

## MZ1®

### FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada Tableta contiene:

Mazindol.....1.0 mg

Excipiente cbp..... 1 Tableta

### FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### Resumen del mecanismo de acción y perfil farmacodinámico

Su mecanismo de acción está dado por una estimulación directa en el centro de la saciedad en el hipotálamo, induciendo una supresión del apetito. El mazindol actúa tanto por medio de las vías adrenérgicas como las dopaminérgicas. En general, los agentes anorexigénicos también incrementan la actividad física y producen un efecto metabólico que involucran el metabolismo de grasas y carbohidratos para mejorar la lipólisis.

Actividad farmacológica por aparatos y sistemas: El perfil farmacológico del mazindol es diferente al de los otros anorexigénicos de tipo feniletilaminas (FEA), su mecanismo de acción aun relacionado con los sistemas catecolaminérgicos centrales parecen de mayor especificidad límbica, sin estimulación cortical. La farmacología corresponde al de los fármacos adrenérgicos que actúan en forma indirecta, o sea, por liberación de catecolaminas. Este perfil se describe en los siguientes párrafos, siendo características generales, debemos de hacer énfasis el que ciertas actividades no se presentan a las dosis terapéuticas habituales.

**SNC:** Anorexigénico de acción central a nivel limbo-hipotalámico en los centros de regulación del apetito y la saciedad.

**Conducta y actividad psíquica:** No se han reportado fenómenos de tolerancia ni farmacodependencia, durante su uso clínico.

**Cardiovascular:** A dosis terapéuticas usuales los efectos de estimulación cardíaca, taquicardia, hipertensión son raros o se encuentran atenuados. Puede potenciar la actividad de fármacos con propiedades adrenérgicas y reducir los efectos hipotensores de la guanetidina.

**Respiratorio:** Por activación de los receptores beta del tracto respiratorio puede inducir cierto grado de broncodilatación.

**Gastrointestinal:** Disminuye ligeramente la motilidad por aumento de la actividad simpática sobre el músculo liso.

**Musculatura lisa uterina:** Disminuye ligeramente la motilidad y el tono muscular, pudiendo ser más evidente en el útero grávido y sobretodo durante el último trimestre del embarazo.

**Vías urinarias:** Relaja el músculo detrusor contrayendo los trigónos y el esfínter vesical, pudiendo inducir retención urinaria.

**Efectos metabólicos:** Al disminuir los niveles de glucosa y lactato en sangre; se debe monitorear la administración de insulina en el paciente diabético. La glucogenólisis está asociada a estimulación beta.

El metabolismo puede aumentar hasta un 20% reflejándose un aumento en el consumo de oxígeno.

#### Farmacocinética

El mazindol se absorbe íntegra y rápidamente del tracto gastrointestinal V<sub>máx</sub>. 30-60 minutos, C<sub>máx</sub>. 2-4 horas, se distribuye en forma uniforme en todo el organismo, atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria, se desconoce si se distribuye a la leche materna. El mazindol no se biotransforma ni se conjuga.

Siendo su vida media de eliminación prolongada, se ha estimado en 33 a 55 horas, se elimina 75 a 80% por la orina

y el resto por las heces sin cambios, se desconoce si la fracción fecal entra en el ciclo enterohepático.

### INDICACIONES

Anorexigénico. Está indicado como auxiliar en el tratamiento de la obesidad exógena. El tratamiento con mazindol sólo debe administrarse como parte de un enfoque terapéutico integrado a largo plazo para la reducción de peso y el mantenimiento del peso bajo el cuidado de un médico con experiencia en el tratamiento de la obesidad.

### CONTRAINDICACIONES

MZ1® no debe administrarse a pacientes con: antecedentes de enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, descompensación cardíaca, enfermedades cardiovasculares como arritmias cardíacas, o antecedentes de dicha enfermedad, o enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio), hipertensión arterial severa, hipertensión arterial pulmonar o presión venosa elevada, hipertiroidismo, hipersensibilidad o idiosincrasia a aminas simpaticomeméticas, glaucoma, estados de agitación, antecedentes de drogadicción, insuficiencia renal y/o hepática graves, conjuntamente con bloqueadores ganglionares o neurales ni con inhibidores de la MAO, en embarazo ni lactancia. Historial o presencia de un trastorno alimentario importante, como anorexia nerviosa o bulimia nerviosa. Trastornos psiquiátricos, que incluyen depresión, esquizofrenia, hiperexcitabilidad o un historial de tales desórdenes, alcoholismo conocido, niños menores de 12 años.

El uso concomitante de MZ1 (mazindol) y fármacos de acción central utilizados para el tratamiento de trastornos psiquiátricos (como antidepresivos, antipsicóticos) o remedios a base de hierbas (como la Hierba de San Juan) está contraindicado. Un período de suspensión de 5 semanas es necesario para la fluoxetina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de estos fármacos y el inicio del tratamiento con mazindol. El uso concomitante de mazindol e inhibidores de la MAO está contraindicado. El uso concomitante de mazindol con otro agente anorexigénico de acción central está contraindicado debido al riesgo potencialmente mayor de hipertensión arterial pulmonar.

MZ1® (mazindol) no debe administrarse a pacientes que muestren hipersensibilidad o reacciones idiosincráticas mazindol o a cualquiera de los demás componentes de este producto.

### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Se recomienda que el tratamiento se lleve a cabo bajo el cuidado de un médico con experiencia en el tratamiento de la obesidad. Las causas orgánicas secundarias de la obesidad deben excluirse mediante diagnóstico antes de prescribir este producto.

El manejo de la obesidad debe llevarse a cabo utilizando un enfoque global que incluya métodos dietéticos, médicos y psicoterapéuticos.

MZ1® (mazindol) debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión y se indica un control frecuente de la presión arterial. No hay pruebas suficientes que indiquen que MZ1® no tendría un efecto adverso en algunos pacientes. La presión arterial y la frecuencia del pulso deben medirse antes de comenzar el tratamiento con mazindol y deben controlarse a intervalos regulares a partir de entonces. Para los pacientes que experimentan un aumento sostenido en la presión arterial o la frecuencia del pulso mientras reciben mazindol, el medicamento debe interrumpirse. Mazindol debe administrarse con precaución a pacientes con hipertensión bien controlada y está contraindicado en pacientes con hipertensión inadecuadamente controlada o inestable. El medicamento

no se recomienda en individuos con enfermedad cardiovascular sintomática incluyendo arritmias.

Los requisitos de insulina en la diabetes mellitus pueden ser alterados por la administración de MZ1® y los regímenes dietéticos concomitantes.

Se recomienda que MZ1® sea administrado continuamente durante un período no mayor a seis semanas. MZ1® debe prescribirse a la dosis efectiva más baja en las cantidades más pequeñas posibles para evitar una posible sobredosis. Se debe evitar la dosificación nocturna, ya que este producto puede inducir nerviosismo e insomnio.

Se recomienda, no interrumpir el tratamiento en forma abrupta, sólo que la presencia de algún efecto adverso así lo requiera. Dada su presentación se puede establecer un régimen de disminución de dosis, hasta la interrupción, que se debe adecuar a cada paciente. Además, durante el periodo de tratamiento los pacientes deberán ser avisados sobre la posibilidad de una disminución de los reflejos mientras se esté operando maquinaria peligrosa o conduciendo un automóvil. Los pacientes deberán ser advertidos del uso de anestésicos locales para procesos dentales, y consultar primero a su médico. Se les debe advertir a los pacientes que no deben partir o masticar las tabletas; deben deglutirlas. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de un inhibidor de la MAO y el inicio del tratamiento con mazindol (para evitar crisis hipertensivas).

En raras ocasiones, se han notificado accidentes cardíacos y cerebrovasculares, a menudo después de una rápida pérdida de peso. Se debe tener especial cuidado para asegurar la pérdida de peso gradual y controlada en pacientes obesos, que están en riesgo de enfermedad vascular.

En vista de las preocupaciones generales con los medicamentos contra la obesidad, es importante estar atentos a síntomas como disnea progresiva, dolor torácico y edema en el tobillo en el transcurso de chequeos de rutina. Se debe aconsejar al paciente que consulte a un médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Este medicamento contiene Maltosa (72.900 mg). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

#### **Hipertensión de la arteria pulmonar.**

Se han notificado casos aislados de hipertensión arterial pulmonar en pacientes tratados con este medicamento. La hipertensión de la arteria pulmonar es una enfermedad grave y a menudo, mortal.

En vista de este riesgo raro pero grave, se debe subrayarse que:

Se requiere un cuidadoso cumplimiento de la indicación y la duración del tratamiento, un período de tratamiento superior a 3 meses aumenta el riesgo de arteria pulmonar hipertensión la aparición o el empeoramiento de la disnea de esfuerzo, o síntomas inexplicables de la angina de pecho, el síncope o el edema de las extremidades inferiores sugieren la posibilidad de aparición de hipertensión pulmonar. En estas circunstancias, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente y el paciente debe ser remitido a un especialista en hipertensión pulmonar.

#### **Disfunción de la válvula cardíaca.**

Se han notificado trastornos de la válvula cardíaca en asociación con el uso de algunos agentes anoréxicos que actúan como la fenfluramina y la dexfenfluramina. Otros factores posiblemente contribuyen al desarrollo de trastornos de la válvula cardíaca, cuando se prolonga la exposición a agentes anoréxicos de acción central, exposición a dosis más altas que las del tratamiento recomendado y/o concomitante con más de un medicamento de acción central. Por lo tanto, el uso de agentes anoréxicos de acción central no se recomienda en pacientes que se sabe que tienen soplo cardíaco o anomalías de la válvula cardíaca.

#### **Inhibidores y síndrome de serotonina.**

Se han notificado casos de síndrome de serotonina potencialmente mortal durante el uso combinado de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) / recaptación de serotonina y norepinefrina inhibidores (SNRI) y triptanos. Si el tratamiento concomitante con mazindol (por ejemplo, sertralina, oxalato de escitalopram y fluoxetina) o SNRI (por ejemplo, venlafaxina, duloxetina) está clínicamente justificada, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y aumentos de dosis. Los síntomas pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, falta de coordinación) y / o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

#### **Hematológica.**

Ha habido informes de anormalidades en el sangrado asociadas con agentes que afectan recaptación de serotonina. Mazindol debe utilizarse con precaución en pacientes tratados concomitantemente con fármacos que se sabe afectan la hemostasia o la función plaquetaria, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). También se aconseja precaución en pacientes con un historial de trastornos de la coagulación o aquellos con condiciones predisponentes.

#### **Hepático / Biliar / Pancreático.**

La pérdida de peso puede precipitar o exacerbar la formación de cálculos biliares.

#### **Neurológico.**

Mazindol debe utilizarse con precaución en pacientes epilépticos. Se debe discontinuar en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

#### **Psiquiátrico.**

Se han notificado casos de depresión, delirio y ansiedad en pacientes tratados con mazindol. Si se producen signos o síntomas de tales eventos psiquiátricos durante el tratamiento con mazindol, la interrupción de mazindol y el comienzo de un adecuado el tratamiento debe ser considerado.

**Dependencia y tolerancia.** La experiencia con fármacos anorexigénicos con propiedades similares a las anfetaminas ha establecido que su uso durante períodos prolongados puede producir una dependencia psicológica grave y ha dado lugar a un abuso extenso. Si bien el potencial de abuso de MZ1 (mazindol) no ha sido bien definido, la posibilidad de dependencia debe tenerse en cuenta al evaluar la conveniencia de MZ1 como parte de un programa de reducción de peso. La tolerancia al efecto anorexigénico de MZ1 puede ocurrir en unas pocas semanas. Si esto ocurre, está indicada la suspensión de la medicación: no se debe aumentar la dosis.

#### **INTERACCIONES**

Está contraindicada la administración concomitante de MZ1® con bloqueadores ganglionares tales como la guanetidina y no se debe administrar durante el tratamiento con inhibidores de la MAO, debido a ello deben transcurrir al menos 2 semanas entre la interrupción de un IMAO y el inicio del tratamiento con mazindol.

En combinación con agentes serotoninérgicos (por ejemplo, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina) se han notificado reacciones graves e incluso mortales (síndrome serotoninérgico), debido a que mazindol inhibe la recaptura de serotonina.

Se ha informado que la constelación rara, pero grave, de síntomas denominada "síndrome serotoninérgico" además de presentarse con el uso concomitante de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, también se ha



presentado con agentes utilizados para el tratamiento de la migraña como el succinato de sumatriptán y dihidroergotamina, así como, con ciertos opioides, el dextrometorfano, la meperidina, la pentazocina, el fentanilo, el lito o el triptófano. Síndrome de la serotonina también se ha divulgado con el uso concomitante de dos inhibidores de la recaptación de serotonina. El síndrome requiere atención médica inmediata y puede incluir uno o más de los siguientes síntomas: excitación, hipomanía, estridencia, pérdida del conocimiento, confusión, desorientación, ansiedad, agitación, debilidad motora, mioclono, temblor, hiperreflexia, ataxia, disartria, incoordinación, hipertermia, escalofrío, dilatación pupila, diaforesis, emesis y taquicardia. Debido a que el mazindol inhibe la recaptación de serotonina, la coadministración de MZ1® con otros agentes serotoninérgicos está contraindicada. Mazindol puede potenciar notablemente el efecto presor de las catecolaminas exógenas. Si fuera necesario administrar una amina presora a un paciente en choque que ha tomado recientemente MZ1 se recomienda extrema precaución al administrar dichos agentes (comenzando con dosis iniciales bajas y titulación cuidadosa), así como el control exhaustivo de la presión arterial.

Mazindol puede aumentar la estimulación del SNC producida por estimulantes del SNC, hormonas tiroideas o amantadina.

Mazindol puede disminuir el efecto hipotensor de algunos agentes antihipertensivos especialmente alcaloides de clonidina, guanetidina y metildopa.

El uso concomitante de MZ1 (mazindol) y otros agentes pueden elevar la presión arterial o la frecuencia cardíaca. Estos incluyen ciertos descongestionantes, medicamentos para la tos, el resfriado y para alergias que contienen agentes como fenilpropanolamina, efedrina o pseudoefedrina y ciertos antiinflamatorios (AINES).

El tratamiento concomitante con anestesia inhalada (especialmente halotano) puede dar como resultado la presencia de arritmia cardíaca.

#### EFFECTOS ADVERSOS

**Sistema cardiovascular:** los más comunes son palpitaciones, taquicardia, dolor precordial e hipertensión. Han sido reportados casos raros de accidentes cardiovasculares o cerebrovasculares en particular, angina, infarto al miocardio, arritmia, falla y paros cardíacos. Se han reportado anomalías en las válvulas cardíacas cuando se utiliza en asociación con agentes anorexigénicos de acción central como fenfluramina y dexfenfluramina. Un estudio epidemiológico mostró que la ingesta de anorexigénicos de acción central son factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar. Casos aislados de hipertensión arterial pulmonar han sido reportados en pacientes tratados con estos fármacos. La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad severa y en algunos casos mortal. Si se presenta disnea de esfuerzo o se agrava, el tratamiento debe suspenderse y el caso se debe investigar dentro de una unidad especializada.

**Sistema nervioso central y periférico:** los más comunes descritos son nerviosismo, agitación, mareo, somnolencia, depresión, psicosis o reacciones psicóticas, vértigo y trastornos del sueño. Dolor de cabeza, temblor, alucinaciones, parestesias, ansiedad, intranquilidad, sobreestimulación y convulsiones también se han reportado. El uso prolongado de este producto está asociado con un riesgo de tolerancia farmacológica, dependencia y síndrome de abstinencia.

**Tracto gastrointestinal:** boca seca, náusea, vómito, mal sabor de boca, diarrea, constipación (posiblemente producido por los cambios en los hábitos alimentarios) y malestar abdominal.

**Sistema endocrino:** disfunción sexual, desórdenes menstruales.

**Piel:** rash, prurito, palidez. Si se observan síntomas de alergia el tratamiento deberá suspenderse.

**Diversos:** sudoración y enrojecimiento, trastornos de la micción, midriasis, visión borrosa y debilidad.

#### DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

1 tableta después del desayuno. Oral.

#### RECOMENDACIÓN EN CASO DE SOBREDOSIFICACIÓN SEGÚN EL PERFIL TOXICOLÓGICO

La sobredosis aguda más alta con mazindol tomada por adultos se ha producido con una dosis de 200 mg. Un paciente que tomó entre 117 y 234 mg durante 3 días presentó un cuadro clínico característico de una sobredosis aguda; bradicardia y pérdida de memoria como signo de confusión, se recuperó por completo. Un informe documentado describe un resultado letal en un joven drogadicto que había tomado entre 100 y 200 mg de mazindol y también había consumido etanol.

Se informó de otro resultado letal, para un paciente que había ingerido una dosis desconocida de mazindol, quien murió como consecuencia de la administración vía oral de una fuerte solución salina para inducir el vómito.

En los casos en los que se han notificado sobredosis, los síntomas reportados son: náusea, vómito, dolor de cabeza, arritmia cardíaca, disnea, alteraciones de la micción, excitación, convulsiones, coma, hiperactividad, taquicardia. El tratamiento para los síntomas puede incluir.

Emesis: en pacientes conscientes el vómito se podría inducir a través de jarabe de ipecacuana (15 a 30 ml).

Lavado gástrico seguido de la administración de carbón activado: los pacientes deberán tener presencia de reflejos faríngeos y laríngeos. En pacientes inconscientes, no se debe intentar el lavado a menos que se haya realizado una intubación endotraqueal para prevenir la aspiración y las complicaciones pulmonares.

Sedación: administre clorpromazina (0.5 a 1 mg / kg, IM) cada 30 minutos según sea necesario para controlar síntomas de sobreestimulación del sistema nervioso central. Un barbitúrico de acción corta se puede considerar como la segunda mejor opción. La lidocaína se puede administrar para contrarrestar las arritmias cardíacas.

No hay datos sobre el tratamiento de la sobredosis aguda de mazindol con hemodiálisis o diálisis peritoneal. Sin embargo, el mazindol es soluble solo en solventes ácidos, por lo que la diálisis con los solventes básicos o neutros no eliminarían el fármaco.

#### PRESENTACIÓN

Caja con Frasco de 30 tabletas de 1 mg.

#### RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente no mayor a 30°C y en lugar seco.

Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica.

Hecho en México por Productos Medix, S. A. de C. V. Calzada del Hueso No. 39, Col. Ex Ejido de Santa Úrsula Coapa, C. P. 04650, Del. Coyoacán, D. F. México.