 pulverizaciones (50 mcg de Rinoval por cada aplicación) en cada fosa nasal 2 veces por día (dosis total diaria de 400 mcg). Una dosis de 2 pulverizaciones en cada fosa nasal 1 vez por día (dosis diaria total de 200 mcg), es efectiva en algunos pacientes.

**Tratamiento adicional en episodios agudos de sinusitis**

Adultos (incluidos pacientes geriátricos) y adolescentes de 12 años de edad y mayores

La dosis usual recomendada es de 2 pulverizaciones (50 mcg de Rinoval por cada aplicación) en cada fosa nasal, 2 veces al día (dosis total de 400 mcg).

Si los síntomas no pueden controlarse de modo adecuado, la dosis puede aumentarse a 4 pulverizaciones en cada fosa nasal 2 veces al día (dosis total 800 mcg).

## Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a mometasona o a cualquier otro componente de la fórmula.

## Carcinogenesis:

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

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

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

## Reacciones Adversas:

Sólo el 3% de los pacientes en estudio discontinuaron el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) son cefalea, infección viral, faringitis, epistaxis, tos, dismenorrea, infección del tracto respiratorio superior, dolor musculoesquelético y sinusitis.

Otros efectos adversos que ocurren en el 2% al 5% de los pacientes tratados con mometasona y son más frecuentes que en el grupo placebo, incluyen: artralgia, asma, bronquitis, dolor del pecho, conjuntivitis, diarrea, dispepsia, otalgia, síntomas de gripe, mialgia, náuseas, y rinitis.

Reacciones adversas que se produjeron en el 2% al 5% de los pacientes pediátricos de 3 a 11 años tratados con mometasona y con una mayor frecuencia que en el grupo placebo son: diarrea, irritación nasal, otitis media y

sibilancias.

Raros casos de úlcera nasal y candidiasis nasal y oral fueron reportados en pacientes tratados con mometasona spray nasal, principalmente en pacientes tratados por más de 4 semanas.

#### Experiencia Post-Comercialización

Después de su comercialización, se han reportado casos de ardor e irritación nasal, anafilaxia, angioedema, y casos raros de perforación del tabique nasal han sido reportados. Alteraciones del gusto y del olfato se han comunicado en muy raras ocasiones.

## Precauciones y Advertencias:

El reemplazo de un corticoide sistémico por un corticoide tópico puede ser acompañado por signos de insuficiencia adrenal y algunos pacientes pueden experimentar síntomas de privación; como por ejemplo, dolor muscular y/o articular, cansancio, y depresión. Se recomienda tener especial atención con aquellos pacientes que han sido tratados por largos períodos con corticoides sistémicos y se les cambia de tratamiento a corticoides tópicos, en estos pacientes se recomienda el monitoreo cuidadoso de la función adrenal, particularmente en pacientes que tienen asma u otras condiciones clínicas donde el rápido descenso del corticoide sistémico puede causar una exagerada exacerbación de los síntomas de dichas afecciones.

Si la dosis recomendada de corticoides intranasales es excedida o si los individuos son particularmente sensibles o predispuestos en virtud de un reciente tratamiento con esteroides sistémicos, estos pueden presentar síntomas de hiperadrenocorticismos, incluyendo casos, muy raros, de irregularidades menstruales, lesiones acneiformes y manifestaciones del Síndrome de Cushing. Si tales cambios ocurren, los corticosteroides tópicos deben ser discontinuados lentamente.

Las personas que se encuentran en tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmune son más susceptibles a infecciones que los individuos sanos. Por ejemplo la varicela y el sarampión tienen un curso más serio o fatal en niños no inmunes o en adultos en tratamiento con corticosteroides. Se debe tener precaución en aquellos pacientes en tratamiento con corticoides y que se han expuesto a estas enfermedades.

Los corticosteroides administrados intranasalmente pueden causar una reducción en la velocidad de crecimiento cuando se administra a pacientes pediátricos. La administración de mometasona por vía intranasal, puede causar el desarrollo de infecciones localizadas en la nariz y la faringe por *Candida albicans*, estas infecciones sólo se han producido en raras ocasiones. Si se desarrolla una infección en la nariz y/o la faringe, el uso de mometasona debe ser interrumpido y se debe instaurar el tratamiento adecuado para la infección.

Los corticosteroides nasales deben ser utilizados con precaución, sobre todo, en pacientes con infección tuberculosa activa o inactiva de las vías respiratorias, en infecciones fúngicas, bacterianas y virales no tratadas, o si el paciente presenta herpes simplex ocular.

En raras ocasiones, reacciones de hipersensibilidad inmediata pueden ocurrir tras la administración intranasal de mometasona. Muy raros casos de sibilancias han sido reportados tras la administración de mometasona intranasal.

Casos raros de perforación del tabique nasal y aumento de la presión intraocular se han reportado tras la aplicación intranasal de corticosteroides en aerosol. Como con cualquier tratamiento tópico a largo plazo en la cavidad nasal, los pacientes que usan mometasona durante varios meses deben ser examinados periódicamente, para poder identificar posibles cambios en la mucosa nasal.

Debido al efecto inhibitorio de los corticosteroides sobre la cicatrización de heridas, los pacientes que han experimentado recientemente úlceras del tabique nasal, cirugía nasal o trauma nasal no deben usar un corticosteroide nasal hasta su curación.

Glaucoma y la posible formación de cataratas fueron evaluadas en pacientes tratados con mometasona intranasal en comparación a placebo. Ninguno de los pacientes tratados con mometasona evidencio una elevación significativa de la presión intraocular y ninguno evidenció un aumento en la formación de cataratas. Sin embargo, los corticosteroides inhalados y administrados intranasalmente se han asociado con el desarrollo de

glaucoma y/o cataratas. Por lo tanto, se recomienda un monitoreo cercano en los pacientes que presenten cambios en la visión y/o tengan antecedentes de glaucoma y/o cataratas.

Información para pacientes:

Los pacientes deben utilizar mometasona a intervalos regulares, ya que su efectividad depende del uso regular.

El máximo beneficio se alcanza generalmente dentro de 1 a 2 semanas después del inicio de la administración. Los pacientes deben tomar este medicamento como se les indica y no debe aumentar la dosis prescrita en un intento de aumentar su eficacia. Los pacientes deben contactar con su médico si los síntomas no mejoran, o si la afección empeora. Para asegurar el uso apropiado de este medicamento, así como para alcanzar el máximo beneficio, los pacientes deben leer y seguir las instrucciones adjuntas para paciente. La administración a los niños pequeños debe ser asistida por un adulto.

Los pacientes deben ser advertidos de no usar el spray nasal en los ojos o directamente sobre el tabique nasal.

Las personas que están con dosis inmunosupresoras de corticosteroides deben ser advertidos de evitar la exposición a la varicela o al sarampión, y si llegan a estar expuestos, deben buscar consejo médico.

## Embarazo y Lactancia:

No hay estudios adecuados y bien controlados durante el embarazo, por lo tanto, al igual que otros corticosteroides, mometasona spray nasal debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial sobre el feto. Hipoadrenalismo puede ocurrir en los recién nacidos de las mujeres que recibieron corticosteroides durante el embarazo. Por lo tanto, los infantes deben ser cuidadosamente monitorizados.

No se conoce si mometasona es excretado por la leche humana. Como otros corticosteroides son excretados por la leche humana se debe tener precaución durante la lactancia.

## Interacciones:

No se han identificado interacciones específicas producto de la administración de mometasona por vía intranasal.

## Sobredosificación:

No hay datos disponibles de los efectos de una sobredosis con mometasona spray nasal. Debido a la baja biodisponibilidad sistémica, y a la ausencia de manifestaciones sistémicas graves relacionados con la administración del medicamento en los ensayos clínicos, es improbable la necesidad de algún otro tratamiento aparte de la observación del paciente tras la sobredosis de mometasona.

La administración intranasal de 1600 mcg (8 veces la dosis recomendada de mometasona furoato spray nasal 50 mcg), diariamente por 29 días a voluntarios sanos, fue bien tolerado sin presentarse incremento de los efectos adversos. Una dosis única de 4000 mcg fue estudiado en voluntarios sanos y no se reportaron efectos adversos. Lo mismo sucedió con una dosis de 8.000 mcg. Sobredosis crónica de corticosteroides puede resultar en signos y síntomas de hiperadrenocorticismos (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**



# SOMNO

Hipnótico no benzodiazepínico



## Bibliografía:

Folleto producto Zolpidem 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Revisión: noviembre 2022

## Descripción:

SOMNO (zolpidem) contiene zolpidem, un sedante hipnótico indicado en el tratamiento del insomnio de corta duración.

## Composición:

Cada comprimido recubierto de SOMNO ® 5 mg contiene:

Zolpidem Hermitartrato 5 mg

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

Cada comprimido recubierto de SOMNO ® 10 mg contiene:

Zolpidem Hemitartrato 10 mg

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

## Presentaciones:

SOMNO 5 mg: Estuche con 30 comprimidos recubiertos

SOMNO 10 mg: Estuche con 30 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipnóticos y Sedantes, Compuestos similares a las benzodiazepinas., código ATC: N05CF02

Zolpidem, una imidazopiridina, es un hipnótico similar a las benzodiazepinas. Según producto referente, se ha demostrado en estudios experimentales que posee efectos sedantes a dosis más bajas que las requeridas para ejercer efecto anticonvulsivante, miorrelajante o ansiolítico. Estos efectos están relacionados con una acción agonista específica en los receptores centrales pertenecientes al complejo del "receptor macromolecular GABA-omega (BZ1 y BZ2)" que modula la apertura del canal del ión cloruro. Zolpidem actúa principalmente sobre los subtipos de receptor omega (BZ1). Se desconoce la importancia clínica de este hecho.

Durante los ensayos aleatorizados sólo se observaron pruebas convincentes de la eficacia con la dosis de 10 mg de zolpidem.

En un estudio aleatorizado doble ciego en el que participaron 462 voluntarios sanos de edad no avanzada con insomnio transitorio, la dosis de 10 mg de zolpidem redujo el periodo medio de tiempo hasta el sueño en 10 minutos frente al placebo, mientras que con la dosis de 5 mg de zolpidem la reducción fue de 3 minutos.

En un estudio aleatorizado doble ciego en el que participaron 114 pacientes de edad no avanzada con insomnio crónico, la dosis de 10 mg de zolpidem redujo el periodo medio de tiempo hasta el sueño en 30 minutos frente al placebo, mientras que con la dosis de 5 mg de zolpidem esta reducción fue de 15 minutos.

En algunos pacientes podría ser eficaz una dosis más baja como 5 mg.

#### Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de zolpidem en pacientes pediátricos menores de 18 años. Según referencias bibliográficas, un estudio de 8 semanas aleatorizado controlado con placebo en 201 niños con edades entre 6-17 años con insomnio asociado con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) no logró demostrar la eficacia de 0,25 mg/kg/día de zolpidem (con un máximo de 10 mg/día) comparado con placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento con zolpidem frente a placebo fueron los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso e incluían mareo (23,5% vs 1,5%), dolor de cabeza (12,5% vs 9,2%) y alucinaciones (7,4% vs 0%).

#### Propiedades farmacocinéticas

##### Absorción:

Zolpidem se absorbe rápidamente después de una administración oral, alcanza los niveles plasmáticos máximos a las 1,6 horas después de la administración oral. Zolpidem presenta una biodisponibilidad del 70%.

##### Distribución:

Zolpidem se distribuye rápidamente en el organismo desde el compartimento central. Zolpidem se une fuertemente a las proteínas plasmáticas 92,5 % la que se reduce significativamente en presencia de insuficiencia hepática o renal. El volumen de distribución es de 0,54 l/kg. Los niveles plasmáticos terapéuticos están entre 80 y 200 ng/ml.

##### Metabolismo:

Zolpidem se metaboliza a través de varias enzimas hepáticas del citocromo P450, siendo la enzima principal la CYP3A4 con la contribución de la CYP1A2. Los metabolitos son farmacológicamente inactivos.

##### Excreción:

La semivida de eliminación es corta, con una media de 2,4 horas y una duración de acción de hasta 6 horas. Todos los metabolitos son farmacológicamente inactivos y se eliminan en la orina (56 %) y en las heces (37 %). Durante los ensayos, zolpidem no ha mostrado ser dializable.

El aclaramiento es de aproximadamente 300 ml/min.

##### Linealidad/no linealidad

La farmacocinética es lineal a dosis terapéuticas.

#### Poblaciones especiales:

##### Pacientes geriátricos:

En pacientes de edad avanzada la biodisponibilidad de zolpidem está aumentada.

En pacientes de edad avanzada se ha observado un aclaramiento reducido, aproximadamente 100 ml/min. La concentración plasmática máxima se encuentra aumentada en aproximadamente un 80 % sin un aumento significativo de la semivida de eliminación (alrededor de 3 horas) en un grupo de pacientes de edades 81-95 años.

##### Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática la biodisponibilidad de zolpidem se encuentra aumentada en un 80 % y la semivida de eliminación está aumentada desde 2,4 horas en individuos sanos a 9,9 horas en pacientes con insuficiencia hepática.

Se ha observado que el AUC en pacientes con cirrosis hepática es 5 veces superior y la vida media es 3 veces superior.

##### Deterioro renal:

En pacientes con insuficiencia renal, se observa una moderada disminución del aclaramiento (independientemente de que sean dializados). Los otros parámetros farmacocinéticos permanecen inalterados.

##### Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad:

##### Carcinogénesis:

Según referencias bibliográficas, Zolpidem fue administrado a ratones y ratas durante 2 años en dosis de 4, 18 y

80 mg base/kg. En ratones, estas dosis son aproximadamente de 2,5; 10 y 50 veces la dosis máxima recomendada en humanos. En ratas, estas dosis fueron aproximadamente de 5, 20 y 100 veces la dosis máxima recomendada en humanos. No hubo evidencia de potencial carcinogénico en ratones. En ratas, se observaron tumores renales (lipoma, liposarcoma) a altas dosis.

#### Mutagénesis:

Según referencias bibliográficas, Zolpidem fue negativo en los ensayos in vitro de mutación inversa en bacterias, de linfoma de ratón y de aberraciones cromosómicas, de la misma forma dio negativo en las pruebas in vivo de micronúcleos de ratón y en los ensayos genéticos de toxicología.

#### Deterioro de la fertilidad:

Según referencias bibliográficas, la administración oral de zolpidem a ratas (en dosis de 4, 20 y 100 mg/kg, aproximadamente 5, 24 y 120 veces la dosis máxima recomendada en humanos) antes y durante el apareamiento, y en hembras la administración continuó hasta el día 25 después del parto, dando lugar a irregularidades del ciclo estral y prolongados intervalos precoitales. La dosis sin efecto para estos hallazgos es aproximadamente 24 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos. No hubo alteración de la fertilidad en cualquiera de las dosis ensayadas.

#### DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD:

Según referencias bibliográficas, los efectos preclínicos únicamente se observaron con dosis muy por encima de los niveles de exposición en humanos siendo por tanto de escasa significación para su empleo clínico.

## Indicaciones:

Zolpidem es un sedante hipnótico indicado en el tratamiento del insomnio de corta duración, ya sea de conciliación, despertar precoz o por aumento del número de despertares nocturnos, para terapia de 2-3 semanas.

## Posología y Administración:

#### Posología:

Se debe usar la menor dosis efectiva para cada paciente.

Somno® sólo debe tomarse inmediatamente antes de irse a la cama. El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada para adultos es de 10 mg.

La dosis inicial recomendada para zolpidem de liberación inmediata o convencional en mujeres es de 5 mg y en hombres es de 5 ó 10 mg tomado solo una vez por noche, inmediatamente antes de acostarse a dormir, con al menos 7-8 horas de sueño antes de despertarse; si la dosis de 5 mg no resulta efectiva puede incrementarse a 10 mg. La dosis inicial recomendada en mujeres es menor a la de los hombres, debido a que en mujeres la tasa de eliminación del medicamento por el organismo puede ser menor. La dosis total de Zolpidem de liberación inmediata o convencional no debe exceder los 10 mg por día. Debido a que los pacientes ancianos o debilitados, o aquellos con insuficiencia hepática, pueden ser especialmente sensibles al efecto de Zolpidem, la dosis recomendada para ellos es de 5 mg una vez al día antes de acostarse.

No tome este medicamento junto con los alimentos. No administre a niños. En pacientes ancianos la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día antes de acostarse.

#### Poblaciones especiales:

##### Pacientes ancianos o debilitados:

Pueden ser especialmente sensibles a los efectos de Somno®, y pacientes con insuficiencia hepática. La dosis recomendada de Somno® en ambas poblaciones de pacientes es de 5 mg una vez al día inmediatamente antes de acostarse.

##### Niños:

En ausencia de información, zolpidem no debe ser indicado en población pediátrica menor de 18 años de edad.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Debido a que el clearance y el metabolismo de Somno® están disminuidos en la insuficiencia hepática, en estos pacientes se debe comenzar con una dosis de 5 mg con especial precaución en los pacientes ancianos. En adultos (menores de 65 años) la dosis puede aumentarse a 10 mg solo cuando la respuesta clínica sea inadecuada y la droga sea bien tolerada.

Uso con depresores del SNC:

Puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando Somno® se combina con otros fármacos depresores del sistema nervioso central debido a los efectos aditivos potenciales.

No administrar Somno® junto a alimentos ya que estos retardan la absorción e inicio de acción de Somno®.

Al igual que con todos los hipnóticos, no se recomienda el uso prolongado de Somno® y un periodo de tratamiento no debería exceder las tres semanas.

En ciertos casos la extensión más allá del máximo período de tratamiento puede ser necesaria; si ello sucede, se debe reevaluar la condición del paciente.

Forma de administración

Vía oral.

El comprimido recubierto se debe tomar junto con un poco de líquido (agua).

## Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia respiratoria aguda y/o grave
- Síndrome de apnea del sueño.
- Contraindicado en menores de 18 años.
- Miastenia gravis.
- Contraindicado en el embarazo y lactancia.
- Personas que han experimentado comportamientos complejos del sueño previamente conocidos después de tomar zolpidem.

## Reacciones Adversas:

La somnolencia diurna, las emociones adormecidas, el estado de alerta reducido, la confusión, la fatiga, el dolor de cabeza, los mareos, la debilidad muscular, la ataxia y la visión doble son reacciones adversas que ocurren principalmente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen nuevamente con el uso repetido. Según referencias bibliográficas, se han notificado otras reacciones adversas, como síntomas gastrointestinales, cambios en la libido y reacciones cutáneas.

Hay indicios de que la aparición de reacciones adversas que se han relacionado con el uso de zolpidem depende de la dosis; esto se aplica particularmente a algunas reacciones adversas experimentadas en relación con el sistema nervioso central.

Las frecuencias de las reacciones adversas se indican siguiendo la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Hay evidencia de una relación de dosis para los efectos adversos asociados con el uso de zolpidem tartrato, particularmente para ciertos episodios del SNC y gastrointestinales.

Estos efectos indeseables ocurren de forma más frecuente en pacientes ancianos.

Estos efectos parecen estar relacionados con la sensibilidad individual y aparecen más frecuentemente tras una hora de la toma del medicamento si el paciente no se va a la cama o no se duerme inmediatamente.

Infecciones e infestaciones:

Frecuentes: infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto respiratorio inferior.

Trastornos del sistema inmunológico:

No conocida: edema angioneurótico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes: trastornos del apetito.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: alucinaciones(3), agitación(3), pesadillas(3), depresión(2)

Poco frecuentes: Estado de confusión, irritabilidad, inquietud, agresión, sonambulismo, estado de ánimo eufórico.

Raras: trastorno de la libido

Muy raras: delirio, dependencia psicológica, el uso (incluso a dosis terapéuticas) puede provocar dependencia física: la interrupción del tratamiento puede provocar fenómenos de abstinencia o rebote.

Frecuencia no conocida: abuso(4), reacciones paradójicas a medicamentos(3), comportamiento anormal(3), psicosis(3), delirio

La mayoría de estas reacciones adversas psiquiátricas están relacionadas con reacciones paradójicas.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: somnolencia, adormecimiento durante el día siguiente, insensibilidad emocional, reducción del estado de alerta, cefalea, mareo, ataxia, insomnio exacerbado, trastorno cognitivo(1), amnesia(1).

Poco frecuentes: parestesia, temblor, alteración de la atención, trastorno del habla.

Frecuencia no conocida: nivel deprimido de la conciencia.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: visión doble (diplopía), visión borrosa.

Muy raros: problemas visuales.

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos o mediastínicos:

Muy raros: depresión respiratoria.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Trastornos hepato biliares:

Poco frecuentes: enzimas hepáticas elevadas.

Raras: daño hepatocelular, colestásico o formas mixtas.

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: erupción cutánea, prurito, hiperhidrosis

Raras: urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: dolor de espalda

Poco frecuentes: artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de cuello y debilidad muscular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: fatiga.

Raras: alteración de la marcha

Frecuencia no conocida: tolerancia al medicamento, caídas (predominantemente en pacientes ancianos y cuando el zolpidem tartrato no se tomó según la recomendación de la prescripción).

(1)Amnesia: La amnesia anterógrada puede ocurrir con dosis terapéuticas, cuyo riesgo aumenta con dosis más altas. La amnesia puede estar asociada con un comportamiento inapropiado.

(2) Depresión: La depresión preexistente puede desenmascarse con el uso de benzodiazepinas o sustancias similares a las benzodiazepinas.

(3) Reacciones psiquiátricas y "paradójicas": Cuando se utilizan las benzodiazepinas o sustancias similares a las benzodiazepinas, pueden producirse reacciones como inquietud, agitación, irritabilidad, agresión, delirio, ira, pesadilla, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros trastornos del comportamiento. En raras ocasiones, estas reacciones pueden ser bastante graves. La probabilidad de estas reacciones es mayor en niños y ancianos.

(4) Dependencia: El uso (incluso en dosis terapéuticas) puede provocar dependencia física: suspender el tratamiento puede provocar síntomas de abstinencia o "rebote". La dependencia psicológica también es posible. Se ha reportado abuso en drogadictos que son adictos a varias drogas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

## Precauciones y Advertencias:

General:

Se debe identificar las causas del insomnio siempre que sea posible y tratar los factores subyacentes antes de prescribir un hipnótico. Si después del tratamiento durante 7-14 días el insomnio no remite, esto puede indicar la presencia de un desorden primario físico o psiquiátrico, y se debería derivar el paciente a un especialista.

A continuación se presenta la información general acerca de los efectos observados tras la administración de benzodiazepinas u otros hipnóticos, que el médico prescriptor debe tener en cuenta.

Tolerancia:

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia a los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas de corta acción y compuestos similares.

Dependencia:

El uso de zolpidem puede conducir al desarrollo de abuso y/o dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. El riesgo de abuso y dependencia también es mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o abuso de alcohol, sustancias o drogas. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente cuando reciban benzodiazepinas o compuestos similares.

Si se desarrolla dependencia física, la interrupción repentina del tratamiento estará acompañada de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en dolores de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad.

En casos graves pueden presentarse los siguientes síntomas: alteración de la percepción de la realidad, despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al sonido y al contacto físico, alucinaciones, delirio o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote:

Después de la finalización del tratamiento, pueden aparecer síntomas de abstinencia temporales (fenómenos de rebote), por lo que los síntomas que llevaron al tratamiento con zolpidem pueden reaparecer de forma intensificada. Esto puede ir acompañado de cambios de humor, ansiedad e intranquilidad.

Es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.

Existen indicios de que, en el caso de las benzodiazepinas y compuestos similares, con corta duración de acción, los fenómenos de retirada pueden manifestarse dentro del intervalo de dosificación, especialmente cuando la dosis es alta.

Dado que es más probable que se desarrolle el riesgo de síntomas de abstinencia/fenómenos de rebote después de una interrupción abrupta del tratamiento, se recomienda terminar el tratamiento reduciendo gradualmente la dosis.

Sonambulismo y comportamientos asociados:

Según referencia bibliográfica, se han notificado comportamientos de sueño complejos, incluido el sonambulismo y otros comportamientos asociados, como "conducir dormido", preparar y comer alimentos, hacer llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales, con amnesia para estos acontecimientos, en pacientes que habían tomado Zolpidem y no estaban completamente despiertos. Estos eventos pueden ocurrir después del primer uso o en usos posteriores de Zolpidem. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con zolpidem parece aumentar el riesgo de tales comportamientos, al igual que el uso de zolpidem en dosis que exceden la dosis máxima recomendada. El tratamiento debe interrumpirse inmediatamente si el paciente desarrolla un comportamiento de sueño inusual, debido al riesgo para el paciente y para los demás.

Efecto depresor y desajuste psicomotor por efecto residual del día siguiente:

Zolpidem, al igual que otros medicamentos hipnóticos, tiene efecto depresor del sistema nervioso central (SNC). La administración conjunta de este medicamento con otros depresores del SNC (ej. Benzodiazepinas, opioides, antidepressivos tricíclicos, alcohol) aumenta el riesgo de depresión del SNC. Se deberá ajustar la dosis si el paciente recibe otros depresores del SNC en forma concomitante por el efecto potencialmente aditivo. No se recomienda administrar Zolpidem con otros hipnóticos/sedantes para dormir o en medio de la noche. El efecto del fármaco puede ser lento si se ingiere con las comidas o inmediatamente después de comer. Zolpidem, al igual que otros medicamentos para tratar el insomnio, puede reducir la capacidad de esta alerta a la mañana siguiente de su uso, afectando las habilidades para realizar funciones en las que se debe estar muy alerta, como el conducir un vehículo, operar máquinas y otras actividades que requieren atención. Se ha comprobado que las mujeres son especialmente susceptibles, ya que su organismo elimina el zolpidem de forma más lenta que los hombres.

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible, pero no debe exceder 4 semanas incluyendo el periodo de retirada gradual de la medicación. Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente.

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada.

Amnesia:

Los hipnóticos/sedantes como el zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada (faltas de memoria durante un cierto período de tiempo), especialmente durante las primeras horas después de la administración. Para reducir el riesgo, los pacientes deben asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 8 horas.

Reacciones psiquiátricas y "paradójicas":

En el uso de benzodiazepinas y compuestos similares pueden producirse reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, sonambulismo, comportamiento inadecuado, aumento del insomnio, delirio y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se debe suspender el tratamiento. Estas reacciones son más probables en pacientes de edad avanzada.

Riesgo de la administración concomitante con opioides:

El uso concomitante de zolpidem y opioides puede dar lugar a sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como zolpidem con opioides debe reservarse para los pacientes en los que las opciones alternativas de tratamiento no son posibles. Si se decide prescribir concomitantemente zolpidem con opioides, se debe utilizar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y su entorno (cuando aplique) para que conozcan estos síntomas.

Lesiones graves:

El uso de zolpidem puede causar caídas que pueden provocar lesiones graves. Posiblemente la caída se deba a reacciones adversas del zolpidem como ataxia, debilidad muscular, mareos, somnolencia y fatiga. El riesgo de caídas es mayor en pacientes de edad avanzada y si se utiliza una dosis superior a la recomendada.

Pacientes con síndrome de QT largo:

Según referencias bibliográficas, un estudio electrofisiológico cardíaco in vitro mostró que bajo condiciones

experimentales utilizando concentraciones muy altas y células madre pluripotentes, zolpidem puede reducir las corrientes de potasio relacionadas con hERG. Se desconoce la consecuencia potencial en pacientes con el síndrome QT largo congénito. Como precaución, se debe considerar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con zolpidem en los pacientes con síndrome QT largo congénito conocido.

Grupos especiales de pacientes:

Pacientes de edad avanzada o debilitados:

Deben recibir una dosis más baja: véase dosis recomendada.

Debido a la acción miorrelajante hay un riesgo de caídas, y por lo tanto daño sobre todo en pacientes de edad avanzada al levantarse por la noche

Insuficiencia renal:

Aunque no sea necesario un ajuste de la dosis, deben ser tratados con precaución.

Insuficiencia respiratoria crónica:

Se debe observar cierta precaución cuando se prescriba zolpidem ya que se ha observado que las benzodiazepinas dificultan la función respiratoria. Se debe tener en consideración que la ansiedad o la agitación están descritos como signos de una insuficiencia respiratoria descompensada.

Enfermedades psicóticas:

Las benzodiazepinas y compuestos similares no están recomendados para el tratamiento de base.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática, se deben respetar las recomendaciones de dosis.

zolpidem está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave debido al riesgo de encefalopatía.

Depresión y suicidio:

Según referencias bibliográficas, algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento de la incidencia de las ideas suicidas, intentos de suicidio y suicidio en pacientes con o sin depresión, y tratados con benzodiazepinas y otros hipnóticos, incluyendo Zolpidem. No obstante, no se ha establecido una relación causal.

Según referencias bibliográficas, el uso concomitante de ISRS no demostró ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente relevante. Al igual que con otros medicamentos hipnóticos/sedantes, zolpidem se debe administrar con precaución en pacientes que presenten síntomas de depresión. Las tendencias suicidas pueden estar presentes. Dada la posibilidad de sobredosis intencionada por parte de estos pacientes, se les debe proporcionar la mínima cantidad posible del medicamento.

La depresión preexistente se puede desenmascarar durante el uso de hipnóticos/sedantes como zolpidem. Dado que el insomnio puede ser un síntoma de depresión, se debe volver a evaluar al paciente si el insomnio persiste.

Al igual que con otros hipnóticos/sedantes, zolpidem no se debe utilizar sin el tratamiento adecuado para la depresión existente o la ansiedad acompañada de depresión (podría provocar el suicidio en este tipo de pacientes).

Antecedentes de abuso de alcohol o drogas:

Las benzodiazepinas y compuestos similares deben utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. Éstos pacientes deben estar bajo estrecha vigilancia cuando reciban zolpidem ya que tienen riesgo de habituación y dependencia psicológica.

Somno ® contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Somno ® contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Somno ® comprimidos recubiertos 5 mg contiene colorante FD&C amarillo #5. Puede provocar reacciones de tipo alérgico.

Somno ® comprimidos recubiertos 10 mg contiene colorantes FD&C amarillo #5 y FD&C amarillo #6. Pueden provocar reacciones de tipo alérgico.

## EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

Zolpidem tiene una gran influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Se debe advertir a los conductores de vehículos y operarios de maquinaria que, tal y como sucede con otros hipnóticos, puede existir un riesgo de aletargamiento, prolongación del tiempo de reacción, mareo, somnolencia, visión borrosa/doble, disminución de la capacidad de alerta y alteración de la capacidad para conducir a la mañana siguiente del tratamiento. Con el fin de reducir este riesgo, se recomienda un periodo de reposo de al menos 8 horas entre la administración de zolpidem y la conducción, el uso de maquinaria o cualquier trabajo que se realice en altura.

Según referencias bibliográficas, se han observado casos de alteración de la capacidad para conducir y comportamientos como «conducción en estado somnoliento» en pacientes tratados en monoterapia con dosis terapéuticas de Zolpidem.

Además, la combinación de zolpidem con alcohol u otros depresores del SNC aumenta el riesgo de que se manifiesten estos efectos. Se debe advertir a los pacientes de que no deben beber alcohol ni otras sustancias psicoactivas bajo ninguna circunstancia mientras estén en tratamiento con zolpidem.

## Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil:

Si el producto se prescribe a una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento, se le recomendará que a la hora de planificar un embarazo o de detectar que está embarazada, contacte con su médico para proceder a la retirada del tratamiento.

Embarazo:

No hay datos o estos son limitados sobre el uso de zolpidem en mujeres embarazadas.

Zolpidem atraviesa la placenta.

Según producto referente, los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas obtenidos de estudios cohortes (más de 1000 desenlaces del embarazo) para benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas no han demostrado evidencia de la aparición de malformaciones después de la exposición a benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, algunos estudios caso-control, notificaron un aumento de la incidencia de labio leporino y de paladar hendido con el uso de benzodiazepinas durante el embarazo.

Se han descrito casos de movimiento fetal reducido y variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal después de la administración de benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas durante el segundo y/o tercer trimestre del embarazo. a administración de zolpidem durante la última fase del embarazo o durante el parto, se ha asociado con efectos en el neonato, como hipotermia, hipotonía, dificultades en la alimentación (“síndrome hipotónico del recién nacido”), y depresión respiratoria debidos a la acción farmacológica del medicamento. Se han notificado casos graves de depresión respiratoria neonatal.

Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas o compuestos similares de forma crónica durante el último periodo del embarazo pueden desarrollar síntomas de retirada en el periodo postnatal como consecuencia de una dependencia física. Se recomienda una monitorización adecuada del recién nacido en el período postnatal.

Lactancia:

Zolpidem pasa en cantidades mínimas a la leche materna. Por lo tanto, zolpidem no debe administrarse a las madres durante la lactancia, ya que no se han estudiado los efectos en el recién nacido.

No se recomienda el uso de zolpidem durante el embarazo especialmente en el primer trimestre.

Fertilidad:

No hay datos sobre la fertilidad para zolpidem.

## Interacciones:

Alcohol:

No se debe consumir alcohol durante el tratamiento con zolpidem. El efecto sedante puede potenciarse cuando

se administra el producto en combinación con el alcohol. Esto afecta a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

**Depresores del sistema nervioso central:**

Puede potenciarse el efecto depresor del SNC si se usa en combinación con antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, relajantes musculares, antidepressivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos con efectos sedantes. Por consiguiente, el uso concomitante de zolpidem con estos medicamentos puede aumentar la somnolencia y la alteración psicomotriz al día siguiente, incluida la alteración de la capacidad para conducir. Asimismo, se han notificado casos aislados de alucinaciones visuales en pacientes tratados con zolpidem junto con antidepressivos, incluidos bupropión, desipramina, fluoxetina, sertralina y venlafaxina.

La administración concomitante de fluoxamina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zolpidem, por lo que no se recomienda su uso combinado.

En el caso de analgésicos narcóticos se podría producir también un incremento de la euforia que conduce a un aumento de la dependencia psicológica.

**Inductores e inhibidores del CYP450:**

zolpidem se metaboliza a través de varias enzimas hepáticas del citocromo P450, siendo la enzima principal la CYP3A4 con la contribución de la CYP1A2.

Los inductores de la enzima CYP3A4 del citocromo P450 (p.ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, Hierba de San Juan) pueden reducir el efecto hipnótico de zolpidem. La administración conjunta con la Hierba de San Juan puede reducir las concentraciones sanguíneas de zolpidem no se recomienda la administración concomitante.

Los compuestos que inhiben los enzimas hepáticos (en particular el CYP3A), pueden aumentar las concentraciones plasmáticas y potenciar la actividad de zolpidem. Sin embargo, cuando zolpidem se administra con itraconazol (inhibidor del CYP3A), los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos no son significativamente diferentes. Se desconoce la relevancia clínica de estos efectos.

Según referencias bibliográficas, la administración concomitante de zolpidem y ketoconazol, que es un potente inhibidor de la CYP3A4, prolonga la vida media de zolpidem. La exposición total de zolpidem aumentó en un 83 % y el aclaramiento oral aparente disminuyó. No es necesario realizar un ajuste de dosis de rutina, pero el paciente debe estar informado sobre el aumento potencial en el efecto sedante cuando se utilizan de forma concomitante ketoconazol y zolpidem. Se puede considerar una reducción de la dosis de zolpidem cuando se introduce un tratamiento con ketoconazol.

La administración concomitante de ciprofloxacino puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zolpidem, por lo que no se recomienda su uso combinado.

**Otros medicamentos:**

Cuando se administró zolpidem con warfarina, haloperidol, clorpromazina, digoxina o ranitidina, no se observaron interacciones farmacocinéticas significativas.

## Sobredosificación:

**Signos y síntomas:**

Las intoxicaciones con hipnóticos/sedantes se suelen caracterizar, dependiendo de la dosis ingerida, por diferentes etapas de depresión central, asociadas con somnolencia, letargo y confusión mental hasta la inconsciencia, depresión circulatoria y respiratoria central y coma. Otros síntomas pueden ser visión borrosa, trastornos del habla, distonía, ataxia y debilidad muscular, así como "reacciones paradójicas" (inquietud, alucinaciones).

En casos de sobredosis con Zolpidem solo o con otros agentes depresores del SNC (incluido el alcohol), el deterioro de la conciencia ha variado desde somnolencia hasta coma leve, y se han notificado síntomas graves, incluso desenlaces mortales.

**Tratamiento:**

Deben emplearse medidas sintomáticas y de soporte generales. Cuando proceda debe realizarse un lavado gástrico inmediato. Si fuera necesario deberían administrarse fluidos intravenosos. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción. Debe considerarse la

monitorización de las funciones respiratoria y cardiovascular. Debe evitarse el empleo de sedantes, incluso si se produce excitación.

Cuando se observen síntomas graves puede considerarse la utilización de flumazenilo.

La administración de flumazenilo puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). En el tratamiento de la sobredosis de cualquier medicamento, se debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos.

La hemodiálisis y la diuresis inducida no son medidas eficaces debido al elevado volumen de distribución y de unión a proteínas plasmáticas de zolpidem. Los estudios de hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal que han recibido dosis terapéuticas han demostrado que zolpidem no es dializable.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otras personas.

# TIOF PLUS

Antiglaucomatoso



## Descripción:

TIOF Plus contiene timolol y dorzolamida, pertenece a la clase terapéutica antiglaucomatoso

## Composición:

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:  
Dorzolamida ( como Clorhidrato) 2 g  
Timolol (como Maleato) 0,5 g  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

Frasco de 10 mL de solución oftálmica

## Propiedades Farmacológicas:

TIOF PLUS es una combinación de un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica como dorzolamida y un agente beta-bloqueador adrenérgico tópico como timolol.

Los beta-bloqueadores se consideran los fármacos de elección para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto o la hipertensión ocular. La adición de un segundo fármaco, como un inhibidor de la anhidrasa carbónica, se considera cuando se requiere un mayor control sobre la presión intraocular.

Timolol ha demostrado ser aproximadamente ocho veces más potente que propranolol cuando se administra sistémicamente, no posee actividad simpaticomimética intrínseca. Se ha demostrado que este compuesto posee un gran margen de seguridad cuando se administra por diferentes vías. Timolol disminuye la presión intraocular en conejos, estos sean sanos o glaucomatosos. Finalmente, Timolol desciende la PIO en voluntarios normales sin afectar el tamaño de la pupila, la agudeza visual, la presión sanguínea o la frecuencia cardíaca.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Ambos componentes disminuyen la presión intraocular, poseen efectos aditivos sobre la disminución de la PIO debido a sus distintos mecanismos de acción sobre la reducción de la secreción de humor acuoso.

Timolol es un bloqueador beta adrenérgico, no selectivo, el cual compite con las catecolaminas para ocupar los sitios del receptor b simpático (tanto beta<sub>1</sub> y beta<sub>2</sub>) inhibiendo la producción de humor acuoso, sin ningún efecto significativo sobre su flujo de salida, este efecto puede estar relacionado con la baja activación de la adenilato ciclasa, activación que esta mediada a través de los receptores adrenérgicos beta-2 en el proceso ciliar.

Timolol no presenta actividad simpaticomimética intrínseca, anestesia local o estabilizante de la membrana.

La anhidrasa carbónica es una enzima que se encuentra en varios tejidos del cuerpo, entre ellos los ojos; su función es catalizar la reacción de hidratación del dióxido de carbono y deshidratación del ácido carbónico.

Dorzolamida es un inhibidor específico de la anhidrasa carbónica II, la inhibición de esta enzima en los procesos ciliares del ojo disminuye la secreción de humor acuoso, probablemente secundaria a una disminución de la formación de bicarbonato, con la subsecuente disminución en el transporte de iones sodio y fluidos.

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

### Dorzolamida

Cuando se aplica dorzolamida tópicamente, alcanza la circulación sistémica. Dorzolamida se acumula en los eritrocitos durante una dosificación crónica como resultado de la unión a la anhidrasa carbónica II (CA II). La droga produce un metabolito N-desetilado, que inhibe la CA-II, menos potentemente que la droga sin metabolizar, pero que también inhibe la CA-I. El metabolito también se acumula en los eritrocitos donde se une principalmente a la CA-I. Las concentraciones de dorzolamida y del metabolito en el plasma están generalmente en el límite de cuantificación (15 nM). Dorzolamida se une parcialmente a proteínas plasmáticas (aproximadamente 33%).

Dorzolamida y su metabolito son principalmente excretados por la orina. Cuando ya no se administra más Dorzolamida, la droga tiene una rápida declinación en una primera fase, luego tiene una fase de eliminación lenta que tiene una vida media de eliminación de alrededor de 4 meses.

### Timolol

En un estudio de concentraciones de droga en el plasma en seis pacientes, se utilizó administración tópica de Timolol 0,5% solución oftálmica dos veces al día. Se observó un peak de concentración en el plasma a la mañana siguiente de 0,46 ng/mL.

### Poblaciones especiales

**Pacientes geriátricos:** La eficacia y seguridad del medicamento es similar tanto en pacientes geriátricos como en los pacientes más jóvenes, lo que sugiere la falta de necesidad de ajuste de dosis. Sin embargo, se sugiere supervisión periódica en pacientes con antecedentes renales y/o hepáticos.

**Pacientes pediátricos:** La seguridad y eficacia de la combinación no ha sido establecida en niños menores de 2 años de edad.

**Insuficiencia renal:** Debido a la excreción renal de dorzolamida y su metabolito, la combinación de dorzolamida con timolol no se recomienda en pacientes con un clearance de creatinina inferior a 30 mililitros / minuto (ml / min). Datos farmacocinéticos o clínicos del uso de la combinación en pacientes con insuficiencia renal leve, no están disponibles.

**Insuficiencia hepática:** Se recomienda precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. Como dorzolamida y timolol experimenta un metabolismo hepático, sería prudente evitar la combinación en pacientes con enfermedad hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática leve, debe llevarse a cabo supervisión periódica para evitar la respuesta exagerada en la disminución de la presión intraocular y la toxicidad durante la terapia tópica.

## Indicaciones:

Tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo u otros glaucomas secundarios de ángulo abierto cuando la terapia concomitante es aprobada.

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos: 1 gota en el (los) ojo(s) afectado(s) 2 veces al día.

## Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula. No administrar a pacientes que padezcan o presenten antecedentes de asma bronquial, contraindicado en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular en segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca evidente y en pacientes con shock cardiogénico.

## Reacciones Adversas:

Aproximadamente el 5% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Los eventos adversos reportados más frecuentemente fueron alteración del gusto (amargo, ácido, o inusual gusto), ardor y/o picazón ocular en hasta un 30% de los pacientes.

Hiperemia conjuntival, visión borrosa, queratitis superficial o picor ocular se ha informado de entre un 5% a un 15% de los pacientes.

Los siguientes eventos adversos fueron reportados en el 1 a 5% de los pacientes: dolor abdominal, dolor de espalda, blefaritis, bronquitis, visión borrosa, secreción conjuntival, edema conjuntival, folículos conjuntivales, conjuntivitis, erosión corneal, escozor corneal, opacidad del cristalino, tos, mareo, sequedad de ojos, dispepsia, desechos de ojos, secreción ocular, dolor ocular, lagrimeo ocular, edema palpebral, eritema palpebral, exudado párpado / escalas, dolor o malestar de los párpados, sensación de cuerpo extraño, excavación glaucomatosa, dolor de cabeza, hipertensión, síntomas de gripe, coloración del núcleo del cristalino, opacidad del cristalino, náuseas, faringitis, cataratas subcapsulares, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, defectos del campo visual, desprendimiento vítreo.

Los siguientes eventos adversos se han producido con una incidencia inferior al <1%, o han sido reportados como experiencia post comercialización, estos efectos son: bradicardia, insuficiencia cardíaca, accidente vascular cerebral, dolor de pecho, desprendimiento coroideo tras cirugía de filtración, depresión, diarrea, sequedad de boca, disnea, bloqueo cardíaco, hipotensión, iridociclitis, infarto de miocardio, congestión nasal, parestesia, fotofobia, insuficiencia respiratoria, erupciones en la piel, urolitiasis, y vómitos.

Siempre es recomendable tener en consideración otras reacciones adversas que se hayan comunicado con la administración individual de los componentes de este medicamento, aunque no se han reportado producto de la administración de la combinación dorzolamida-timolol.

Los efectos adversos adicionales que hayan sido reportados en la experiencia clínica con timolol u otros agentes beta-bloqueadores administrado por vía ORAL; pueden ser considerados efectos potenciales de timolol por vía oftálmica.

## Precauciones y Advertencias:

TIOF PLUS contiene dorzolamida, una sulfamida, y timolol, un beta-bloqueador adrenérgico, y aunque se administra por vía oftálmica, ambos principios activos se absorben a nivel sistémico. Por lo tanto, los mismos tipos de reacciones adversas que son atribuibles a las sulfonamidas y / o a la administración sistémica de beta-bloqueadores adrenérgicos pueden ocurrir con la administración tópica. Por ejemplo, graves reacciones respiratorias y cardíacas, incluso muerte por broncoespasmo en pacientes con asma y, raramente, muerte asociada a insuficiencia cardíaca, reacciones que se han reportado tras la administración oftálmica de timolol.

Raramente se han producido muertes, debido a reacciones severas a las sulfonamidas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas. La sensibilización puede recurrir cuando un grupo de las sulfamidas es re-administrada independientemente de la vía de administración. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, debe interrumpirse el uso de esta preparación.

La estimulación simpática puede ser esencial para el apoyo de la circulación en las personas con disminución de la contractilidad del miocardio, y su inhibición por bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede precipitar una insuficiencia cardiaca más grave. En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardiaca; la depresión del miocardio producto de la administración de beta-bloqueadores por un período de tiempo puede, en algunos casos, conducir a insuficiencia cardiaca. Al primer signo o síntoma de insuficiencia cardiaca, se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de intensidad leve o moderada, enfermedad broncoespástica, o antecedentes de enfermedad broncoespástica (excepto el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, ya que en estas patologías este medicamento está contraindicado) deberían, en general, no recibir agentes beta-bloqueadores, incluyendo timolol.

La necesidad o conveniencia de retirar el tratamiento con bloqueadores beta-adrenérgicos antes de una cirugía mayor es controvertida. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos reduce la capacidad del corazón para responder a los estímulos mediados adrenérgicamente. Esto puede aumentar los riesgos inherentes a la anestesia general en procedimientos quirúrgicos. Algunos pacientes, que reciben bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos han experimentado hipotensión grave, durante la anestesia. Dificultad en la reanudación y el mantenimiento de los latidos del corazón también ha sido reportada. Por estas razones, en pacientes sometidos a cirugía, algunos autores recomiendan la retirada gradual de los receptores beta-adrenérgicos antes de la cirugía. Si es necesario durante la cirugía, los efectos de la beta-bloqueadores pueden ser revertidos con la administración de agonistas adrenérgicos.

Los bloqueadores beta-adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes que presenten hipoglucemia espontánea o a pacientes diabéticos. Los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

La administración de bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar ciertos signos clínicos del hipertiroidismo (por ejemplo, taquicardia). Los pacientes con sospecha de desarrollo de tirotoxicosis deben ser manejados con cuidado para evitar la retirada brusca de los beta-bloqueadores, con el fin de evitar una tormenta tiroidea.

No ha sido estudiado el efecto de Dorzolamida en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina < 30 mL/min.). Como Dorzolamida y sus metabolitos son excretados principalmente por los riñones, no se recomienda su uso en este tipo de pacientes.

No existen estudios con Dorzolamida en pacientes con deterioro hepático, por lo tanto, se debe usar con precaución en este tipo de pacientes.

Se han informado efectos adversos oculares con la administración crónica de Dorzolamida, principalmente conjuntivitis y reacciones palpebrales, algunas de estas reacciones tuvieron el curso de una reacción alérgica y cesaron con la suspensión del medicamento.

Se ha informado que el uso de bloqueadores beta-adrenérgicos potencian la debilidad muscular compatible con ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada). Con Timolol rara vez se ha reportado aumento de la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.

La combinación de timolol con dorzolamida no ha sido estudiada en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Se han reportado casos de desprendimiento de coroides después de procedimientos de filtración junto con terapia que reduce la secreción de humor acuoso (por ejemplo, timolol).

Se han notificado casos de queratitis bacteriana asociada al uso de productos tópicos oftálmicos, disponibles en contenedores multi-dosis. Estos contenedores se habían contaminado inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Hay un mayor potencial para el desarrollo de edema corneal en pacientes con recuentos bajos de células endoteliales. Administre con precaución a este grupo de pacientes.

No hay información respecto al uso de Dorzolamida solución oftálmica en los pacientes que utilizan lentes de contacto. Los lentes de contacto blandos pueden absorber el cloruro de benzalconio que contiene la formulación de Dorzolamida.

Si se emplean 2 o más medicamentos tópicos oftálmicos, se deben administrar con un intervalo de 10 minutos, por lo menos, entre uno y otro.

## Embarazo y Lactancia:

Clasificado en Categoría C. Se han realizado estudios en ratas con Dorzolamida, con dosis de 31 veces lo recomendado por vía oftálmica en el humano, se han encontrado malformaciones a nivel vertebral, disminución en el peso y desarrollo de los fetos. Estudios de teratogenicidad con Timolol en monos, ratas y conejos con dosis de 7.000 veces la dosis recomendada por vía oftálmica en humanos, no demuestra evidencia de malformaciones fetales. Dorzolamida / timolol se puede utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Puesto que se desconoce si la Dorzolamida es excretada en la leche materna, y Timolol si se ha encontrado en leche materna luego de administraciones orales o por vía ocular, se aconseja administrar a las mujeres durante la lactancia sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el recién nacido.

## Interacciones:

Existe la posibilidad de un efecto aditivo en el bloqueo beta-adrenérgico sobre la PIO y / o en el efecto sistémico, en pacientes que están recibiendo un bloqueador beta-adrenérgico por vía oral y timolol oftálmico de manera concomitante.

Cuando la combinación se administra concomitantemente con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral, existe un potencial de efecto aditivo en los efectos sistémicos conocidos por inhibición de la anhidrasa carbónica. La administración concomitante de dorzolamida / timolol por vía oftálmica e inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral no es recomendable.

Cuando timolol se administra concomitantemente con un fármaco que depleta las catecolaminas (por ejemplo, reserpina), el paciente debe ser monitorizado de cerca por posibles efectos aditivos y la posibilidad de que el paciente experimente hipotensión y / o bradicardia marcada, se puede producir vértigo, síncope y / o hipotensión postural.

La administración de bloqueadores de los canales de calcio o glucósidos cardíacos concomitantemente con bloqueadores beta-adrenérgicos puede tener un efecto aditivo sobre la prolongación de la conducción AV. Por esto es que se debe tener precaución si timolol y algún bloqueador de los canales de calcio se utilizan de forma concomitante en pacientes con trastornos en la conducción AV, insuficiencia ventricular izquierda y / o hipotensión. Verapamilo debe administrarse con precaución en pacientes tratados con timolol por vía oftálmica. Cuando se requiere terapia con bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, en la angina de pecho) se recomienda un agente con efectos mínimos en el nodo SA y la conducción cardíaca (por ejemplo, nifedipino).

Se ha reportado bradicardia sinusal cuando timolol se administra de forma concomitante con inhibidores del citocromo P-450 isoenzima 2D6 (quinidina, cimetidina, darunavir, etc.) ya sea administrado por vía oral u oftálmica.

La administración de clonidina por vía oral junto con beta-bloqueadores puede exacerbar la hipertensión de rebote que puede surgir producto de la retirada de clonidina. No ha habido informes de exacerbación de la hipertensión de rebote tras la administración de timolol por vía oftálmica.

## Sobredosificación:

No hay datos disponibles sobre la sobredosis humana con timolol – dorzolamida administrados por vía oftálmica.

Síntomas que podrían aparecer tras una sobredosificación son compatibles con la sintomatología tras una sobredosis sistémica de beta-bloqueadores o inhibidores de la anhidrasa carbónica, estos signos incluyen desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado de acidosis, mareos, dolor de cabeza, dificultad respiratoria, bradicardia, broncoespasmo, paro cardíaco y posibles efectos sobre el sistema nervioso central.

El tratamiento debe ser sintomático y de sostén. Se deben vigilar las concentraciones séricas de electrolitos (principalmente el potasio) y el pH sanguíneo.

Un estudio de pacientes con insuficiencia renal mostró que timolol no es diálizable fácilmente.

## Almacenaje:

Mantener lejos del alcance de los niños.

Mantener en su envase original.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase, protegido de la luz.

No congelar.

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

No utilizar el contenido más allá de dos meses después de la apertura del frasco.

# VALAX

Antihipertensivo



## Descripción:

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

## Composición:

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

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

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

## Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

Valsartán es un antagonista no peptídico, específico, del receptor de la angiotensina II.

La administración de valsartán a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca. En pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2 y microalbuminuria, la administración de valsartán ha demostrado reducir la excreción urinaria de albúmina.

Valsartán no inhibe la ECA y por tanto no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es por esto que es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con tos.

En la mayoría de pacientes, tras la administración de una dosis oral única de valsartán, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis, y la reducción máxima de la presión arterial suele ocurrir entre la segunda y cuarta semana y se mantiene durante el tratamiento prolongado.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Valsartán es un antagonista potente y específico de los receptores de angiotensina II, actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones de la angiotensina II (vasoconstricción, liberación de

aldosterona, reabsorción renal de sodio e hipertrofia vascular). Valsartán no muestra actividad agonista parcial sobre el receptor de angiotensina AT1; valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos.

## PERFIL FARMACOCINÉTICO

### Absorción

La biodisponibilidad oral es del 23 a 25%. Cuando valsartán se administra con alimentos, el área bajo la curva y los niveles plasmáticos máximos se reducen en aproximadamente un 45%, sin embargo, los niveles plasmáticos a las 8 horas después de la administración del medicamento son similares a los alcanzados con la misma dosis en ayunas.

### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es del 95%. Tiene un volumen de distribución de 17 L/kg.

### Metabolismo

Valsartán posee un mínimo metabolismo hepático, sólo se ha identificado un metabolito inactivo que circula en bajas concentraciones (menos del 10% del área bajo la curva de valsartán), el cual es 200 veces menos afín por el receptor AT1 que valsartán. Posee un tiempo de vida media de 6 a 9 horas.

### Excreción

El clearance renal de valsartán (intravenoso) es de 0,6 l/hr. El 13% de una dosis oral se excreta en la orina, el 10% aparece sin cambios y el 1% como metabolito. Cerca del 85% de una dosis oral de valsartán es excretado por las heces (como droga inalterada + metabolitos), un 71% aparece inalterado y alrededor del 8% como metabolito. El clearance total de valsartán (intravenoso) es de 2,2 l/h.

## Farmacocinética en poblaciones especiales

### Pacientes pediátricos:

En pacientes pediátricos hipertensos (n = 26, 1-16 años de edad) que recibieron dosis única de una suspensión de valsartán (0,9 a 2 mg/kg), el clearance (L/h/kg), de valsartán fue similar al descrito en adultos.

### Pacientes geriátricos:

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

### Género:

La farmacocinética de valsartán no difiere significativamente entre hombres y mujeres.

### Pacientes con insuficiencia cardíaca:

El tiempo promedio necesario para alcanzar la concentración máxima y el tiempo de vida media de valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca son similares a los tiempos observados en voluntarios sanos.

Aparentemente la edad no afecta la depuración en pacientes con insuficiencia cardíaca.

### Insuficiencia renal:

No existe una correlación aparente entre la función renal (medida por el clearance de creatinina) y la exposición a valsartán en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. En consecuencia, el ajuste de dosis no es necesario en pacientes con disfunción renal moderada. No se han realizado estudios en pacientes con deterioro grave. Valsartán no se elimina por hemodiálisis. En caso de enfermedad renal grave, valsartán debe administrarse con precaución.

### Insuficiencia hepática:

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

## Indicaciones:

### Hipertensión arterial

Indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Puede ser utilizado sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

### Insuficiencia Cardíaca

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca estadios II-IV (clasificación de la New York Heart Association), en pacientes que reciben un tratamiento habitual, por ejemplo con diuréticos, digitálicos o betabloqueadores. La presencia de la totalidad de estos tratamientos convencionales no es obligatoria.

### Post Infarto de Miocardio

Valsartán está indicado para mejorar la supervivencia después de un infarto de miocardio en pacientes con un cuadro clínico estable y signos y síntomas o indicios radiológicos de insuficiencia del ventrículo izquierdo o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

## Posología y Administración:

### Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual:

### Hipertensión

La dosis inicial recomendada de valsartán es de 80 mg o 160 mg una vez al día. Valsartán puede ser usado en un rango de dosis que va de 80 a 320 mg/día, administrado en una sola toma al día.

El efecto antihipertensivo se manifiesta sustancialmente dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento y la reducción máxima de la presión se obtiene generalmente después de 4 semanas. Si se requiere un efecto antihipertensivo adicional, la dosis puede ser aumentada a un máximo de 320 mg o bien es posible agregar un diurético. No se requiere ajuste de dosis inicial para pacientes de edad avanzada, o en pacientes con alteración renal o hepática leve a moderada.

Se debe tener precaución al establecer la dosis de Valsartán en pacientes con alteración hepática o renal severa.

Valsartán puede administrarse junto con otros agentes antihipertensivos, con o sin alimentos.

### Insuficiencia Cardíaca

La dosis inicial recomendada de valsartán es de 40 mg dos veces al día. Esta dosis se debe aumentar a 80 mg y 160 mg dos veces al día, según la tolerancia del paciente.

### Post-infarto al miocardio

El tratamiento con valsartán puede iniciarse 12 horas después de un infarto al miocardio. La dosis inicial recomendada de valsartán es de 20 mg dos veces al día. La dosis debe incrementarse en un plazo de 7 días a 40 mg dos veces al día, y pueden realizarse sucesivos incrementos hasta una dosis máxima de 160 mg dos veces al día, según la tolerancia del paciente. Si se produce hipotensión sintomática o disfunción renal, se debe considerar una reducción de la dosis.

## Contraindicaciones:

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

## Carcinogenesis:

No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratones y ratas, a los cuales se les administro valsartán durante un máximo de 2 años, con dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/día (alrededor de 2,6 y 6 veces, la dosis máxima recomendada en humanos respectivamente).

Estudios de mutagenicidad no revelaron efectos adversos relacionados con la administración de valsartán, ya sea en el gen o a nivel del cromosoma. Los ensayos incluyeron pruebas de mutagenicidad bacteriana con Salmonella (Ames) y E. coli, un ensayo de mutación génica con células de hámster chino V79, un ensayo citogenético con células de ovario de hámster chino, y una prueba de micronúcleos de rata.

Valsartán no tuvo efectos adversos sobre el comportamiento reproductivo de las ratas machos y hembras a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

## Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas descritas tras la administración de valsartan han sido generalmente leves y transitorias y sólo en raras ocasiones han requerido la interrupción del tratamiento.

Las razones más comunes para la interrupción del tratamiento con valsartán fueron cefalea, tos, hipotensión, aumento de la creatinina, prurito y mareos.

Las reacciones adversas que se presentaron en al menos el 1% de los pacientes tratados con valsartán son infección viral, fatiga dolor abdominal, vértigo, hipotensión, diarrea, artralgia, dolor de espalda, hiperkalemia.

Cefalea, vértigo, infección respiratoria, tos, rinitis, sinusitis, náuseas, faringitis, edema, y artralgia se han reportado como reacción adversa tras la administración de valsartán. Efectos ortostáticos relacionados con la dosis se observaron en menos del 1% de los pacientes.

Otras reacciones adversas que se produjeron tras la administración de valsartán se enumeran a continuación.

General: reacciones alérgicas, dolor de pecho, síncope y astenia

Cardiovascular: palpitaciones

Dermatológicas: prurito y erupciones cutáneas.

Digestivos: constipación, vómitos, sequedad bucal, dispepsia, flatulencia

Musculoesqueléticos: dorsalgia, calambres musculares, mialgias.

Neurológicos y psiquiátricos: anorexia, ansiedad, insomnio, parestesias y somnolencia

Respiratorio: disnea

Sentidos: vértigo

Urogenital-Renal: disfunción eréctil – deterioro de la función renal

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han reportado en la experiencia post-comercialización:

Hipersensibilidad: raramente se han comunicado casos de angioedema.

Digestivo: enzimas hepáticas elevadas e informes muy raros de hepatitis.

Renal: insuficiencia renal.

Pruebas de laboratorio clínico: hiperkalemia.

Dermatológicas: alopecia.

Sangre y del sistema linfático: existen reportes muy raros de trombocitopenia.

Vascular: vasculitis.

Musculo-esqueléticas: casos raros de rabdomiólisis.

Resultados de laboratorio:

Cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio rara vez se han asociado a la administración de valsartán.

Creatinina: se han reportado elevaciones de creatinina en pacientes tratados con valsartán; esta elevación puede ser más probable en pacientes con insuficiencia cardiaca o en post-infarto miocárdico.

Hemoglobina y hematocrito: disminución del 20% en la hemoglobina y el hematocrito se ha observado en algunos pacientes tratados con valsartán.

Pruebas de función hepática: elevaciones ocasionales (más de 150%) de la bioquímica hepática se han producido en algunos pacientes tratados con valsartán.

Neutropenia: neutropenia se ha observado en pacientes tratados con valsartán

Potasio sérico: en pacientes hipertensos, aumentos de más del 20% en el potasio sérico se han observado; el aumento del potasio puede ser más probable en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Nitrógeno ureico en sangre (BUN): en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca, hubo aumentos de más del 50% en el nitrógeno ureico en sangre

## Precauciones y Advertencias:

### Morbilidad y mortalidad fetal neonatal

Valsartán puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está en tratamiento con este medicamento, se le debe advertir sobre el potencial daño para el feto.

Los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad fetal y neonatal cuando se usan durante el embarazo. El uso de los inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo se asoció con daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, hipoplasia craneal neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y muerte.

### Hipotensión en pacientes con depleción de volumen y/o de sal

La reducción excesiva de la presión arterial se ha reportado raramente en pacientes con hipertensión no complicada tratados con valsartán. En pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben altas dosis de diuréticos, puede aparecer hipotensión sintomática. Esta situación debe corregirse antes de administrar valsartán o bien iniciar el tratamiento bajo estrecha supervisión médica.

Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca o pacientes post-infarto al miocardio. Este tipo de pacientes suelen experimentar cierta reducción en la presión arterial, sin embargo la interrupción del tratamiento debido a la hipotensión sintomática generalmente no es necesaria.

Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, si es necesario, administrar una infusión intravenosa de solución salina. Una hipotensión transitoria no es una contraindicación para el tratamiento pues generalmente se puede continuar sin dificultad una vez que la presión arterial se ha estabilizado.

### Insuficiencia hepática

Como gran parte de la dosis de valsartán se elimina por la bilis, los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, incluyendo pacientes con trastornos obstructivos biliares, mostraron una menor eliminación de valsartán (mayor área bajo la curva). Se recomienda precaución en la administración de valsartán en estos pacientes.

### Insuficiencia renal

En los pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o la muerte.

La administración de IECA a pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, se han asociado con aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre. En un ensayo de 4 días con valsartán en 12 pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal, no se evidenció aumento significativo de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico en la sangre. No se ha reportado ningún caso de aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico producto del uso a largo plazo de valsartán en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, pero un efecto similar al observado con los IECA podría producirse.

Algunos pacientes con insuficiencia cardíaca pueden desarrollar aumentos del nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica y potasio sérico. Estos efectos son generalmente leves y transitorios, y es más probable que ocurran en pacientes con insuficiencia renal preexistente. En estos casos se puede requerir una reducción de la dosis y/o suspensión del diurético y/o valsartán.

## Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Categoría C. Los estudios de reproducción en animales demostraron efectos adversos en el feto pero no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos, por lo que se deberá evaluar los eventuales beneficios y riesgos al feto antes de administrar valsartán.

No administrar Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con valsartán y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Lactancia: No se sabe si valsartán es excretado en la leche humana. Sin embargo, se sabe que valsartán es excretado en la leche de ratas. Debido a los potenciales efectos adversos sobre el lactante, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender la administración del medicamento

## Interacciones:

### Litio

Se han descrito aumentos reversibles en la concentración sérica de litio y de sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de algún inhibidor de la ECA. Debido a la falta de experiencia en el uso concomitante de valsartán y litio, no se recomienda su concomitancia. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una exhaustiva monitorización de los niveles séricos de litio.

### Otros agentes antihipertensivos

La administración de valsartán puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (p. ej. IECA, beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales del calcio).

### Aminas presoras (p.ej. noradrenalina, adrenalina)

Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras que no es suficiente para descartar su uso.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX- 2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos

Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los ARAII cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante de valsartán y un AINEs puede dar lugar a un deterioro de la función renal y a un aumento de los niveles séricos de potasio. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio.

Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

### Rifampicina

Valsartán es un sustrato del transportador hepático OATP1B1. La administración concomitante con un inhibidor del transportador OATP1B1, como rifampicina, puede aumentar los niveles sistémicos de valsartán. Se debe tener precaución si valsartán se administra con rifampicina, pues puede aumentar la ocurrencia de eventos adversos (por ejemplo, mareos, hipotensión, dolor abdominal) tras la administración concomitante.

### Ritonavir

Valsartán es un sustrato del transportador hepático MRP2. La administración concomitante con un inhibidor del transportador MRP2, como ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de valsartán. Tenga cuidado si valsartán se administra junto con ritonavir. Se puede producir un aumento en la ocurrencia de eventos adversos (por ejemplo, mareos, hipotensión, dolor abdominal).

## **Sobredosificación:**

Existen datos limitados relacionados a la sobredosis en seres humanos. Las manifestaciones más probables de una sobredosis serían hipotensión y taquicardia, aunque también podría aparecer bradicardia por estimulación vagal. Depresión del nivel de conciencia, colapso circulatorio y shock han sido reportados como manifestaciones de la sobredosis con valsartán.

El tratamiento es de soporte. Valsartán no se elimina del plasma mediante hemodiálisis

## **Almacenaje:**

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

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA**

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

# VALAXAM

Antihipertensivo



## Bibliografía:

1. Drugdex evaluations Micromedex Inc. valsartán-amlodipino
2. Monografía asociación valsartán-amlodipino, FDA, 30 de marzo de 2010.
3. Resumen de las características del producto, valsartán- amlodipino, EMEA, EPARs, anexo III

## Descripcion:

VALAXAM contiene valsartan y amlodipino, un antihipertensivo antagonista de angiotensina II y bloqueador de los canales de calcio

## Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán 80 mg

Amlodipino (como besilato) 5 mg

Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido contiene:

Valsartán 160 mg

Amlodipino (como besilato) 5 mg

Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido contiene:

Valsartán 160 mg

Amlodipino (como besilato) 10 mg

Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán 320 mg

Amlodipino (como besilato) 5 mg

Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán 320 mg

Amlodipino (como besilato) 10 mg

Excipientes: Excipientes de acuerdo con última fórmula aprobada en el registro sanitario.

## Presentaciones:

Envase con 30 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

### Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; antagonistas de la angiotensina II, combinaciones; antagonistas de la angiotensina II y antagonistas de los canales del calcio, código ATC: C09DB01

Valsartán/Amlodipino combina dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipino pertenece al grupo de antagonistas del calcio y valsartán al grupo de antagonistas de la angiotensina II. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada uno de los componentes solo.

### Amlodipino/Valsartán:

La combinación de amlodipino y valsartán produce una reducción aditiva de la presión arterial dosis dependiente en todo su rango posológico. El efecto antihipertensivo de una sola dosis de la combinación persistió durante 24 horas.

### Ensayos clínicos controlados con placebo:

Más de 1.400 pacientes hipertensos recibieron Valsartán/Amlodipino una vez al día en dos ensayos controlados con placebo. Se incluyeron adultos con hipertensión esencial sin complicaciones de leve a moderada (presión arterial diastólica media en sedestación  $\geq 95$  y  $< 110$  mmHg). Los pacientes con riesgo cardiovascular elevado – insuficiencia cardíaca, diabetes tipo I o diabetes tipo II pobremente controlada y antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en el último año – fueron excluidos.

### Ensayos clínicos controlados con fármaco activo en pacientes que eran no respondedores a la monoterapia:

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, con un grupo paralelo, mostró la normalización de la presión arterial (presión arterial diastólica valle en sedestación  $< 90$  mmHg al final del ensayo) en pacientes no controlados adecuadamente con valsartán 160 mg, el 75% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 10 mg/160 mg y el 62% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 5 mg/160 mg, en comparación con el 53% de los pacientes que continuaron con valsartán 160 mg. La adición de amlodipino 10 mg y 5 mg produjo una reducción adicional de la presión arterial sistólica/diastólica de 6,0/4,8 mmHg y 3,9/2,9 mmHg, respectivamente, en comparación con los pacientes que se mantuvieron solamente con valsartán 160 mg.

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, con un grupo paralelo mostró la normalización de la presión arterial (presión arterial diastólica valle en sedestación  $< 90$  mmHg al final del ensayo) en pacientes no controlados adecuadamente con amlodipino 10 mg, el 78% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 10 mg/160 mg en comparación con el 67% de los pacientes que continuaron con amlodipino 10 mg. La adición de valsartán 160 mg produjo una reducción adicional de la presión arterial sistólica/diastólica de 2,9/2,1 mmHg en comparación con los pacientes que se mantuvieron solamente con amlodipino 10 mg.

Valsartán/Amlodipino también se estudió en un ensayo controlado con activo de 130 pacientes hipertensos con presión diastólica media en sedestación  $\geq 110$  mmHg y  $< 120$  mmHg. En este estudio (presión arterial basal 171/113 mmHg), un régimen de Valsartán/Amlodipino de 5 mg/160 mg titulado a 10 mg/160 mg redujo la presión arterial en sedestación en 36/29 mmHg en comparación con 32/28 mmHg con un régimen de lisinopril/hidroclorotiazida 10 mg/12,5 mg titulado a 20 mg/12,5 mg.

En dos ensayos de seguimiento a largo plazo el efecto de Valsartán/Amlodipino se mantuvo durante más de un año. La retirada brusca de Valsartán/Amlodipino no se ha asociado con una elevación rápida de la presión arterial.

La edad, el sexo, la raza o el índice de masa corporal ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) no influyeron en la respuesta a Valsartán/Amlodipino.

No se ha estudiado Valsartán/Amlodipino en ninguna población de pacientes diferente de la hipertensión. Se ha estudiado valsartán en pacientes con post infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. Se ha estudiado amlodipino en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria

documentada angiográficamente.

#### Amlodipino:

El componente amlodipino de Valsartán/Amlodipino inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardíaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardíaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardíaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.

En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.

Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardíaco sin influencia significativa sobre la  $dP/dt$  o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos.

Amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

#### Uso en pacientes con hipertensión:

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de mortalidad-morbilidad denominado Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) para comparar nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (antagonistas de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico clortalidona a dosis de 12,5-25 mg/día en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizaron un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o mayores y se siguieron durante una media de 4,9 años. Los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo para enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o ictus previo (>6 meses antes del reclutamiento) u otra enfermedad cardiovascular aterosclerosa documentada (tasa global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), lipoproteínas de alta densidad - colesterol <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%) o, hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada mediante un electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), hábito tabáquico (21,9%).

La variable primaria fue una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencias significativas en la variable primaria entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona: tasa de riesgo (TR) 0,98 IC del 95% (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente de un compuesto combinado de la variable cardiovascular) fue significativamente mayor en el grupo con amlodipino en comparación con el grupo con clortalidona (10,2% frente a 7,7%, TR 1,38, IC del 95% [1,25-1,52]  $p < 0,001$ ). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona TR 0,96 IC del 95% [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

#### Valsartán:

Valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT<sub>1</sub>, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de angiotensina II tras un bloqueo del receptor AT<sub>1</sub> con valsartán pueden estimular al receptor subtipo AT<sub>2</sub> sin bloquear, lo que parece contrarrestar el efecto del receptor AT<sub>1</sub>. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT<sub>1</sub> y tiene una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces) por el receptor AT<sub>1</sub> que por el receptor AT<sub>2</sub>.

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

La administración de valsartán en pacientes con hipertensión da lugar a una disminución de la presión arterial sin afectar a la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de pacientes, después de la administración de una dosis oral única, se inicia la actividad antihipertensiva hacia las 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza a las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la administración. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial a cualquier dosis suele alcanzarse en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado. La interrupción brusca de valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote ni con acontecimientos clínicos adversos.

Otros: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un ARAII.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño a los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII.

En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un ARAII en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskireno que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskireno que en el de placebo.

Propiedades farmacocinéticas:

Linealidad:

Amlodipino y valsartán muestran una farmacocinética lineal.

Amlodipino/Valsartán:

Después de la administración oral de Valsartán/Amlodipino, se alcanzan las concentraciones plasmáticas de

valsartán y amlodipino en 3 y 6-8 horas, respectivamente. La tasa y la extensión de la absorción de Valsartán/Amlodipino son equivalentes a la biodisponibilidad de valsartán y amlodipino cuando se administran en comprimidos individuales.

#### Amlodipino:

**Absorción:** Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre el 64% y el 80%. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

**Distribución:** El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios in vitro con amlodipino han mostrado aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

**Biotransformación:** Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.

**Eliminación:** La eliminación de amlodipino del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento del amlodipino original y el 60% de los metabolitos de amlodipino se excreta en la orina.

#### Valsartán

**Absorción:** Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%.

Los alimentos disminuyen la exposición (medida como AUC) a valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. No obstante, la reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por ello valsartán puede administrarse tanto con o sin alimentos.

**Distribución:** El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras una administración intravenosa es aproximadamente 17 litros, lo que indica que valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartán se une en una elevada proporción a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.

**Biotransformación:** Valsartán no se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. Se ha identificado en el plasma un hidroximetabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

**Eliminación:** Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial ( $t_{1/2\alpha}$  <1 h y  $t_{1/2\beta}$  aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina primariamente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

#### Poblaciones especiales

**Población pediátrica (menores de 18 años)**

No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

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

El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los pacientes jóvenes y de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la semivida de eliminación. El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.

**Insuficiencia renal:**

La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una insuficiencia renal. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán.

**Insuficiencia hepática:**

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición a valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida

mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso). Debe tenerse precaución en los pacientes con enfermedad hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Amlodipino/Valsartán:

Las reacciones adversas con posible relevancia clínica observadas en los estudios con animales fueron las siguientes:

Se observaron signos histopatológicos de inflamación del estómago glandular en ratas macho a una exposición de aproximadamente 1,9 (valsartán) y 2,6 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino. A exposiciones más elevadas, se observó ulceración y erosión de la mucosa estomacal tanto en hembras como en machos. También se observaron cambios similares en el grupo con valsartán solo (exposición 8,5-11,0 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán).

A una exposición de 8-13 (valsartán) y 7-8 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino se encontraron una incidencia y una gravedad aumentadas de basofilia/hialinización del túbulo renal, dilatación y forma, así como inflamación linfocítica intersticial e hipertrofia medial arteriolar. Se hallaron cambios similares en el grupo con valsartán solo (exposición 8,5-11,0 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán).

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas, se observaron incidencias aumentadas de uréteres dilatados, malformaciones del esternón y falanges sin osificación en las patas delanteras a exposiciones de aproximadamente 12 (valsartán) y 10 (amlodipino) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino. También se encontraron uréteres dilatados en el grupo con valsartán solo (exposición 12 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán). En este estudio solamente se observaron signos modestos de toxicidad materna (reducción moderada del peso corporal). El nivel de efecto no observado para los efectos de desarrollo se observó a 3 (valsartán) y 4 (amlodipino) veces la exposición clínica (basada en el AUC).

Para los compuestos por separado no hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogénesis.

Amlodipino:

Toxicología reproductiva:

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad:

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces\* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis:

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25, and 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble\* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

\* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Valsartán:

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En ratas, a dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento del nitrógeno uréico en sangre e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

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

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

## Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial.

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

## Posología y Administración:

Posología

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

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

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

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

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

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

Valaxam® puede administrarse con o sin alimentos.

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

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

Insuficiencia renal:

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

#### Insuficiencia hepática:

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

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

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

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

#### Población pediátrica:

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

#### Forma de administración:

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

## Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a derivados dihidropiridínicos, o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis.
- El uso concomitante de Valaxam® con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

## Carcinogenesis:

#### Valsartán

No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratones y ratas, a los cuales se les administró valsartán durante un máximo de 2 años, con dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/día (alrededor de 2,6 y 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos respectivamente).

Estudios de mutagenicidad no revelaron efectos adversos relacionados con la administración de valsartán, ya sea en el gen o a nivel del cromosoma. Los ensayos incluyeron pruebas de mutagenicidad bacteriana con Salmonella (Ames) y E. coli, un ensayo de mutación génica con células de hámster chino V79, un ensayo citogenético con células de ovario de hámster chino, y una prueba de micronúcleos de rata.

Valsartán no tuvo efectos adversos sobre el comportamiento reproductivo de las ratas machos y hembras a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

#### Amlodipino

En estudios en ratones y ratas tratados con amlodipino; durante un máximo de dos años, con dosis equivalentes a 1 y 2.5 veces respectivamente, los niveles plasmáticos que producen las dosis diarias de amlodipino no mostraron evidencia de efectos cancerígenos. Los estudios de mutagenicidad realizados con amlodipino no revelaron efectos adversos en el gen o en los cromosomas. No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos de 64 días y las hembras durante 14 días antes del apareamiento) con dosis

que equivalen aproximadamente a 10 veces la dosis máxima recomendada.

## Reacciones Adversas:

Reacciones adversas.

Resumen del perfil de seguridad.

La seguridad de Valsartán/Amlodipino se ha evaluado en cinco ensayos clínicos controlados con 5.175 pacientes, de los cuales 2.613 recibieron valsartán en combinación con amlodipino. Las siguientes reacciones adversas fueron las que se presentaron con más frecuencia o las más importantes o graves: nasofaringitis, gripe, hipersensibilidad, cefalea, síncope, hipotensión ortostática, edema, edema con fóvea, edema facial, edema periférico, fatiga, enrojecimiento dérmico, astenia y sofoco.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Infecciones e infestaciones:

Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Nasofaringitis, gripe.

-- Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Amlodipino: Muy raras: Leucopenia, trombocitopenia, a veces con púrpura.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Hemoglobina y hematocrito disminuido, Neutropenia, Trombocitopenia, a veces con púrpura.

- Trastornos del sistema inmunológico:

Amlodipino/Valsartán: Raras: Hipersensibilidad.

Amlodipino: Muy raras: Hipersensibilidad.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad.

-- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Hipopotasemia. Poco frecuentes: Anorexia, Hipercalcemia, Hiperlipidemia, Hiperuricemia, 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 cardíacos:

Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Palpitaciones, Taquicardia. Raras: Síncope.

Amlodipino: Frecuentes: Palpitaciones. Muy raras: Arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación auricular), infarto de miocardio.

- Trastornos vasculares:

Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Hipotensión ortostática. Raras: Hipotensión.

Amlodipino: Frecuentes: Rubor. Poco frecuentes: Hipotensión. Muy raras: Vasculitis.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Vasculitis.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Tos, Dolor faringolaríngeo.

Amlodipino: Poco frecuentes: Disnea, Rinitis. Muy raras: Tos.

Valsartán: Poco frecuentes: Tos.

- Trastornos gastrointestinales:

Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, Estreñimiento, Diarrea, Boca seca, Náuseas.

Amlodipino: Frecuentes: Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, náuseas. Poco frecuentes: Alteración de los hábitos intestinales, Diarrea, Boca seca, dispepsia, vómitos. Muy raras: gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis.

Valsartán: Poco frecuentes: Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen.

- Trastornos hepato biliares:

Amlodipino: Muy raras: Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada\*, hepatitis, colestasis intrahepática, ictericia.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Eritema, erupción. Raras: Exantema, hiperhidrosis, prurito.

Amlodipino: Poco frecuentes: Alopecia, exantema, hiperhidrosis, reacciones de fotosensibilidad, prurito, púrpura, erupción, decoloración de la piel. Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica (NET). Muy raras: angioedema, eritema multiforme, urticaria y otras formas de erupción, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Angioedema, dermatitis bullosa, prurito, erupción.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Amlodipino/Valsartán: Poco frecuentes: Artralgia, dolor de espalda, inflamación de las articulaciones. Raras: Espasmos musculares, sensación de pesadez.

Amlodipino: Frecuentes: hinchazón de tobillos. Poco frecuentes: Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Mialgia.

- Trastornos renales y urinarios:

Amlodipino/Valsartán: Raras: Polaquiuria, poliuria.

Amlodipino: Poco frecuentes: Trastorno de micción, nicturia, polaquiuria.

Valsartán: Frecuencia no conocida: creatinina sanguínea elevada, insuficiencia renal y deterioro de la función renal.

- Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Amlodipino/Valsartán: Raras: disfunción eréctil.

Amlodipino: Poco frecuentes: impotencia, ginecomastia.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Amlodipino/Valsartán: Frecuentes: Astenia, fatiga, edema facial, rubefacción, sofoco, edema, edema periférico, edema depresible.

Amlodipino: Frecuentes: Fatiga, edema. Poco frecuentes: Astenia, molestia, malestar general, dolor en el pecho no cardíaco, dolor.

Valsartán: Poco Frecuentes: Fatiga.

- Exploraciones complementarias:

Amlodipino: Poco frecuentes: Aumento de peso, pérdida de peso.

Valsartán: Frecuencia no conocida: Aumento del potasio sanguíneo.

\*En su mayoría coincidiendo con colestasis.

Información adicional sobre la combinación:

Se observó edema periférico, un efecto adverso conocido de amlodipino, generalmente con menor incidencia en los pacientes que recibieron la combinación amlodipino/valsartán que en aquellos que recibieron amlodipino solo. En ensayos clínicos doble ciego, controlados, la incidencia de edema periférico por dosis fue la siguiente:

% de pacientes que experimentaron edema periférico	Valsartán (mg)				
	0	40	80	160	320
Amlodipino (mg) 0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4

La incidencia media de edema periférico uniformemente sopesada entre todas las dosis fue del 5,1% en la combinación amlodipino/valsartán.

Información adicional sobre los componentes individuales:

Las reacciones adversas previamente notificadas para uno de los componentes individuales (amlodipino o valsartán) también pueden ser reacciones adversas potenciales para Valsartán/Amlodipino, incluso sin haberse observado en los ensayos clínicos o durante el periodo post-comercialización.

**Amlodipino:**

Frecuentes: Somnolencia, mareo, palpitaciones, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de tobillos.

Poco frecuentes: Insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión, temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, alteraciones visuales (incluyendo diplopía), acúfenos, hipotensión, disnea, rinitis, vómitos, dispepsia, alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, exantema, mialgia, calambres musculares, dolor, trastornos de la micción, aumento de la frecuencia urinaria, impotencia, ginecomastia, dolor torácico, malestar general, aumento de peso, pérdida de peso.

Raras: Confusión.

Muy raras: Leucopenia, trombocitopenia, hipersensibilidad (reacción alérgica), hiperglucemia, hipertoniá, neuropatía periférica, infarto de miocardio, arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), vasculitis, pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival, hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas\*, angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad.

Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica (NET).

\* en su mayoría coincidiendo con colestasis

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

**Valsartán:**

Frecuencia no conocida: Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia, aumento del potasio sérico, elevación de las pruebas de la función hepática incluyendo aumento de la bilirrubina sérica, insuficiencia y fallo renal, elevación de la creatinina sérica, angioedema, mialgia, vasculitis, hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

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

## Precauciones y Advertencias:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

**Embarazo:**

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

**Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen:**

En estudios controlados con placebo se observó una hipotensión excesiva en el 0,4% de los pacientes con hipertensión sin complicaciones tratados con Valaxam®. Puede presentarse hipotensión sintomática en los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado (tales como los pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben dosis elevadas de diuréticos) que están recibiendo bloqueadores del receptor de la angiotensina. Antes de la administración de Valaxam® se recomienda corregir esta situación clínica o llevar a cabo una estrecha supervisión médica al inicio del tratamiento.

Si se presenta hipotensión con Valaxam®, debe colocarse al paciente en posición de decúbito supino y, si es

necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica salina. Una vez la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento puede continuarse.

#### Hiperpotasemia:

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.), debe llevarse a cabo con precaución y con controles frecuentes de los niveles de potasio.

#### Estenosis de la arteria renal:

Valaxam® debe utilizarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.

#### Trasplante renal:

Actualmente no existe experiencia en el uso seguro de Valaxam® en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

#### Insuficiencia hepática:

Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. Debe tenerse especial precaución cuando se administre Valaxam® a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o trastornos biliares obstructivos.

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada de valsartán es 80 mg.

#### Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la posología de Valaxam® en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (GFR >30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.

#### Hiperaldosteronismo primario:

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán ya que el sistema renina-angiotensina está alterado por la enfermedad primaria.

#### Angioedema:

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

#### Insuficiencia cardíaca/post-infarto de miocardio:

En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se han registrado resultados similares. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

En el estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amlodipino con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

#### Estenosis valvular aórtica y mitral:

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante que no sea de grado elevado.

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAlI o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, ARAlI o aliskireno.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAlI no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética. No se ha estudiado Valaxam® en ninguna población de pacientes diferente de la hipertensión.

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

Los pacientes tratados con Valaxam® y que conduzcan vehículos o utilicen máquinas deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.

Amlodipino puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si el paciente que recibe amlodipino presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción.

## Embarazo y Lactancia:

**Embarazo:**

**Amlodipino**

No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

**Valsartán:**

No se recomienda el uso de los ARAlI durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAlI durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAlI) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAlI, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAlI y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAlI durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a ARAlI a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAlI deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

**Lactancia:**

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. No existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, por ello se recomienda no administrar Valaxam® durante este periodo.

Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

**Fertilidad:**

No hay ensayos clínicos sobre fertilidad con Valsartán/Amlodipino.

**Valsartán:**

Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

**Amlodipino:**

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

## Interacciones:

**Interacciones frecuentes con la combinación:**

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas entre Valaxam® y otros medicamentos.

**A tener en cuenta en el uso concomitante:**

**Otros agentes antihipertensivos:**

Los agentes antihipertensivos utilizados frecuentemente (p. ej. alfabloqueantes, diuréticos) y otros medicamentos que pueden causar efectos adversos hipotensores (p. ej. antidepresivos tricíclicos, alfabloqueantes para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata) pueden aumentar el efecto antihipertensivo de la combinación.

**Interacciones ligadas a amlodipino:**

No se recomienda el uso concomitante Pomelo o zumo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

**Se requiere precaución en el uso concomitante:**

**Inhibidores CYP3A4:**

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

**Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivos [p. ej. carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum):**

Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).

**Simvastatina:**

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.

**Dantroleno (perfusión):**

En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en

pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

A tener en cuenta en el uso concomitante:

Otros

En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

Interacciones ligadas a valsartán: No se recomienda el uso concomitante;

Litio:

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo valsartán. Por ello, durante el uso concomitante se recomienda un control exhaustivo de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con Valsartán/Amlodipino.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio:

Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de potasio si se prescribe un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán.

Se requiere precaución en el uso concomitante:

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos:

Cuando se administran antagonistas de la angiotensina II simultáneamente con AINEs puede presentarse una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II con AINEs puede producir un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal y un aumento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente.

Inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir):

Los resultados de un estudio in vitro con tejido de hígado humano indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán.

Bloqueo dual del SRAA con ARAI, 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, ARAI o aliskireno se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Otros:

No se han hallado interacciones clínicamente significativas durante el tratamiento en monoterapia de valsartán con las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

## Sobredosificación:

Síntomas:

No hay experiencia de sobredosis con Valsartán/Amlodipino. El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipino puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con un resultado fatal.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

#### Tratamiento:

Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico.

La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de amlodipino. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de Valsartán/Amlodipino exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, dado que no hay contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. Es poco probable que valsartán y amlodipino se eliminen mediante hemodiálisis.

#### Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.

# XOLOF-D

Antibiótico oftálmico / Corticoide



## Descripción:

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 discontinuado 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 antiglaucomatosos (betaxolol, timolol, pilocarpina) y con anticolinérgicos (atropina). Al igual que con otros productos oftálmicos, se recomienda no administrar en conjunto con otros medicamentos por la misma vía.

## **Sobredosificación:**

La aplicación de altas dosis puede producir keratitis, eritema, aumento del lagrimeo y edema.

## **Almacenaje:**

Almacenar por debajo de 25°C, protegido de la luz.

# ZIVAL

Antihistamínico



## Descripción:

ZIVAL contiene levocetirizina, un antihistamínico antagonista selectivo por los receptores H1.

## Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:  
Levocetirizina Diclorhidrato 5 mg  
Excipientes c.s.

## Presentaciones:

ZIVAL Comprimidos: envase de 40 comprimidos recubiertos

## Propiedades Farmacológicas:

Levocetirizina es el enantiómero activo de la mezcla racémica de cetirizina, utilizado para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne y para la urticaria crónica idiopática. La droga exhibe antagonismo selectivo por los receptores H1 de la histamina.

En los estudios in vitro, levocetirizina ha demostrado poseer una afinidad dos veces superior por los receptores H1 en comparación a cetirizina; y ser unas 10 veces más potente que el (S)-enantiómero. Las diferencias en las afinidades se han atribuido a los distintos tiempos de disociación del receptor H1, siendo levocetirizina la que ha demostrado presentar un mayor tiempo de disociación.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Los principales efectos de levocetirizina son producto de la inhibición selectiva de los receptores H1.

### PERFIL FARMACOCINÉTICO

#### Absorción:

Levocetirizina se absorbe rápidamente tras la administración oral. En los adultos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 0,9 horas después de la administración del comprimido. Los alimentos no tienen ningún efecto sobre el grado de exposición (área bajo la curva) de levocetirizina, sin embargo el Tmax se retrasa a 1,25 horas y la Cmax disminuye en un 36% después de la administración junto con una comida rica en grasas.

Tras la administración oral de una dosis de 5 mg (10 mL) de solución oral de levocetirizina, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 0,5 horas post-dosis.

#### Distribución:

Se une a proteínas plasmáticas en un 95%. Tras la administración oral, el volumen de distribución aparente es de aproximadamente 0,4 L/kg.

#### Metabolismo:

Menos del 14% de una dosis única de levocetirizina se metaboliza en el hígado. Las vías metabólicas identificadas incluyen la oxidación aromática, N y O-desalquilación (a través de la CYP 3A4) y la conjugación con taurina.

Al igual que cetirizina, al menos 13 metabolitos son detectados en la orina después de la administración de dosis orales de 5 mg de levocetirizina. Presenta una vida media de alrededor de 7 a 9 horas tras la administración oral.

#### Excreción:

Clearance renal de 29 mL/min, valor que se calculó después de la administración de una dosis oral única de 5mg en sujetos sanos.

La excreción del fármaco es principalmente renal, cerca del 85,4% se elimina como droga y metabolitos; y alrededor del 80% se excreta como fármaco inalterado. Levocetirizina se excreta por secreción tubular activa y por filtración glomerular. La excreción a través de las heces representa sólo el 12,9%. El clearance total es de aproximadamente 0,6 mL/min/kg.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

##### Pacientes pediátricos

En un estudio farmacocinético en donde se administró oralmente una dosis de 5 mg de levocetirizina a 14 niños de 6 a 11 años de edad, con un peso corporal comprendido entre los 20 y 40 kg, se observaron valores de  $C_{\max}$  y área bajo la curva de alrededor de 2 veces los niveles reportados en sujetos sanos adultos. La  $T_{\max}$  fue de 1,2 horas, el clearance corporal total fue un 30% mayor, y el tiempo de vida media se redujo en un 24%.

##### Pacientes geriátricos

Son escasos los datos disponibles sobre la farmacocinética en pacientes geriátricos. Tras la administración de 30 mg de levocetirizina una vez al día durante 6 días en 9 sujetos entre 65-74 años de edad, el clearance total fue aproximadamente un 33% menor comparado con los datos obtenidos en adultos más jóvenes.

Se ha demostrado que la eliminación de cetirizina depende de la función renal y no de la edad. Este resultado también sería aplicable a levocetirizina, y como cetirizina y levocetirizina son excretados predominantemente en la orina, la dosis de levocetirizina debe ajustarse en conformidad con la función renal de los pacientes.

##### Género

Los resultados de estudios farmacocinéticos sobre 77 pacientes (40 hombres, 37 mujeres) fueron evaluados para determinar un potencial efecto de género sobre la farmacocinética de levocetirizina. La vida media fue ligeramente menor en las mujeres ( $7,08 \pm 1,72$  h) que en hombres ( $8,62 \pm 1,84$  h), sin embargo, el clearance corporal de las mujeres ( $0,67 \pm 0,16$  mL/min/kg) es comparable al de los hombres ( $0,59 \pm 0,12$  mL/min/kg). La misma dosis diaria y los mismos intervalos de dosificación se aplican a hombres y mujeres con función renal normal.

##### Raza

El efecto de la raza sobre la farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado. Como levocetirizina se elimina principalmente por vía renal, y como no hay diferencias interraciales importantes en el clearance de creatinina, las características farmacocinéticas de levocetirizina no deberían ser diferentes entre personas de distinta raza. Además no se han observado diferencias en la cinética de cetirizina relacionadas con la raza.

##### Deterioro de la función renal:

El área bajo la curva de levocetirizina mostró aumentos de 1.8, 3.2, 4.3, y 5.7 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, severa y con enfermedad renal terminal, respectivamente, en comparación con los niveles registrados en pacientes sanos. Los aumentos en el tiempo de vida media fueron de 1.4, 2.0, 2.9 y 4.0 veces, respectivamente.

El clearance corporal total de levocetirizina se correlacionó con el clearance de creatinina, y se redujo progresivamente según la gravedad de la insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis y los intervalos de dosificación de levocetirizina basándose en el clearance de creatinina de los pacientes con

insuficiencia renal leve, moderada o severa. En la etapa final de la enfermedad renal (CLCR <10 mL/min), levocetirizina está contraindicada.

La cantidad de levocetirizina que se logró retirar tras 4 horas de un procedimiento de hemodiálisis estándar fue <10%.

Deterioro de la función hepática:

La farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. El clearance no renal (indicativo de la contribución hepática) constituye alrededor del 28% del clearance total en sujetos adultos sanos tras la administración oral.

Como levocetirizina se excreta principalmente sin cambios por el riñón, es poco probable que la eliminación de levocetirizina se vea significativamente disminuida en pacientes con insuficiencia hepática.

## Indicaciones:

Indicado en la prevención y tratamiento de síndromes alérgicos cutáneos y de las vías aéreas, tales como, rinitis alérgica estacional y perenne; y para el tratamiento de la urticaria crónica idiopática.

## Posología y Administración:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos y niños de 12 años en adelante:

La dosis recomendada de ZIVAL es de 5 mg (1 comprimido) una vez al día, por la noche.

Ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática

En adultos y niños de 12 años en adelante con:

- Insuficiencia renal leve (clearance de creatinina = 50-80 mL  $\downarrow$ /min): se recomienda 2,5 mg una vez al día.
- Insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina = 30-49 mL  $\downarrow$ /min): se recomienda 2,5 mg una vez cada dos días.
- Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina = 10-29 mL  $\downarrow$ /min): se recomienda 2,5 mg dos veces por semana (una vez cada 3-4 días).
- Los pacientes en la etapa terminal de la enfermedad renal (clearance de creatinina menor de 10 mL/min) y pacientes sometidos a hemodiálisis, no deben recibir levocetirizina.
- No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

## Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a levocetirizina, cetirizina o a cualquier componente de la formulación. Tras la administración de levocetirizina, a este tipo de pacientes podrían producirse reacciones adversas que van desde urticaria hasta anafilaxias.

No se debe administrar levocetirizina a pacientes que se encuentre en la etapa terminal de una enfermedad renal (CLCR <10 mL/min); tampoco debe administrarse a pacientes sometidos a hemodiálisis.

Contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

## Carcinogenesis:

### Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con levocetirizina. Sin embargo, los estudios de carcinogenicidad de cetirizina son relevantes para la determinación del potencial carcinogénico de la levocetirizina.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años, en ratas, cetirizina no fue carcinogénica en dosis de hasta 20 mg/kg (aproximadamente 15 veces la dosis diaria máxima recomendada en pacientes adultos y aproximadamente 10 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones, cetirizina provocó un aumento en la incidencia de tumores benignos en el hígado de los ratones machos que recibían una dosis de 16 mg/kg (aproximadamente 6 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 4 veces el máximo recomendado al día en niños de 6 a 11 años de edad). No se observó una mayor incidencia de tumores benignos, en los animales de laboratorios a los que se les administró una dosis de 4 mg/kg (aproximadamente 2 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos, que equivale a la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). La importancia clínica de estos hallazgos durante el uso a largo plazo de levocetirizina se desconoce.

### Mutagénesis

Levocetirizina no demostró ser mutagénico en el test de Ames, y no fue clastogénico en el ensayo de linfocitos humanos, en el ensayo de linfoma de ratón, y en la prueba in vivo de micronúcleos en ratones.

### Deterioro de la fertilidad

En un estudio de fertilidad y reproducción en ratones, cetirizina no alteró la fertilidad con dosis de 64 mg/kg (aproximadamente 25 veces la dosis diaria en adultos).

## Reacciones Adversas:

### Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores

Las reacciones adversas más comunes fueron somnolencia, nasofaringitis, fatiga, sequedad bucal y faringitis; la mayor parte de los reportes fueron de intensidad leve a moderada. La reacción adversa que más comúnmente produjo la discontinuación del tratamiento fue la somnolencia (0,5%).

La tabla 1 enumera las reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos mayores de 12 años a los que se les administró dosis de 2,5 mg o 5 mg de levocetirizina

Reacción Adversa	Levocetirizina 2.5 mg (n = 421)	Levocetirizina 5 mg (n = 1070)	Placebo (n = 912)
Somnolencia	5%	6%	2%
Nasofaringitis	6%	4%	3%
Fatiga	1%	4%	2%
Sequedad bucal	3%	2%	1%
Faringitis	2%	1%	1%

Tabal N° 1: Reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos mayores de 12 años

Folleto producto original publicado por FDA

Otras reacciones adversas reportadas con una incidencia menor al 2%, pero superior al grupo placebo, en adultos y adolescentes mayores de 12 años a los que se les administró levocetirizina son: síncope (0,2%) y aumento de peso (0,5%).

### Pacientes pediátricos 6 a 12 Años de Edad

La tabla 2 enumera las reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, en sujetos de 6 a 12 años a los que se les administró 5 mg de levocetirizina.

Reacción Adversa	Levocetirizina 5 mg (n = 243)	Placebo (n = 240)
Pirexia	4%	2%
Tos	3%	<1%
Somnolencia	3%	<1%
Epistaxis	2%	<1%

Tabal N°2: Reacciones adversas con una incidencia mayor o igual al 2%, sujetos de 6 a 12 años

Folleto producto original publicado por FDA

Alteraciones de las pruebas de laboratorio

Elevaciones de la bilirrubina en sangre y de las transaminasas se reportaron en <1% de los pacientes durante los ensayos clínicos. Las elevaciones fueron transitorias y no llevaron a la discontinuación del tratamiento en ningún paciente.

Experiencia post-comercialización

Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Se han reportado reacciones adversas de hipersensibilidad y anafilaxia, edema angioneurótico, erupción cutánea, prurito, urticaria, convulsiones, agresividad, agitación, alteraciones visuales, palpitaciones, disnea, náuseas, hepatitis y mialgias.

Dado que levocetirizina es el principal componente farmacológicamente activo de la cetirizina, se deben tener en cuenta otros eventos adversos potencialmente graves descritos tras la administración de cetirizina; estos eventos adversos podrían también producirse durante el tratamiento con levocetirizina: alucinaciones, ideas suicidas, discinesia orofacial, hipotensión severa, colestasis, glomerulonefritis, y la muerte fetal.

## Precauciones y Advertencias:

Durante los ensayos clínicos se ha reportado la aparición de somnolencia, fatiga y astenia en algunos pacientes tratados con levocetirizina. Los pacientes deben ser advertidos de no participar o realizar actividades peligrosas que requieran estar en alerta mental completa o en actividades que requieran un alto grado de coordinación motora, como sería utilizar maquinaria o conducir un vehículo; después de la ingestión de levocetirizina.

El uso concurrente de levocetirizina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central debe evitarse por posibles incrementos en la depresión del SNC y la somnolencia.

Los pacientes con alteraciones de la función renal tienen mayor riesgo de experimentar reacciones adversas, se recomienda ajustar la dosis en este tipo de pacientes.

Uso en ancianos y/o pacientes debilitados

Los estudios clínicos de levocetirizina no incluyeron un número suficiente de pacientes por sobre los 65 años de edad, con el fin de determinar si estos responden de manera diferente a lo observado en pacientes jóvenes. Otros informes, dentro de la experiencia clínica, no han identificado diferencias en las respuestas terapéuticas entre los pacientes ancianos y pacientes jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando con la dosis efectiva más baja posible.

Deterioro renal

Se sabe que levocetirizina es excretada fundamentalmente por los riñones, el riesgo de desarrollar reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes mayores son más propensos a padecer de una disfunción renal, se recomienda administrar con precaución.

Insuficiencia hepática

Como levocetirizina se excreta principalmente sin cambios por los riñones, es poco probable que la eliminación de levocetirizina se vea significativamente disminuida en pacientes con insuficiencia hepática.

Información para pacientes

Los pacientes deben ser advertidos de los riesgos que implica realizar actividades peligrosas después de haber ingerido levocetirizina, especialmente aquellas actividades en donde se requiera estar en completa alerta mental, y/o un alto grado de coordinación motriz, como utilizar maquinaria o conducir un vehículo.

Los pacientes deberán evitar el uso concomitante de levocetirizina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central.

## Embarazo y Lactancia:

**Embarazo:** No hay estudios adecuados y bien controlados que hayan determinado el riesgo que corre el feto cuando se administra este medicamento durante el embarazo. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, se recomienda que la levocetirizina se utilice durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

**Lactancia:** En ratones, cetirizina ha causado retraso en la ganancia de peso por parte de las crías durante la lactancia, con dosis equivalentes aproximadamente a 40 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos. Los estudios en perros beagle, indicaron que aproximadamente el 3% de la dosis de cetirizina se excreta en la leche. Cetirizina se excreta en la leche humana. Debido a que también se espera que levocetirizina se excrete en la leche humana, el uso de este medicamento en las madres lactantes no se recomienda.

## Interacciones:

Los datos in vitro indican que levocetirizina probablemente produce interacciones farmacocinéticas a través de la inhibición o inducción de las enzimas hepáticas que metabolizan algunos medicamentos.

No existen estudios in vivo de interacciones fármaco-fármaco con levocetirizina, sin embargo se han realizado estudios de interacciones con cetirizina racémica, y reacciones similares podrían esperarse para levocetirizina.

Antipirina, azitromicina, cimetidina, eritromicina, ketoconazol, teofilina y pseudoefedrina:

Estudios de interacciones farmacocinéticas realizados con cetirizina demostraron que no interactúa con antipirina, pseudoefedrina, eritromicina, azitromicina, ketoconazol. Se reportó una pequeña disminución (~ 16%) del clearance de cetirizina causado por una dosis de 400 mg de teofilina. Es posible que dosis más altas de teofilina puedan tener un mayor efecto.

Ritonavir

La administración concomitante de cetirizina racémica y ritonavir aumentó el área bajo la curva y el tiempo de vida media de cetirizina en aproximadamente un 42% y 53%, respectivamente. Junto con esto se produjo una reducción del 29% en el clearance de cetirizina; mientras que la farmacocinética de ritonavir no se vio alterada de manera significativa. Una interacción similar se podría esperar con levocetirizina. Los pacientes pueden necesitar ser monitorizados debido al posible aumento de los efectos secundarios de levocetirizina incluyendo somnolencia, fatiga, sequedad bucal o tos.

## Sobredosificación:

Se han informado casos de sobredosis tras la administración de levocetirizina. Los síntomas de sobredosificación en adultos pueden incluir somnolencia. En niños puede aparecer agitación e inquietud, seguidas de somnolencia.

La dosis máxima oral no letal de levocetirizina fue de 240 mg/kg en ratones (lo que equivale aproximadamente a 190 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 230 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad).

Tratamiento general de la sobredosis:

No se conoce ningún antídoto específico para levocetirizina. En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Levocetirizina no se elimina por diálisis.

## Almacenaje:

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

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

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA**

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

# ZIVAL SOLUCIÓN

Antihistamínico



## Bibliografía:

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 C<sub>máx</sub> y área bajo la curva de alrededor de 2 veces los niveles reportados en sujetos sanos adultos. La Tmax fue de 1,2 horas, el clearance corporal total fue un 30% mayor, y el tiempo de vida media se redujo en un 24%.

### Pacientes geriátricos

Son escasos los datos disponibles sobre la farmacocinética en pacientes geriátricos. Tras la administración de 30 mg de levocetirizina una vez al día durante 6 días en 9 sujetos entre 65-74 años de edad, el clearance total fue aproximadamente un 33% menor comparado con los datos obtenidos en adultos más jóvenes.

Se ha demostrado que la eliminación de cetirizina depende de la función renal y no de la edad. Este resultado también sería aplicable a levocetirizina, y como cetirizina y levocetirizina son excretados predominantemente en la orina, la dosis de levocetirizina debe ajustarse en conformidad con la función renal de los pacientes.

#### Género

Los resultados de estudios farmacocinéticos sobre 77 pacientes (40 hombres, 37 mujeres) fueron evaluados para determinar un potencial efecto de género sobre la farmacocinética de levocetirizina. La vida media fue ligeramente menor en las mujeres ( $7,08 \pm 1,72$  h) que en hombres ( $8,62 \pm 1,84$  h), sin embargo, el clearance corporal de las mujeres ( $0,67 \pm 0,16$  ml/min/kg) es comparable al de los hombres ( $0,59 \pm 0,12$  ml/min/kg). La misma dosis diaria y los mismos intervalos de dosificación se aplican a hombres y mujeres con función renal normal.

#### Raza

El efecto de la raza sobre la farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado. Como levocetirizina se elimina principalmente por vía renal, y como no hay diferencias interraciales importantes en el clearance de creatinina, las características farmacocinéticas de levocetirizina no deberían ser diferentes entre personas de distinta raza. Además no se han observado diferencias en la cinética de cetirizina relacionadas con la raza.

#### Deterioro de la función renal:

El área bajo la curva de levocetirizina mostró aumentos de 1.8, 3.2, 4.3, y 5.7 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, severa y con enfermedad renal terminal, respectivamente, en comparación con los niveles registrados en pacientes sanos. Los aumentos en el tiempo de vida media fueron de 1.4, 2.0, 2.9 y 4.0 veces, respectivamente.

El clearance corporal total de levocetirizina se correlacionó con el clearance de creatinina, y se redujo progresivamente según la gravedad de la insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis y los intervalos de dosificación de levocetirizina basándose en el clearance de creatinina de los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. En la etapa final de la enfermedad renal (CLCR <10 mL/min), levocetirizina está contraindicada.

La cantidad de levocetirizina que se logró retirar tras 4 horas de un procedimiento de hemodiálisis estándar fue <10%.

#### Deterioro de la función hepática:

La farmacocinética de levocetirizina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. El clearance no renal (indicativo de la contribución hepática) constituye alrededor del 28% del clearance total en sujetos adultos sanos tras la administración oral.

Como levocetirizina se excreta principalmente sin cambios por el riñón, es poco probable que la eliminación de levocetirizina se vea significativamente disminuida en pacientes con insuficiencia hepática.

## Indicaciones:

Indicado en la prevención y tratamiento de síndromes alérgicos cutáneos y de las vías aéreas, tales como, rinitis alérgica estacional y perenne; y para el tratamiento de la urticaria crónica idiopática.

## Posología y Administración:

#### Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

#### Dosis usual en niños de 6 meses a 5 años de edad:

La dosis inicial recomendada de ZIVAL es 1,25 mg (2,5 mL de solución oral ó 1,25 mL de solución oral FORTE ó 6 gotas de solución oral para gotas orales) una vez al día por la noche.

#### Dosis en niños de 6 a 11 años de edad

La dosis recomendada de ZIVAL es de 2,5 mg (5 ml de la solución oral ó 2,5 mL de la solución oral FORTE ó 12 gotas de la solución para gotas orales) una vez al día, por la noche.

Dosis usual adultos y niños de 12 años en adelante:

La dosis recomendada de ZIVAL es de 5 mg (10 mL de la solución oral ó 5 mL de la solución oral FORTE) una vez al día, por la noche.

Ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática

En adultos y niños de 12 años en adelante con:

- Insuficiencia renal leve (clearance de creatinina = 50-80 ml/min): se recomienda 2,5 mg una vez al día.
- Insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina = 30-50 ml/min): se recomienda 2,5 mg una vez cada dos días.
- Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina = 10-30 ml/min): se recomienda 2,5 mg dos veces por semana (una vez cada 3-4 días).
- Los pacientes en la etapa terminal de la enfermedad renal (clearance de creatinina menor de 10 mL/min) y pacientes sometidos a hemodiálisis, no deben recibir levocetirizina.
- No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con ambas insuficiencias, hepática y renal, se recomienda el ajuste de dosis.

## Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a levocetirizina, cetirizina o a cualquier componente de la formulación. Tras la administración de levocetirizina, a este tipo de pacientes podrían producirse reacciones adversas que van desde urticaria hasta anafilaxias.

No se debe administrar levocetirizina a pacientes que se encuentre en la etapa terminal de una enfermedad renal (CLCR <10 mL/min); tampoco debe administrarse a pacientes sometidos a hemodiálisis.

Contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

## Carcinogenesis:

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con levocetirizina. Sin embargo, los estudios de carcinogenicidad de cetirizina son relevantes para la determinación del potencial carcinogénico de la levocetirizina.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años, en ratas, cetirizina no fue carcinogénica en dosis de hasta 20 mg/kg (aproximadamente 15 veces la dosis diaria máxima recomendada en pacientes adultos y aproximadamente 10 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones, cetirizina provocó un aumento en la incidencia de tumores benignos en el hígado de los ratones machos que recibían una dosis de 16 mg/kg (aproximadamente 6 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 4 veces el máximo recomendado al día en niños de 6 a 11 años de edad). No se observó una mayor incidencia de tumores benignos, en los animales de laboratorios a los que se les administró una dosis de 4 mg/kg (aproximadamente 2 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos, que equivale a la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad). La importancia clínica de estos hallazgos durante el uso a largo plazo de levocetirizina se desconoce.

Mutagénesis

Levocetirizina no demostró ser mutagénico en el test de Ames, y no fue clastogénico en el ensayo de linfocitos humanos, en el ensayo de linfoma de ratón, y en la prueba in vivo de micronúcleos en ratones.

Deterioro de la fertilidad

En un estudio de fertilidad y reproducción en ratones, cetirizina no alteró la fertilidad con dosis de 64 mg/kg (aproximadamente 25 veces la dosis diaria en adultos).

## Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más comunes fueron somnolencia, nasofaringitis, fatiga, sequedad bucal y faringitis; la mayor parte de los reportes fueron de intensidad leve a moderada. La reacción adversa que más comúnmente produjo la discontinuación 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 reportó una pequeña disminución (~ 16%) del clearance de cetirizina causado por una dosis de 400 mg de teofilina. Es posible que dosis más altas de teofilina puedan tener un mayor efecto.

### Ritonavir

La administración concomitante de cetirizina racémica y ritonavir aumentó el área bajo la curva y el tiempo de vida media de cetirizina en aproximadamente un 42% y 53%, respectivamente. Junto con esto se produjo una reducción del 29% en el clearance de cetirizina; mientras que la farmacocinética de ritonavir no se vio alterada de manera significativa. Una interacción similar se podría esperar con levocetirizina. Los pacientes pueden necesitar ser monitorizados debido al posible aumento de los efectos secundarios de levocetirizina incluyendo somnolencia, fatiga, sequedad bucal o tos.

## Sobredosificación:

Se han informado casos de sobredosis tras la administración de levocetirizina. Los síntomas de sobredosificación en adultos pueden incluir somnolencia. En niños puede aparecer agitación e inquietud, seguidas de somnolencia.

La dosis máxima oral no letal de levocetirizina fue de 240 mg/kg en ratones (lo que equivale aproximadamente a 190 veces la dosis diaria máxima recomendada en adultos y aproximadamente 230 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 a 11 años de edad, y aproximadamente 180 veces la dosis diaria máxima recomendada en niños de 6 meses a 5 años de edad basado en mg/m<sup>2</sup>).

Tratamiento general de la sobredosis:

No se conoce ningún antídoto específico para levocetirizina. En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Levocetirizina no se elimina por diálisis.

## Almacenaje:

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

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

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

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.