

CHELTIN

ANTIANÉMICO

COMPOSICIÓN

Cada 20 gotas (1 ml) contiene hierro bis glicinato quelato estabilizado 30 mg (equivalente a 6 mg de hierro elemental)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

CHELTIN, a diferencia de las sales ferrosas y férricas, es un compuesto orgánico aminoquelado, en el cual el ion ferroso (Fe^{++}) está atrapado y protegido entre dos moléculas de glicina, formando 2 anillos heterocíclicos que son los más estables químicamente, imitando de esta manera la estructura del Hem de la hemoglobina. La glicina es el más pequeño de todos los aminoácidos, lo cual contribuye también a formar un quelato de hierro más estable que con otros ligandos de mayor tamaño. El quelato formado es más pequeño lo que permite contener una concentración mayor de hierro.

CHELTIN, a diferencia de las sales ferrosas pasa intacto por el estómago y duodeno sin ser afectado o hidrolizado significativamente por el jugo gástrico. Los estudios farmacocinéticos que han evaluado la absorción de CHELTIN, utilizando hierro radioactivo y carbono radioactivo para marcar tanto el ión ferroso como la glicina, han podido establecer que sólo el 20% del compuesto de CHELTIN es hidrolizado antes que pase desde el lumen intestinal a la célula intestinal, y que el restante 80% de la molécula se absorbe íntegra en las vellosidades intestinales del yeyuno.

Los cereales, fibras y productos lácteos no disminuyen la absorción y biodisponibilidad de CHELTIN, ya que a diferencia de las sales ferrosas no forma compuestos insolubles no absorbibles, puesto que no reacciona con las sustancias secuestradoras de la dieta (fitatos, fibras, fenoles, taninos) ni compite por los sitios de absorción de otros metales. Por esto, podemos afirmar que el hierro bis-glicinato quelato de CHELTIN se comporta en el lumen gastrointestinal de una forma similar a la molécula Hem de la hemoglobina.

El hierro bis glicinato quelato de CHELTIN, una vez que ha ingresado al citoplasma de la célula entérica, es hidrolizado, liberando el ion ferroso que se desplaza hacia la circulación a través de la transferrina plasmática. La intensidad de ese desplazamiento es regulado por la necesidad de hierro corporal y por el nivel de los depósitos del mineral en los tejidos. El hierro remanente es oxidado a la forma férrica y es almacenado como ferritina en el citoplasma del enterocito. Si el cuerpo necesita más hierro, el metal será liberado desde la ferritina reduciendo el ion férrico a ferroso y subsecuentemente uniéndolo a la transferrina plasmática. Si el hierro remanente no ha sido transferido al plasma dentro de 3 a 4 días éste será enviado pasivamente al lumen intestinal mediante la descamación natural del enterocito y finalmente excretado vía heces fecales.

Debido a estas propiedades el hierro bis-glicinato quelato de CHELTIN es absorbido al interior de la célula mucosa intestinal en mayor cantidad, 4.7 a 7.2 veces más que las sales ferrosas y complejos férricos, por lo tanto más hierro está disponible para satisfacer las necesidades aumentadas cuando existe deficiencia, lo cual implica una recuperación más rápida y efectiva de esa deficiencia de hierro.

El hierro bis glicinato quelato de CHELTIN luego de ser transferido a la circulación se deposita principalmente en la médula ósea y en menor grado en el hígado, lo cual implica que mayor cantidad de hierro queda rápidamente disponible para la eritropoyesis (1-5 hrs), disminuyendo, además el riesgo de toxicidad hepática.

La significativa mayor absorción de CHELTIN hacia la célula intestinal, versus los hierros inorgánicos ferrosos o férricos se traduce naturalmente en una mayor biodisponibilidad (Bd) del hierro, tal como lo muestran los estudios de biodisponibilidad comparativa entre diferentes compuestos en agua y en presencia de alimentos. Los resultados de estos ensayos comparativos muestran claramente que CHELTIN a diferencia de las sales ferrosas o férricas tradicionales, posee una elevada biodisponibilidad, de hasta un 46%, independiente de su administración conjunta con alimentos.

Los estudios clínicos en niños anémicos demuestran que la velocidad y cantidad de hierro absorbido con CHELTIN es significativamente mayor por lo que en menor tiempo (4 a 6 semanas) se recuperan los niveles de hemoglobina y las reservas de hierro corporal, en comparación con las sales ferrosas y complejos férricos.

INDICACIONES

Profilaxis y tratamiento de las anemias ferropénicas, por subnutrición o por carencias alimenticias cualitativas y cuantitativas, o durante el embarazo y lactancia. Anemias producidas por mala absorción intestinal. Anemias producidas por hemorragias agudas o crónicas. Condiciones diversas donde sea importante la suplementación y reposición de las reservas de hierro.

CONTRAINDICACIONES

CHELTIN está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los derivados del hierro, hemocromatosis, anemias no ferropénicas, particularmente aquellas que impliquen acumulación o incapacidad para utilizar el hierro, tales como anemia falsiforme, anemias hemolíticas, anemias asociadas a leucemia, etc.

PRECAUCIONES

Como todos los medicamentos que contienen hierro, CHELTIN debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia hepática, alcoholismo, hepatitis, infecciones agudas o estados inflamatorios del tracto gastrointestinal como enteritis, colitis ulcerosa, úlcera péptica activa, etc. La administración de CHELTIN a pacientes sometidos a transfusiones de sangre repetidas, exige una estrecha vigilancia médica por la posible sobrecarga de hierro. Cuando el tratamiento concomitante supere los 30 días, se recomienda realizar exámenes hematológicos periódicos y adecuar la ferroterapia a los resultados obtenidos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Debido a la elevada estabilidad química y buena absorción del hierro bis-glicinato quelato, Cheltin no interfiere ni es interferido por otros medicamentos, como hormonas esteroides, anticonceptivos orales, glucósidos cardíacos, tetraciclinas, zinc, fluoroquinolonas, levodopa, metildopa, penicilina, los antihistamínicos H₂, la cafeína y hormonas tiroideas.

REACCIONES ADVERSAS

El hierro de CHELTIN toma muy poco contacto con la mucosa digestiva, ya que está atrapado y protegido por las 2 moléculas de glicina. En los estudios clínicos CHELTIN demuestra que con la dosis recomendada de hierro por día, prácticamente no existe rechazo ni aparición de molestias gástricas, y por tanto muy ocasionalmente podría provocar reacciones adversas tales como sensación de plenitud, dolores abdominales, náuseas, constipación o diarrea. En individuos reconocidamente alérgicos a las sales de hierro se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad (sensación de calor, rubor, taquicardia, erupciones cutáneas, etc). El oscurecimiento de las heces, característica específica de todos los medicamentos que contienen hierro, no tiene ninguna implicancia clínica.

SOBREDOSIS

En el caso de una sobredosis accidental, los riesgos de toxicidad son bajísimos, ya que la inocuidad del tratamiento con CHELTIN ha sido demostrada fehacientemente. Para poder satisfacer las exigencias de la FDA, se han efectuado pruebas de toxicidad aguda y crónica no observándose mortalidad, ni ninguna indicación de toxicidad histológica en los animales, con dosis de hasta 500 mg por kg/día por hasta 90 días. En base a los resultados de estas pruebas, la FDA ha reconocido al compuesto hierro bis-glicinato quelato de CHELTIN como GRAS, es decir Generalmente Reconocido Como Inocuo, y a partir de 1997 ha aprobado su uso para suplementación y fortificación de alimentos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

CHELTIN gotas: 20 gotas (1 ml) aportan 30 mg de hierro bis-glicinato quelato, equivalente a 6 mg de hierro elemental y una gota equivale a 0.3 mg de hierro elemental.

Preventivo

Prematuros, lactantes y niños hasta 4 años: 1 gotas/kg/día.

PRESENTACIÓN

CHELTIN se presenta en envases conteniendo 30 ml de suspensión oral, con gotero dosificador.

CHELTIN FC

ANTIANÉMICO

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene hierro bis glicinato quelato 150 mg (equivalente a 30 mg de hierro elemental); ácido fólico 600 mcg; Exc. c.s

ACCIÓN TERAPÉUTICA

El hierro contenido en CHELTIN FC, a diferencia de las sales ferrosas y férricas, es un compuesto orgánico aminoquelado, en el cual el ion ferroso (Fe^{++}) está atrapado y protegido entre dos moléculas de glicina, formando 2 anillos heterocíclicos que son los más estables químicamente, imitando de esta manera la estructura del Hem de la hemoglobina. La glicina es el más pequeño de todos los aminoácidos, lo cual contribuye también a formar un quelato de hierro más estable que con otros ligandos de mayor tamaño. El quelato formado es más pequeño lo que permite contener una concentración mayor de hierro.

CHELTIN FC, a diferencia de las sales ferrosas pasa intacto por el estómago y duodeno sin ser afectado o hidrolizado significativamente por el jugo gástrico. Los estudios farmacocinéticos que han evaluado la absorción de CHELTIN FC, utilizando hierro radioactivo y carbono radioactivo para marcar tanto el ión ferroso como la glicina, han podido establecer que sólo el 20% del compuesto de Cheltin FC es hidrolizado antes que pase desde el lumen intestinal a la célula intestinal, y que el restante 80% de la molécula se absorbe íntegra en las vellosidades intestinales del yeyuno.

Los cereales, fibras y productos lácteos no disminuyen la absorción y biodisponibilidad de CHELTIN FC, ya que a diferencia de las sales ferrosas no forma compuestos insolubles no absorbibles, puesto que no reacciona con las sustancias secuestradoras de la dieta (fitatos, fibras, fenoles, taninos) ni compite por los sitios de absorción de otros metales. Por esto, podemos afirmar que el hierro bis-glicinato quelato de CHELTIN FC se comporta en el lumen gastrointestinal de una forma similar a la molécula Hem de la hemoglobina.

El hierro bis glicinato quelato de CHELTIN FC, una vez que ha ingresado al citoplasma de la célula entérica, es hidrolizado, liberando el ion ferroso que se desplaza hacia la circulación a través de la transferrina plasmática. La intensidad de ese desplazamiento es regulado por la necesidad de hierro corporal y por el nivel de los depósitos del mineral en los tejidos. El hierro remanente es oxidado a la forma férrica y es almacenado como ferritina en el citoplasma del enterocito. Si el cuerpo necesita más hierro, el metal será liberado desde la ferritina reduciendo el ion férrico a ferroso y subsecuentemente uniéndolo a la transferrina plasmática. Si el hierro remanente no ha sido transferido al plasma dentro de 3 a 4 días éste será enviado pasivamente al lumen intestinal mediante la descamación natural del enterocito y finalmente excretado vía heces fecales.

Debido a estas propiedades el hierro bis-glicinato quelato de CHELTIN FC es absorbido al interior de la célula mucosa intestinal en mayor cantidad, 4.7 a 7.2 veces más que las sales ferrosas y complejos férricos, por lo tanto más hierro está disponible para satisfacer

las necesidades aumentadas cuando existe deficiencia, lo cual implica una recuperación más rápida y efectiva de esa deficiencia de hierro.

El hierro bis glicinato quelato de CHELTIN FC luego de ser transferido a la circulación se deposita principalmente en la médula ósea y en menor grado en el hígado, lo cual implica que mayor cantidad de hierro queda rápidamente disponible para la eritropoyesis (1-5 hrs), disminuyendo, además el riesgo de toxicidad hepática.

La significativa mayor absorción de CHELTIN FC hacia la célula intestinal, versus los hierros inorgánicos ferrosos o férricos se traduce naturalmente en una mayor biodisponibilidad (Bd) del hierro, tal como lo muestran los estudios de biodisponibilidad comparativa entre diferentes compuestos en agua y en presencia de alimentos. Los resultados de estos ensayos comparativos muestran claramente que CHELTIN FC a diferencia de las sales ferrosas o férricas tradicionales, posee una elevada biodisponibilidad, de hasta un 46%, independiente de su administración conjunta con alimentos.

Los estudios clínicos en mujeres embarazadas demuestran que la velocidad y cantidad de hierro absorbido con CHELTIN FC 30 mg/día es significativamente mayor por lo que en menor tiempo (4 a 6 semanas) se recuperan los niveles de hemoglobina y las reservas de hierro corporal, en comparación con las sales ferrosas y complejos férricos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DEL ACIDO FÓLICO

Propiedades Farmacodinámicas

El ácido fólico es una vitamina del grupo B (vitamina B9). En el organismo se reduce a ácido tetrahidrofólico (THF), coenzima fundamental en la biosíntesis de aminoácidos y ácidos nucleicos, cuya función principal en la célula reside en su capacidad para donar y captar unidades monocarbonadas, que se unen en su posición 5 ó 10 del anillo de pteridina. Interviene a nivel de todos los tejidos y especialmente en los de multiplicación rápida.

La deficiencia de ácido fólico, produce una síntesis defectuosa de ADN en cualquier célula que intenta la replicación cromosómica y la división. En la médula ósea, tejido de mayor índice de crecimiento y división celular, la carencia de ácido fólico produce anemia macrocítica y megaloblástica.

Su participación en la biosíntesis de aminoácidos y ácidos nucleicos lo convierten en un factor crucial en la formación del sistema nervioso central, que se desarrolla en humanos entre los días 15 y 28 de la concepción.

Actualmente está plenamente aceptado que la suplementación periconcepcional con ácido fólico previene la aparición de Defectos del Tubo Neural (DTN). Sin embargo, los mecanismos biológicos de este efecto protector no están claramente establecidos. Parece estar involucrada, directa o indirectamente, su participación en la vía metabólica de la enzima metionina sintetasa. Esta es una de las reacciones principales del ciclo de la metilación, en la cual se sintetiza metionina, a partir de homocisteína, en una reacción catalizada por la metionina sintetasa, enzima que además requiere la presencia de vitamina B12, como cofactor. La conversión del 5-metil tetrahidrofolato (5-metil THF) a tetrahidrofolato (THF) solo puede verificarse en el organismo por donación del grupo metilo a la homocisteína. Mediante dicho metabolismo homocisteína/metionina, la suplementación con ácido fólico puede reducir los niveles de hiperhomocisteinemia.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción:

El ácido fólico es rápidamente absorbido en la parte proximal del intestino delgado.

La máxima concentración plasmática se alcanza a los 30– 60 minutos.

Distribución:

El ácido fólico es absorbido durante el transporte a través de la pared del intestino, es reducido a THF que actúa como aceptor de diversas unidades con un solo átomo de carbono, convirtiéndose en formas activas. Es el (5-metil THF), el que aparece en la circulación portal y se une extensamente a proteínas.

Existe una circulación enterohepática de los folatos, fundamental para mantener su homeostasis.

Después de entrar en las células, el 5-metil THF actúa como dador de metilo al cederlo a la homocisteína en la síntesis de metionina. El THF formado es el sustrato preferente en las reacciones de poliglutamilación que se producen para retener a los folatos en el interior de la célula.

Excreción:

El ácido fólico se excreta fundamentalmente por vía fecal y urinaria. A través de la orina, se excretan entre 1-10 microgramos diarios en forma de metabolitos. Un incremento en la ingesta de folato conlleva un incremento proporcional de la excreción urinaria. En las heces aparecen folatos de la dieta no absorbidos, de la secreción biliar y de la síntesis por las bacterias intestinales. Parte de los folatos secretados en la bilis son de nuevo reabsorbidos, estableciéndose un ciclo enterohepático.

El folato se excreta también por la leche materna.

INDICACIONES

CHELTIN FC está indicado en la profilaxis y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro y/o de ácido fólico en adolescentes, adultos, mujeres embarazadas y ancianos. Anemias producidas por mala absorción intestinal. Anemias producidas por hemorragias agudas o crónicas.

CONTRAINDICACIONES

CHELTIN FC está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los derivados del hierro, hemocromatosis, anemias no ferropénicas, particularmente aquellas que impliquen acumulación o incapacidad para utilizar el hierro, tales como anemia falsiforme, anemias hemolíticas, anemias asociadas a leucemia, etc.

PRECAUCIONES

Como todos los medicamentos que contienen hierro, CHELTIN FC debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia hepática, alcoholismo, hepatitis, infecciones agudas o estados inflamatorios del tracto gastrointestinal como enteritis, colitis ulcerosa, úlcera péptica activa, etc. La administración de CHELTIN FC a pacientes sometidos a transfusiones de sangre repetidas, exige una estrecha vigilancia médica por la posible sobrecarga de hierro. Cuando el tratamiento concomitante supere los 30 días, se recomienda realizar exámenes hematológicos periódicos y adecuar la ferroterapia a los resultados obtenidos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Debido a la elevada estabilidad química y buena absorción del hierro bis-glicinato quelato, CHELTIN FC no interfiere ni es interferido por otros medicamentos, como hormonas esteroides, anticonceptivos orales, glucósidos cardíacos, tetraciclinas, zinc, fluoroquinolonas, levodopa, metildopa, penicilina, los antihistamínicos H₂, la cafeína y hormonas tiroideas. Debido al ácido fólico, CHELTIN FC no debe asociarse a cloramfenicol, fenobarbital y sulfamidas por vía oral.

REACCIONES ADVERSAS

El hierro de CHELTIN FC toma muy poco contacto con la mucosa digestiva, ya que está atrapado y protegido por las 2 moléculas de glicina. En los estudios clínicos CHELTIN FC demuestra que con la dosis recomendada de 30 mg de hierro por día, prácticamente no existe rechazo ni aparición de molestias gástricas, y por tanto muy ocasionalmente podría provocar reacciones adversas tales como sensación de plenitud, dolores abdominales, náuseas, constipación o diarrea. En individuos reconocidamente alérgicos a las sales de hierro se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad (sensación de calor, rubor, taquicardia, erupciones cutáneas, etc). El oscurecimiento de las heces, característica específica de todos los medicamentos que contienen hierro, no tiene ninguna implicancia clínica.

SOBREDOSIS

En el caso de una sobredosis accidental, los riesgos de toxicidad son bajísimos, ya que la inocuidad del tratamiento con CHELTIN FC ha sido demostrada fehacientemente. Para poder satisfacer las exigencias de la FDA, se han efectuado pruebas de toxicidad aguda y crónica no observándose mortalidad, ni ninguna indicación de toxicidad histológica en los animales, con dosis de hasta 500 mg por kg/día por hasta 90 días. En base a los resultados de estas pruebas, la FDA ha reconocido al compuesto hierro bis-glicinato quelato de CHELTIN FC como GRAS, es decir Generalmente Reconocido Como Inocuo, y a partir de 1997 ha aprobado su uso para suplementación y fortificación de alimentos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Como dosis promedio se aconseja 1 comprimido de CHELTIN FC al día, administrado poco antes o durante las comidas; la ingesta de alimentos no interfiere con su absorción. La dosis diaria recomendable puede ser modificada según el criterio del médico tratante, ajustándola a la gravedad del caso.

PRESENTACIÓN

CHELTIN FC se presenta en envases que contienen 30 comprimidos recubiertos.

CIRIAX 500

ANTIBACTERIANO QUINOLONICO

COMPOSICIÓN

CIRIAX 500 comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Ciprofloxacino (como Clorhidrato monohidrato) 500 mg. Exc. Cs.

DESCRIPCIÓN

CIRIAX 500 es un agente antibacteriano de amplio espectro, perteneciente a la clase de las fluoroquinolonas. Como agente antibacteriano es más activo contra microorganismos aeróbicos, Gram negativos, incluyendo patógenos entéricos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

CIRIAX 500 es un agente bactericida que actúa por inhibición de la ADN-girasa bacteriana, una enzima responsable de controlar el super-enrollamiento de la molécula de ADN durante su replicación o transcripción, por lo tanto CIRIAX 500 interfiere en la replicación del DNA bacteriano. No está claro cómo la inhibición de la ADN girasa lleva a la muerte de la célula bacteriana.

Actúa sobre gérmenes grampositivos como *Staphylococcus aureus*, *pyogenes* y *pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, *Mycobacterium tuberculosis* y sobre microorganismos gramnegativos como *Escherichia coli*, *Klebsiellas*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Aeromonas*, *Vibrium* *Brucella melitensis*. Organismos anaeróbicos no son susceptibles a CIRIAX 500.

CIRIAX 500, como otras fluoroquinolonas tiene un efecto post-antibiótico prolongado que inhibe el desarrollo de los microorganismos por 2 a 6 horas después de la exposición al fármaco, a pesar que los niveles de ciprofloxacino plasmáticos ya sean indetectables.

Además, CIRIAX 500 se concentra dentro de los neutrófilos humanos, lo cual podría explicar su efectividad en tratar infecciones por micobacterias.

Cirixax 500 es un agente bactericida de efecto rápido que no presenta resistencia cruzada con las penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas y aminoglucósidos.

Farmacocinética

CIRIAX 500 administrado por vía oral se absorbe bien y rápidamente. La biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 70% sin pérdidas significativas por metabolismo de primer paso.

Las concentraciones plasmáticas máximas (1.6 a 2.9 mcg/ml) son alcanzadas en 0,5 a 2.3 horas después de la administración (Tmax). La absorción promedio del ciprofloxacino, liberación inmediata no es substancialmente afectada por los alimentos, pero el Tmax puede retrasarse en 1 hora. La vida media plasmática de eliminación en pacientes con función renal normal es de aproximadamente 4 horas.

CIRIAX 500 administrado dos veces por día, alcanza el estado estable plasmático a los 2 ó 3 días de iniciado el tratamiento, y éste es dependiente de la dosis. La unión a las proteínas plasmáticas es del 20 a 40% y no es de suficiente magnitud como para causar interacciones de unión proteica con otras drogas.

La ciprofloxacina se distribuye ampliamente en el organismo, alcanzando concentraciones tisulares más altas que las plasmáticas, particularmente en la bilis, pulmones, riñón, hígado, vejiga, útero, fluido seminal, tejido prostático, amígdalas, endometrio, trompas de Falopio y ovarios. También se ha detectado en piel, tejido adiposo, músculo, cartílago y hueso. La penetración en el líquido cefalorraquídeo es mínima cuando las meninges no están inflamadas (10% de concentración plasmáticas máxima). Se han detectado concentraciones todavía menores en los humores vítreo y acuoso del ojo.

Aproximadamente 40 a 50% de la dosis administrada se elimina sin cambios en la orina. La eliminación renal es por filtración y por secreción tubular activa. Aunque la concentración biliar es superior a la plasmática, sólo una pequeña proporción se elimina como droga activa por esta vía.

CIRIAX se elimina principalmente por vía renal (50 a 70%) y secundariamente en las heces (20 a 35%). Se han identificado cuatro metabolitos en la orina humana que representan alrededor del 15% de la dosis administrada y que son menos activos que la Ciprofloxacina sin cambios.

La administración de CIRIAX 500 con antiácidos que contienen hidróxidos de magnesio y/o aluminio puede reducir la biodisponibilidad de la Ciprofloxacina hasta en un 90%.

Poblaciones especiales

La concentración plasmática de CIRIAX 500 podría ser más alta en los ancianos (>65 años) debido en parte a la disminución del clearance renal. La vida media de eliminación podría ser tan larga como 12 horas en pacientes con afectación renal severa y falla renal. En estudios de pacientes adultos con cirrosis crónica estable, ningún cambio significativo en la farmacocinética de CIRIAX 500 ha sido observado.

La farmacocinética de ciprofloxacina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática aguda.

REACCIONES ADVERSAS

CIRIAX 500 es generalmente bien tolerado cuando se lo administra en las dosis indicadas. La incidencia de la mayoría de las reacciones adversas es menor al 5%. Ocasionalmente se pueden presentar náuseas, vómitos, diarrea, meteorismo, anorexia, mareos, cefaleas, irritabilidad, trastornos sensitivos periféricos y diplopía o cromatopsia (muy raros), exantema dérmico, prurito, fiebre medicamentosa, edema facial, molestias articulares, taquicardia, hipotensión.

En raras oportunidades, en pacientes excepcionalmente predispuestos, se han comunicado casos aislados de colitis pseudomembranosa. Puede producirse aumento transitorio y reversible de la fosfatasa alcalina y de las transaminasas, especialmente en pacientes con hepatopatías previas.

Si bien no han sido descritas con Ciprofloxacino, en los tratamientos con otras quinolonas se notaron: fotofobia, confusión, reacciones psicóticas, pesadillas, trastornos de la coordinación muscular; petequias; vasculitis; exantema en áreas expuestas a la luz; anemia; leucopenia y trombocitopenia; daño tubular renal; hiperglucemia; hipoglucemia; trastornos del gusto y del olfato.

Las quinolonas en general pueden producir en ocasiones tendinitis, que eventualmente llegan a la ruptura del tendón (tendón de Aquiles). Si aparecieran signos de tendinitis debe suspenderse el tratamiento e inmovilizar el tendón afectado.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

CIRIAX 500 debe administrarse con precaución en ancianos y en pacientes con alteraciones neurológicas previas, por ejemplo, antecedentes de convulsiones o epilepsia (que no reciben el tratamiento anticonvulsivante adecuado), ictus, etc.

Los ancianos deben recibir una dosis más baja según la gravedad de la infección y el clearance de creatinina. No se administrará este medicamento concomitantemente con alcohol, ya que puede modificar la capacidad de reacción para conducir vehículos u operar máquinas.

Los antiácidos disminuyen la absorción de Ciprofloxacino por lo que se administrará dos horas antes o después de la ingesta de estos medicamentos.

No administrar por vía oral conjuntamente con inhibidores del peristaltismo intestinal.

En caso de disminución del clearance de creatinina a menos de 20 ml/min, la dosis debe reducirse a la mitad o duplicarse el intervalo entre la dosis.

Los pacientes con deficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa son propensos a sufrir reacciones hemolíticas durante el tratamiento con Ciprofloxacino. Muy raramente, en pacientes graves pueden aparecer trombocitopenia y eosinofilia.

INTERACCIONES

Como ocurre con otras drogas, la administración concomitante de ciprofloxacina y teofilina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de teofilina y prolongar su vida media de eliminación. Esto puede producir un incremento del riesgo de reacciones adversas relacionadas con la teofilina. Si no se puede evitar la administración concomitante de ambas drogas, se deberán monitorear los niveles plasmáticos de teofilina y se ajustará la dosis de manera adecuada. Asimismo, se ha demostrado que algunas quinolonas, entre las que se encuentra la ciprofloxacina, interfieren con el metabolismo de la cafeína. Se puede reducir el clearance de la cafeína y prolongar su vida media plasmática. Algunas quinolonas, entre las que se encuentra la ciprofloxacina, se han asociado con elevaciones transitorias de la creatinina sérica en pacientes que recibieron ciclosporina en forma concomitante. Se ha informado que las quinolonas potencian los efectos anticoagulantes de la warfarina o sus derivados. Cuando estos productos se administran en forma concomitante, se deberá efectuar un estricto monitoreo del tiempo de protrombina u otros análisis de coagulación adecuados. El probenecid interfiere en la secreción tubular renal de la ciprofloxacina y produce un incremento del nivel de ciprofloxacina en suero. Esto se

deberá considerar en caso de que los pacientes estén recibiendo ambas drogas en forma concomitante. La absorción del ciprofloxacino disminuye cuando se administra por vía oral junto con suplementos minerales que contienen calcio, magnesio, aluminio, hierro; sucralfato o antiácidos o fármacos muy tamponados que contienen magnesio, aluminio o calcio. En consecuencia, el ciprofloxacino deberá administrarse bien 1-2 horas antes o, como mínimo, 4 horas después de estos preparados. Esta restricción no se aplica a los antiácidos pertenecientes al grupo de los antagonistas H_2 o IBPs. Alimentos y productos lácteos: la administración concomitante de productos lácteos o de bebidas minerales enriquecidas (por ej., leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio) y ciprofloxacino se evitará, puesto que podría reducir la absorción de este último.

INDICACIONES Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

CIRIAX 500 está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones del tracto urinario causadas por cepas bacterianas sensibles.

Tratamiento de las Infecciones del Tracto Urinario (ITU)

ITU aguda, no complicada (Cistitis aguda) en mujeres: Causadas por *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterococo faecalis* o *Staphylococcus saprophyticus*.

Dosis oral: 250-500 mg por vía oral, cada 12 horas por 3 días.

ITU leve a moderada:

Adultos: 250-500 mg por vía oral cada 12 horas por 7 a 14 días.

ITU severa y/o complicada:

Adultos: 500 mg por vía oral, cada 12 horas por 7 a 14 días.

Pielonefritis aguda no complicada:

Adultos: 500 mg por vía oral, cada 12 horas por 7.

Profilaxis antibiótica en Biopsia Transrectal de Próstata

500 mg cada 12 horas, desde la noche previa al examen hasta completar 3-5 días de tratamiento.

PRESENTACIÓN

CIRIAX se presenta en envases conteniendo 10 y 20 comprimidos de 500 mg.

DETRUCALM

ANALGÉSICO-ANTIESPASMÓDICO URINARIO

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada comprimido contiene:

Clorhidrato de flavoxato 200 mg; Excipientes, cs.

DESCRIPCIÓN

DETRUCALM es un fármaco musculotropo de efecto mixto, analgésico-antiespasmódico del tracto genitourinario que relaja las fibras del músculo liso de las vías urinarias, aliviando el dolor y las molestias que acompañan a diversos trastornos urológicos.

FARMACOLOGÍA

Farmacodinamia

DETRUCALM relaja las células del músculo liso de la pared de la vejiga de una manera similar a la papaverina, pero a diferencia de ésta DETRUCALM actúa selectiva y específicamente sobre las células musculares lisas del sistema urogenital.

Los estudios farmacológicos demuestran que DETRUCALM logra la relajación de la musculatura lisa del detrusor humano a través de una acción directa que permite inhibir la enzima fosfodiesterasa y aumentar la concentración intracelular de AMPc, el cual actúa como segundo mensajero favoreciendo la salida y almacenamiento de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico.

Además se ha demostrado un efecto calcio antagonista moderado, sobre los canales de Ca^{2+} tipo L, dependientes de voltaje. Ambos efectos determinan una reducción de la disponibilidad de Ca^{2+} citoplasmático, disminuyendo así el tono del detrusor. Se describe además que DETRUCALM tiene propiedades anestésicas locales, con una potencia comparable a lidocaína.

No se ha demostrado efecto anticolinérgico muscarínico, sin embargo DETRUCALM inhibe la contracción inducida por estimulación del receptor muscarínico y por estimulación eléctrica de tiras de vejiga humana, con eficacia comparable a la oxibutinina. Los estudios han demostrado que DETRUCALM también exhibe una débil actividad anticolinérgica sobre receptores muscarínicos ($\text{IC}_{50}=12\mu\text{M}$). Sin embargo, la actividad anticolinérgica de DETRUCALM es mucho menos potente que la de fármacos anticolinérgicos (oxibutinina, $\text{IC}_{50}=\text{nM}$; tolterodina, $\text{IC}_{50}=588\text{nM}$) y por eso no se justifica clasificarlo como fármaco anticolinérgico.

Farmacocinética

Flavoxato administrado oralmente, es bien absorbido en el tracto gastrointestinal, alcanzando una biodisponibilidad cercana al 100%. En voluntarios sanos el inicio de acción se alcanza a los 55 minutos con el peak plasmático máximo (0.3 a 0.7 $\mu\text{g/ml}$). La droga es extensamente metabolizada en el hígado, desconociéndose la vía metabólica utilizada,

pero su principal metabolito es el ácido carboxílico metilflavona, que ha mostrado tener baja actividad farmacológica. La vida media plasmática del flavoxato es de 3,5 hrs y la vida media de eliminación de su metabolito es de $1,3 \text{ hr} \pm 0,5$.

No existe efecto significativo de la comida sobre la farmacocinética del flavoxato.

La excreción del flavoxato se produce sobre todo por el riñón, con aproximadamente un 10 a 30% de excreción en las primeras 6 horas de administrada una dosis y cerca del 57% en las primeras 24 horas del tratamiento. Se desconoce si el flavoxato es removible mediante diálisis.

INDICACIONES

DETRUCALM está indicado en adultos y niños mayores de 12 años para el tratamiento sintomático de la enuresis e inestabilidad vesical, que cursan con: disuria, nicturia, polaquiuria.

DETRUCALM está indicado en el alivio de los síntomas de disuria, urgencia, nicturia, dolor suprapúbico, micción frecuente e incontinencia, que pueden presentarse asociados con cistitis, prostatitis, uretritis, uretrocistitis y ureterotrigonitis.

DETRUCALM es un tratamiento coadyuvante de la calculosis renal o uretral, ya que tiene actividad analgésica en cólico renal agudo y promueve la excreción de cálculos en caso de litiasis uretral o renal.

DETRUCALM es útil en estados espásticos de las vías genitales femeninas que cursan con dolor pélvico, dismenorrea, hipertonía y disquinesia uterina.

DETRUCALM como tratamiento coadyuvante, es compatible con los antiinfecciosos utilizados para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario (ITU). En casos no infecciosos de inflamación o irritación vesical, DETRUCALM puede proporcionar por sí solo alivio sintomático.

DETRUCALM también está indicado en espasmos vesicouretrales causados por cateterización, cistoscopia o uso de sondas permanentes, así como en secuelas de intervenciones quirúrgicas de las vías urinarias bajas.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad del flavoxato ha sido evaluada en varios ensayos randomizados, controlados con placebo. Tal como se observó en un estudio observacional, los efectos adversos reportados durante el uso de flavoxato son muy raros, y en general se describen las siguientes reacciones no deseadas: náuseas, vómitos (que en general desaparecen si se ingiere el fármaco después de las comidas), sequedad de boca, vértigo, dolor de cabeza, confusión mental (especialmente en ancianos), somnolencia, nerviosismo, taquicardia, palpitaciones, urticarias, eosinofilia, incremento de la presión ocular, visión borrosa, disturbios en la acomodación ocular.

CONTRAINDICACIONES

DETRUCALM está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad al flavoxato.

DETRUCALM está contraindicado en patologías obstructivas como obstrucción pilórica o duodenal, lesiones intestinales obstructivas, íleo paralítico y acalasia, ya que debido a sus efectos antiespasmódicos sobre los músculos lisos pueden retrasar el vaciado. Tampoco es recomendable su administración en casos de megacolon tóxico o de colitis ulcerosa grave y hemorragia gastrointestinal.

También se desaconseja el uso de DETRUCALM en uropatías obstructivas del tracto urinario inferior, ya que podrían precipitar una retención urinaria en los pacientes con hipertrofia de próstata o con una obstrucción urinaria preexistente.

PRECAUCIONES

Pacientes que manejan un vehículo automotor u operan maquinaria, o desempeñan actividades que requieren de estar alertas o de precisión motora, deben ser advertidos de los posibles efectos adversos tales como somnolencia, visión borrosa o vértigo. Se recomienda no consumir alcohol durante el tratamiento, ya que puede aumentar el riesgo de somnolencia.

En pacientes con infecciones del tracto genito-urinario concomitantes, el producto debe administrarse con terapia antimicrobiana concomitante.

Algunas molestias gastrointestinales (náusea y vómito) desaparecen cuando el medicamento se toma después de comer.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con glaucoma, especialmente en el tipo ángulo cerrado, ya que podría aumentar la presión intraocular.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

Teratogenicidad y mutagénesis: estudios realizados en animales con dosis 34 veces superiores a las utilizadas en humanos, no han revelado alteraciones de este tipo. De cualquier manera y por precaución no se recomienda el uso de DETRUCALM en los primeros meses del embarazo. Es categoría B del embarazo.

Sólo podrá utilizarse durante el embarazo si en opinión del médico tratante los beneficios previstos son más importantes que los posibles riesgos.

No se sabe si el Flavoxato es excretado en la leche materna, por lo que no se recomienda su administración durante el período de lactancia.

En caso de lactancia, se deberá usar DETRUCALM solo si el médico considera que los beneficios potenciales superan los riesgos posibles.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han documentado interacciones con fármacos que sean clínicamente significativas. Sin embargo por algunos de sus efectos adversos, se deberá ser cauteloso al usar DETRUCALM en conjunto con fármacos depresores del SNC y alcohol, debido al posible aumento del riesgo de sedación; otros medicamentos con las propiedades farmacológicas de la atropina y sus derivados por el posible aumento de los secundarismos anticolinérgicos.

SOBREDOSIFICACIÓN

Toxicidad Aguda

Flavoxato demostró poseer baja toxicidad cuando se administra oralmente. Estudios en animales revelaron que su toxicidad aguda, Dosis Letal 50 (LD50), es mayor a 1g x kg de peso.

Toxicidad subaguda

Tras la administración de Flavoxato por vía oral, no se observaron reacciones adversas relacionada con el fármaco en ratas en dosis de hasta un máximo de 320mg/kg al día por 7 semanas, en ratones con dosis de hasta 200mg/kg al día por 30 días y en perros con dosis de hasta 250 mg/kg diarios por 5 semanas o hasta un máximo de 800mg/kg durante 14 días.

Toxicidad crónica

Los estudios de toxicidad crónica se realizaron administrando flavoxato por vía oral en ratas, con dosis de hasta 800 mg/kg, diarios durante 1 año. En perros, los estudios se realizaron administrando dosis de hasta 800 mg/kg durante 36 semanas. En todos los casos no se observaron hallazgos toxicológicos significativos.

A los pacientes que hayan tomado una sobredosis de DETRUCALM debe practicárseles un lavado gástrico dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión. Si la sobredosificación es extrema o si se retrasa la eliminación del medicamento del estómago debe considerarse la administración de un parasimpaticomimético. En caso necesario, debe efectuarse hospitalización e instalación de medidas de soporte vital.

POSOLOGÍA

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 comprimido de 200 mg, 3 o 4 veces al día, de preferencia, después de los alimentos.

En los pacientes con infecciones, el tratamiento generalmente se continúa mientras se administran los antibacterianos. En los pacientes con síntomas vesicales crónicos puede ser necesario un tratamiento de mantenimiento durante períodos prolongados para obtener resultados óptimos. Al mejorar los síntomas se puede reducir la dosis.

Como tratamiento preoperatorio para maniobras instrumentales (Cistoscopia) se recomienda una dosis de 200 mg, 1 a 2 hrs antes del procedimiento.

PRESENTACIÓN

DETRUCALM se presenta en una caja con 20 comprimidos recubiertos de 200 mg de flavoxato.

ELTOVEN

ANTIESPASMÓDICO URINARIO

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: L-tartrato de tolterodina 2mg, excipientes cs.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

ELTOVEN es un antiespasmódico urinario con elevada afinidad por la musculatura lisa vesical. ELTOVEN es un anticolinérgico-antimuscarínico que actúa como un antagonista competitivo sobre los receptores colinérgicos M2 y M3 posganglionares, localizados preferentemente en la vejiga, aumentando la capacidad de distensión muscular y retrasando de esta manera el deseo imperioso de orinar y el número de descargas o impulsos motores sobre el músculo detrusor. El efecto farmacológico de ELTOVEN es rápido y ocurre 1 hora después de la administración oral, persistiendo el efecto inhibitorio sobre la función vesical hasta por 16 horas. El efecto máximo de ELTOVEN puede esperarse dentro de 4 semanas.

Propiedades farmacocinéticas

ELTOVEN es rápidamente absorbido, alcanzando su concentración plasmática máxima dentro de 1 a 2 horas, luego de su administración oral. Aproximadamente el 77% de la dosis es absorbida. La farmacocinética de ELTOVEN es lineal (proporcional a la dosis) sobre el rango de 1 a 4 mg y no parece estar afectada por la edad o el sexo.

ELTOVEN muestra un metabolismo hepático de primer paso elevado y se han identificado dos vías metabólicas, mediadas por el citocromo P450 (CYP) isoformas 2D6 (CYP 2D6) y 3A4 (CYP 3A4), respectivamente. En la mayoría de los individuos la enzima responsable de convertir tolterodina a su metabolito activo, 5 hidroximetilo (5-HM) es la CYP2D6. Sin embargo, cerca del 7% de la población caucásica está desprovisto de ella ("metabolizadores pobres o lentos"), y en esos casos la droga materna es metabolizada por la vía CYP 3A4. El 5-HM es también un potente antagonista de los receptores muscarínicos vesicales, con un perfil in vivo e in vitro casi idéntico al de la tolterodina, por tanto este metabolito contribuye significativamente al efecto terapéutico de ELTOVEN.

Después de la administración oral de tolterodina radiomarcada, el 77% de la radiactividad fue excretada en la orina y el 17% en las heces. La mayoría de la radiactividad excretada por vía renal (80%) comprendió dos metabolitos de ácido 5-carboxílico, mientras que menos del 5% de la dosis administrada fue tolterodina madre y su metabolito 5-hidroximetílico.

INDICACIONES

ELTOVEN está indicado en el tratamiento de la vejiga hiperactiva con aumento de la frecuencia urinaria y en los cuadros de incontinencia por urgencia urinaria.

REACCIONES ADVERSAS

ELTOVEN puede eventualmente ocasionar, debido a la influencia anticolinérgica, algunos efectos secundarios desagradables tales como sequedad de boca, sequedad ocular, constipación, flatulencia, somnolencia, parestesia y piel seca. Con una incidencia muy poco común o rara (<1% o <1%) se han descrito también confusión mental, retención urinaria (en pacientes prostáticos) y visión borrosa.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

En sujetos con disfunción hepática o renal ELTOVEN debe emplearse a bajas dosis (1mg dos veces por día). ELTOVEN debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades obstructivas de las vías urinarias e hipertrofia prostática, en los cuales existe el riesgo de provocar retención urinaria. También debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho incipiente. En mujeres en edad fértil puede considerarse su utilización únicamente si se emplean métodos anticonceptivos adecuados y seguros.

CONTRAINDICACIONES

ELTOVEN está contraindicado en pacientes con retención urinaria, hipersensibilidad al fármaco, glaucoma de ángulo estrecho no controlado y patologías obstructivas gastrointestinales. Debido a que se carece de estudios controlados, no se aconseja utilizar ELTOVEN en mujeres embarazadas ni en aquellas que amamantan.

INTERACCIONES

La tolterodina es metabolizada por las isoenzimas del citocromo P450 hepático, principalmente CYP 2D6, por lo que existe poca posibilidad de interacción metabólica interfármacos. No se han observado interacciones con omeprazol, cafeína, warfarina y los anticonceptivos orales. No es necesario ajustar la dosificación de tolterodina en los pacientes que reciben fluoxetina. Como no se dispone de datos contrastados, los pacientes que reciben fármacos que inhiben la CYP 3A4 (ketoconazol, itraconazol, miconazol, antibióticos macrólidos) deben ser tratados con precaución.

SOBREDOSIFICACIÓN

En el caso de sobredosis accidental con ELTOVEN se debe realizar lavado gástrico, utilizar carbón activado y tratar sintomáticamente para controlar los efectos anticolinérgicos centrales (por ejemplo alucinaciones, excitación severa), convulsiones, dificultad respiratoria, taquicardia, retención urinaria, midriasis, etc.

POSOLOGÍA

La dosis promedio de ELTOVEN es de 2 mg por vía oral, 2 veces por día. En sujetos con insuficiencia hepática la dosis recomendada es 1mg dos veces al día. En caso que se presente algún efecto colateral molesto, la dosis puede reducirse de 2 mg a 1 mg 2 veces por día.

PRESENTACIÓN

ELTOVEN, se presenta en envases de 30 comprimidos recubiertos, conteniendo 2 mg de tolterodina por comprimido.

LACTIBON FEM

LIMPIADOR ÍNTIMO FEMENINO

DESCRIPCIÓN

LACTIBON FEM es una loción limpiadora para la higiene diaria femenina, formulado con componentes naturales como la cocamidopropilbetaina, ácido láctico, D-pantenol y alantoina, entre otros.

PROPIEDADES

LACTIBON FEM es un limpiador suave, especialmente diseñado para el uso diario en la higiene íntima y corporal femenina, como reemplazo del jabón.

LACTIBON FEM por su formulación a base de limpiadores muy suaves como la betaina, que es un tensioactivo anfótero que remueve las impurezas de la piel, combinado con el ácido láctico proporciona el pH óptimo para mantener y/o restaurar el equilibrio en la barrera ácida natural de la mucosa vaginal contra hongos y bacterias, la cual se altera por el uso de jabones, protectores íntimos y otros factores internos y externos.

LACTIBON FEM contiene D-pantenol y alantoina, agentes protectores cutáneos que ayudan a cuidar y mantener la integridad de la piel íntima y corporal.

LACTIBON FEM está libre de jabón, ya que su agente limpiador es un tensioactivo suave que no irrita la mucosa vaginal ni reseca la delicada piel de la zona íntima femenina, siendo por lo tanto ideal para el baño corporal diario.

LACTIBON FEM entrega un efecto clínico positivo que permite la reducción del pH vaginal y buena salud íntima, lo cual contribuye a mejorar la calidad de vida sexual de la mujer.

LACTIBON FEM genera un ambiente ácido en la vagina de la mujer embarazada que la protege contra los microorganismos patógenos causantes de la amenaza de parto

prematureo y de la candidiasis, ya que éstos no pueden reproducirse cómodamente en un ambiente vaginal inferior a pH 4.

MODO DE EMPLEO

Agitar el frasco suavemente, humedecer la piel con agua y aplicar Lactibón fem con la mano o una esponja húmeda; lavar y enjuagar con abundante agua.

PRESENTACIÓN

LACTIBON FEM se presenta en un envase que contiene 240 ml de loción limpiadora.

PROSINA

BLOQUEADOR ALFA 1 ADRENÉRGICO

COMPOSICIÓN

Cada cápsula con microgránulos de liberación prolongada contiene: tamsulosina clorhidrato 0,4 mg, excipientes: almidón, sacarosa, talco, polímeros acrílicos, goma laca, povidona, triglicéridos de cadena media, polisorbato 80, gelatina, dióxido de titanio, azul FD&C N° 1 (CI 42090), óxido de hierro amarillo, c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

PROSINA es un bloqueador Alfa de tercera generación, con gran especificidad por los receptores Alfa 1A, lo cual implica menos efectos hipotensores, por lo que es más seguro para su administración en conjunto con medicamentos antihipertensivos, ya que disminuye el riesgo de ortostatismo, síncope y por lo tanto, del riesgo de caídas. PROSINA, está aprobado para el tratamiento de los síntomas y signos de la hiperplasia benigna de la próstata.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

PROSINA se une selectivamente y competitivamente al receptor post-sináptico alfa 1 adrenérgico y en particular a los subtipos alfa 1A. El tono del músculo liso en la próstata es mediado por receptores adrenérgicos alfa 1 A, subtipo que representa aproximadamente el 75% de los receptores alfa 1 en esta glándula masculina. Su bloqueo provoca la relajación del músculo liso prostático, del cuello vesical y uretral, reduciendo de esta manera la tensión, lo que incrementa el flujo urinario máximo. Por esta razón alivia los síntomas de obstrucción urinaria y las dificultades en la micción asociadas como son el chorro de orina débil, goteo de orina, intenso tenesmo vesical, micción intermitente y frecuente, tanto de día como de noche. Además mejora los síntomas irritativos en los que la inestabilidad vesical compensatoria tiene un rol importante.

Farmacocinética

Absorción: tras administración oral de 0.4 mg de tamsulosina en ayunas, la absorción del fármaco es casi completa (> 90%). La tamsulosina exhibe una cinética lineal tras dosis individuales y múltiples, consiguiéndose el estado de equilibrio al 5º día con dosis únicas al día, siendo la concentración máxima 1/3 más alta que después de una dosis única. El

tiempo necesario para alcanzar las concentraciones máximas (Tmax) es de 4 a 5 horas en ayunas y de 6 a 7 horas cuando se administra con alimentos. La biodisponibilidad de la tamsulosina en ayunas es un 30% mayor que la biodisponibilidad cuando se administra con alimentos y las concentraciones máximas son entre el 40% y 70% mayores. En consecuencia se recomienda administrar 30 minutos después de alguna comida, cada día. Distribución: el volumen aparente medio de la tamsulosina después de la administración intravenosa a 10 adultos varones sanos fue 16L, lo que sugiere una distribución en los fluidos extracelulares.

Unión a proteínas plasmáticas: la tamsulosina se une ampliamente a las proteínas séricas (94% a 99%), principalmente a la glicoproteína ácida (AAG).

Metabolización: la tamsulosina es ampliamente metabolizada por enzimas del citocromo P450 en el hígado y menos del 10% de la dosis se excreta en la orina sin alterar. Sin embargo, no se ha establecido el perfil farmacocinético de los metabolitos en los seres humanos. La tamsulosina se metaboliza principalmente por las isoenzimas CYP3A4 (vía principal) y CYP2D6 (vía menor). La inhibición de estas enzimas puede conducir a una mayor exposición a tamsulosina. Antes de su eliminación renal, los metabolitos de tamsulosina experimentan una extensa conjugación a glucuronidos o sulfatos.

Excreción: la tamsulosina se excreta en el 76% a través de la orina (<10% como droga inalterada) y el 21% en las heces. El aclaramiento de la tamsulosina es relativamente bajo (2,88 L/h). La vida media de eliminación en voluntarios sanos es de 9 a 13 hrs; en la población target es de 14 a 15 hrs.

Poblaciones especiales: la disposición farmacocinética de la tamsulosina puede prolongarse ligeramente en los ancianos en comparación con los voluntarios jóvenes y sanos. El aclaramiento es independiente de la unión de la tamsulosina a las proteínas del plasma, pero disminuye con la edad, resultando en una AUC 40% mayor en sujetos de 55 a 75 años en comparación con sujetos de 20 a 32 años.

Insuficiencia renal: La farmacocinética de la tamsulosina ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal leve moderada (CLcr <70 mL/min) moderada-severa (CLcr < 30 mL/min) en comparación con sujetos normales (CLcr >90 mL/min). Las concentraciones plasmáticas se mantuvieron relativamente constantes en todos los casos, por lo que no se requiere un ajuste de las dosis. Sin embargo, no han sido estudiados pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr < 10 mL/min).

Insuficiencia hepática: tampoco se observan variaciones significativas de las concentraciones de tamsulosina en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación de Child-Pugh: grados A y B). Por lo tanto, los pacientes con deterioro hepático moderado no requieren un ajuste en la dosis. La tamsulosina no ha sido estudiada en pacientes con deterioro hepático severo.

INDICACIONES

PROSINA está indicado para tratar los síntomas del tracto urinario inferior asociados a la hipertrofia benigna de próstata. PROSINA es el tratamiento de elección en pacientes con sintomatología obstructiva moderada a severa, en presencia de próstatas pequeñas. Su uso genera alivio sintomático inmediato y permite postergar el inicio de otro tratamiento en 1 a 2 años.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la tamsulosina o a cualquier componente de la formulación. Hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática severa.

PRECAUCIONES

Preocupaciones o inquietudes relacionadas con las reacciones adversas:

Angina: discontinuar si los síntomas de angina ocurren o empeoran.

Síndrome de iris flácido intraoperatorio (SIFIO): el SIFIO se caracteriza por una combinación de iris flácido, miosis intraoperatoria progresiva a pesar de la dilatación, y potencial prolapso del iris y se ha sugerido como mecanismo, la inhibición de la musculatura lisa del músculo dilatador del iris. El SIFIO se ha observado en el contexto de cirugía de cataratas y glaucoma en pacientes que estaban o fueron tratados previamente con bloqueadores alfa 1, particularmente con tamsulosina (Abdel-Aziz, 2009); en algunos casos, los pacientes habían interrumpido el alfa1-bloqueador 5 semanas a 9 meses antes de la cirugía. El beneficio de la interrupción del tratamiento con alfa-bloqueantes antes de la cirugía de cataratas o de glaucoma no se ha establecido. El SIFIO puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la cirugía, pudiendo requerir modificaciones en la técnica quirúrgica. No se recomienda la iniciación de la terapia de tamsulosina en pacientes con cirugía de catarata planificada o cirugía de glaucoma y suspenderlo si se ha comenzado y al paciente se le planifica esta cirugía. Se debe instruir a los pacientes para informar al oftalmólogo del uso actual o anterior de bloqueadores alfa1 cuando se considera la cirugía ocular.

Hipotensión ortostática/síncope: puede causar hipotensión ortostática y síncope significativo, sobre todo con la primera dosis; anticipar un efecto similar si la terapia se interrumpe por unos pocos días, si la dosificación se incrementa rápidamente, o si se introduce otro fármaco antihipertensivo (particularmente vasodilatadores) o un inhibidor de PDE-5 (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, vardenafil). La hipotensión ortostática con la primera dosis puede ocurrir 4 a 8 horas después de la administración y puede estar relacionada con la dosis. Los pacientes deben ser advertidos acerca de cómo realizar tareas peligrosas, conducir o manejar maquinaria pesada al iniciar el tratamiento con tamsulosina o cuando se ajusta la dosis al alza.

Priapismo: el priapismo ha sido asociado raramente con el uso de tamsulosina.

Alergia a sulfonamidas: en raras ocasiones, los pacientes con alergia a las sulfas también han desarrollado una reacción alérgica a tamsulosina, por lo que se recomienda evitar su uso cuando la reacción anterior ha sido grave o potencialmente mortal.

Preocupaciones relacionadas con la enfermedad:

Cáncer de próstata: se recomienda descartar el cáncer de próstata para detectarlo antes de comenzar la terapia y luego monitorearlo a intervalos regulares.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos secundarios reportados han sido de poca importancia y poco frecuentes. Los más comunes incluyen mareo y alteraciones en la eyaculación. Con menos frecuencia se ha descrito hipotensión ortostática, síncope, cefalea, astenia, náusea, vómitos, diarrea, rinitis y palpitaciones.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han observado interacciones al administrar tamsulosina conjuntamente con atenolol, enalapril o nefedipina. La administración concomitante de cimetidina produce una elevación de los niveles plasmáticos de tamsulosina, y furosemida un descenso, pero siempre que los niveles se mantengan dentro del rango posológico normal no es necesario realizar cambios. Ni diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina,

diclofenaco, glibenclamida, simvastatina y warfarina modifican la fracción libre de tamsulosina en el plasma humano. Tampoco tamsulosina cambia las fracciones libres de diazepam, propranolol y triclormetiazida. No se han observado interacciones a nivel del metabolismo hepático ligado al citocromo P450 que involucra a amitriptilina, salbutamol, glibenclamida y finasteride. El diclofenaco y la warfarina, sin embargo, pueden incrementar la tasa de eliminación de tamsulosina.

Bloqueadores alfa 1: la administración simultánea de otros antagonistas del receptor alfa-1 adrenérgico puede aumentar el riesgo de producir hipotensión y podría aumentar el efecto antihipertensivo de otros bloqueadores alfa 1, por lo cual se debe evitar su combinación.

Beta bloqueadores: Podría aumentar el efecto hipotensor ortostático de los bloqueadores alfa 1. El riesgo asociado con productos oftálmicos es probablemente menor que los productos sistémicos. Considerar modificación de la terapia.

Bloqueadores de los canales de calcio (BCC): los bloqueadores alfa 1 podrían aumentar el efecto hipotensor de los BCC. Se debe monitorear la terapia.

Inhibidores fuertes de la CYP2D6: podrían incrementar la concentración plasmática de la tamsulosina. Se debe monitorear la terapia.

Inhibidores fuertes de la CYP3A4: podrían incrementar el metabolismo de tamsulosina (sustrato de esta vía). Manejo: considerar una alternativa para uno de los fármacos interactuantes. Algunas combinaciones que podrían ser específicamente contraindicadas son por ejemplo con los antifúngicos azólicos (ketoconazol, voriconazol, itraconazol, fluconazol) y también con macrólidos como la claritromicina. Considerar modificación de la terapia.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 5: podrían aumentar los efectos hipotensores de los bloqueadores alfa 1. Manejo: asegurarse que el paciente está estable con uno de los agentes previo a iniciar la terapia con el otro y siempre iniciar la combinación usando la dosis más baja posible de la droga que se está agregando. Considerar modificación de la terapia.

SOBREDOSIS

La sobredosis con tamsulosina puede llevar a hipotensión aguda. No hay antídoto específico para la tamsulosina, por lo cual en caso que se produzca hipotensión aguda después de una sobredosis debe proporcionarse soporte al sistema cardiovascular. La presión arterial y la frecuencia cardíaca pueden normalizarse al disponer al paciente en posición en decúbito. Si esta medida no resulta adecuada, se debe considerar la administración de fluidos intravenosos y, de ser necesario, utilizar vasopresores y monitorear la función renal. Debido a la alta unión de tamsulosina a proteínas plasmáticas, la hemodiálisis no es de utilidad. Se pueden tomar otras medidas tales como emesis, para detener la absorción. Cuando fueron ingeridas grandes dosis, se debe realizar lavado gástrico, administrar carbón activado y un laxante osmótico, como el sulfato de sodio.

POSOLOGÍA

PROSINA se administra por vía oral. Se debe administrar 1 cápsula de 0,4 mg, de preferencia en la mañana, 30 minutos después del desayuno o de la primera comida del día. La cápsula debe ingerirse con un poco de líquido, entera sin romperla ni masticarla, ya que esto interferiría con la correcta liberación del fármaco.

PRESENTACIÓN

PROSINA se presenta en un envase conteniendo 30 cápsulas con microgránulos de liberación prolongada.

SULPIVOL

GALACTOGOGO

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de Sulpivol contiene 50 mg de sulpiride.

PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Sulpivol es un neuroléptico atípico, antagonista selectivo de la dopamina, que a bajas dosis se comporta principalmente como galactogogo. Sulpivol pertenece a la clase de las benzamidas con afinidad específica por receptores dopaminérgicos, principalmente D2, sin efectos sobre los receptores D1 a diferencia de los antipsicóticos tradicionales, ni tampoco sobre los receptores adrenérgicos, colinérgicos, GABAérgicos, histaminérgicos y serotoninérgicos. Sulpivol a bajas dosis (50 mg, 2 veces al día) actúa como un antagonista selectivo de los receptores D2 de la dopamina, por lo que bloquea la neurotransmisión mediada por esta amina a nivel hipotalámico. Este efecto antidopaminérgico leve a moderado no produce efectos neurolépticos en la madre, sin embargo incrementa significativamente los niveles de prolactina y la producción de leche (efecto galactogogo). A mayores dosis (600-800 mg/día) el fármaco ejerce un bloqueo más potente de los receptores dopaminérgicos a nivel mesolímbico y cortical, permitiendo la aparición de un efecto antipsicótico y antimaniaco.

Farmacocinética

La biodisponibilidad oral de Sulpivol es de 25% a 35% y está sujeta a variaciones individuales.

Las concentraciones plasmáticas máximas de Sulpivol se alcanzan 2 a 6 horas después de la administración oral.

Sulpivol presenta una unión a proteínas plasmáticas superior al 40%.

Sulpivol apenas se metaboliza, por lo que entre un 70 a 90% de la dosis absorbida es eliminada en forma inalterada por la orina.

La vida media ($t_{1/2}$) de eliminación de Sulpivol es de 7 a 9 horas, la cual aumenta significativamente (20-26 horas) en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.

EFFECTOS ADVERSOS

Debido al bloqueo altamente selectivo de los receptores D2 y las bajas dosis de Sulpivol utilizadas como galactogogo, Sulpivol está prácticamente libre de los efectos extrapiramidales, de reacciones diskínéticas y distónicas propias de los neurolepticos convencionales. En los estudios que han evaluado su efecto sobre la lactancia, rara vez se ha reportado algún efecto adverso y cuando han ocurrido se han descrito sed, náuseas y sensación de cansancio o fatiga.

La concentración promedio de sulpiride en la leche materna es de aproximadamente 1 mcg/ml, 2 horas después de la ingestión, que es cuando las concentraciones séricas de sulpiride han alcanzado su nivel máximo. Si los bebés toman 1.500 ml de leche materna durante los primeros 7 días después del nacimiento, la cantidad de sulpiride en la leche materna es de sólo 1.5 mg. Aunque no hay evidencias que la droga pueda causar daño a los bebés, siempre es deseable emplear la dosis mínima efectiva.

También se ha comprobado que la administración del principio activo de Sulpivol no altera el contenido de grasa, proteína o lactosa de la leche y por tanto no altera su calidad nutricional.

Además se ha observado ausencia de efectos sedativos con Sulpivol 50 mg y tampoco se han registrado cambios hematológicos o bioquímicos.

INDICACIONES

A partir de las evidencias clínicas publicadas, se concluye que la administración de Sulpivol, en bajas dosis, a las madres en el periodo de post-parto inmediato, especialmente si son primíparas, es útil y eficaz para promover la iniciación de la lactación o para restablecer la misma cuando ésta se ha suspendido por alguna causa.

CONTRAINDICACIONES

Síndrome de excitación psicomotriz. Hipersensibilidad a sulpiride. Primer trimestre del embarazo. Pacientes con feocromocitoma (tumor adrenal que ocasiona alzas importantes de adrenalina).

PRECAUCIONES

Debe evitarse la suspensión brusca del fármaco por la posibilidad de provocar un estado hiper-dopaminérgico. Administrar con precaución en hipertensos y en aquellas pacientes con hipersensibilidad a otros benzamídicos como la metoclopramida. Dado que sulpiride es excretado principalmente en la orina, no es posible excluir su acumulación en sujetos con función renal muy deteriorada.

INTERACCIONES

La absorción de Sulpivol disminuye si se administra concomitantemente con medicamentos que aumenten el pH gástrico como los antiácidos, sucralfato, Antagonistas H2 e IBPs.

Puede existir potenciación con la administración simultánea de hipotensores y depresores del SNC (alcohol, benzodiazepinas, miorrelajantes, etc).

Sulpivol puede potenciar el efecto contraceptivo no estrogénico de la progesterona.

Se sabe que los estrógenos potencian la secreción de PRL, pero el efecto combinado de píldoras anticonceptivas orales no afecta los niveles de PRL. En los estudios clínicos, la respuesta de la PRL al sulpiride ha sido similar tanto en usuarias como en no usuarias de anticonceptivos orales.

DOSIFICACIÓN

Como galactogogo, la dosis de Sulpivol recomendada y documentada es de 50 mg, 2 veces al día, durante los primeros 7 a 14 días después del nacimiento, sin embargo en la práctica clínica habitual el médico puede ajustar la dosis según la respuesta del paciente, desde 50 mg/día hasta 50 mg 2-3 veces al día, generalmente por un periodo inicial de 15 días, lo cual que puede o no extenderse según la evaluación clínica.

PRESENTACIÓN

Sulpivol se presenta en un envase conteniendo 40 cápsulas.

VIMAX

NORMALIZADOR DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

COMPOSICIÓN

Vimax 50: Cada comprimido masticable contiene sildenafil (como citrato) 50 mg; Exc. c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

La erección del pene se produce como resultado de un mayor influjo de sangre hacia los cuerpos cavernosos. Este influjo de sangre es la consecuencia de una vasodilatación y relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos, producida por el aumento del guanosín monofosfato cíclico (GMPc) inducido a su vez por la liberación de óxido nítrico (NO), activador de la enzima guanilato ciclasa, durante la estimulación sexual. Vimax es un inhibidor potente y específico de la fosfodiesterasa 5 (FD5), enzima responsable de la degradación del GMPc en los cuerpos cavernosos a GMP inactivo. De esta manera Vimax aumenta los efectos del NO y favorece la erección y su mantenimiento en el tiempo. Vimax no actúa en ausencia de estimulación sexual.

FARMACOCINÉTICA

Vimax masticable es rápidamente absorbido a través de la mucosa bucal después de su administración oral. Los alimentos y bebidas no afectan la velocidad y cantidad de droga absorbida. La biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 40%. El volumen de distribución es de 105 l. Tanto el Sildenafil como su metabolito principal N-desmetil circulan casi completamente (96%) unidos a las proteínas plasmáticas. Vimax es eliminado principalmente por metabolismo hepático (principalmente por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 y secundariamente por la isoenzima 2C9) y es convertido en un metabolito activo al que se le considera responsable de alrededor del 20% de los efectos farmacológicos. La vida media terminal de Vimax y de su metabolito principal es de alrededor de 4 horas.

La excreción es principalmente en la heces (80% de la dosis administrada) bajo la forma de metabolitos y en menor proporción (13%) en la orina. En los pacientes de 65 años o mayores se observó una disminución del clearance de Vimax y concentraciones plasmáticas más elevadas que en los individuos más jóvenes. En individuos con insuficiencia renal leve a moderada no se ha observado alteración de la farmacocinética de

Vimax luego de la administración de una dosis oral única de 50 mg. En individuos con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/minuto) se ha informado una disminución del clearance de Vimax y la duplicación de la AUC y de la concentración plasmática máxima (C_{máx}). También se ha informado disminución del clearance de Vimax, aumento de la AUC (84%) y de la C_{máx} (47%) en individuos con cirrosis hepática.

INDICACIONES

Vimax está indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil.

CONTRAINDICACIONES

Vimax está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del comprimido. Debido a los efectos del sildenafil sobre la vía del óxido nítrico/GMPc y a que ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, Vimax está contraindicado en pacientes en tratamiento continuo o intermitente con nitratos orgánicos en cualquier forma (incluso nitroprusiato). Por lo tanto está contraindicada la administración conjunta de medicamentos que contengan nitroglicerina, mononitrato de isosorbide, dinitrato de isorbide, tetranitrato de pentaeritritol, tetranitrato de eritrítilo, nitrito de amilo, nitroprusiato. No se ha establecido el intervalo de seguridad para la administración de nitratos en caso de necesidad luego de la ingesta de Vimax. Teniendo en cuenta el perfil farmacocinético de Vimax, se recomienda especial precaución en los siguientes casos: edad mayor de 65 años, insuficiencia hepática (por ej. cirrosis), insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/minuto), tratamiento concomitante con medicamentos inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (eritromicina, ketoconazol, itraconazol).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

El médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes antes de iniciar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, pues existe un grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Vimax no debe ser empleado en pacientes en los cuales no es recomendable la actividad sexual por presentar enfermedad cardiovascular subyacente.

Vimax tiene efecto vasodilatador sistémico que produce disminución transitoria de la presión arterial. Este efecto, de escasas consecuencias en la mayoría de los pacientes en condiciones normales, puede afectar adversamente a pacientes con enfermedad cardiovascular, más aún si la vasodilatación provocada se combina con actividad sexual.

No existen datos de ensayos clínicos controlados que indiquen la seguridad o eficacia de Vimax en los siguientes grupos de pacientes, por lo que en caso de ser prescripto debe hacerse con extrema precaución:

- a) Pacientes que hayan sufrido infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares o arritmia severa en los últimos 6 meses.
- b) Pacientes con hipotensión (presión arterial <90/50 mmHg) o hipertensión arterial (presión arterial >170/100).
- c) Pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria con angina inestable.
- d) Pacientes con retinitis pigmentosa (una pequeña proporción de estos pacientes presenta alteraciones genéticas de las fosfodiesterasas de la retina).

Se ha informado un descenso adicional de la presión arterial en pacientes hipertensos tratados concomitantemente con amlodipino (5 ó 10 mg) y sildenafil 100 mg. No se han realizado estudios de interacción con otros antihipertensivos.

Como sucede con todos los medicamentos destinados al tratamiento de la disfunción eréctil, se recomienda administrarlo con precaución a pacientes con deformaciones anatómicas del pene (angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) y a aquellos que presentan condiciones que pueden predisponer al priapismo (anemia microdrepanocítica, mieloma múltiple o leucemia).

Raramente se han informado erecciones prolongadas de más de cuatro horas de duración y priapismo (erecciones dolorosas de más de seis horas de duración) con el uso de Vimax. En caso de producirse una erección con duración mayor de 4 horas debe efectuarse una consulta médica inmediata. Si esta situación no es tratada inmediatamente puede sobrevenir daño tisular del pene y pérdida permanente de la actividad eréctil.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de la asociación de Vimax con otros tratamientos de la disfunción eréctil. Por lo tanto, el uso de dichas asociaciones no está recomendado.

Uso pediátrico: Vimax no está indicado en niños.

Uso geriátrico: En los pacientes mayores de 65 años se ha descrito una disminución del clearance de Vimax. Se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis menores.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

El uso concomitante con nitratos (ver Contraindicaciones) puede resultar en una potenciación de los efectos hipotensivos pudiendo provocar cuadros graves y en ocasiones irreversibles.

El metabolismo de Vimax es mediado principalmente por el citocromo P450 (CYP) isoformas 3A4 (vía principal) y 2C9 (vía menor). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el clearance de Vimax.

La cimetidina, un inhibidor no específico del CYP causó un aumento de las concentraciones plasmáticas de Vimax. La eritromicina, un inhibidor específico del CYP3A4, produjo aumento pronunciado de la AUC de Vimax. Se sospecha que los inhibidores más potentes del CYP3A4, como el ketoconazol y el itraconazol puedan ejercer efectos todavía mayores. Algunos datos de ensayos clínicos indican una reducción del clearance de Vimax cuando se asocian estos fármacos. Se recomienda administrar Vimax con precaución y comenzar el tratamiento con las dosis menores (25 mg) en pacientes que se encuentren en tratamiento con estas drogas.

Es posible que la administración de inductores del CYP3A4, como la rifampicina, disminuyan las concentraciones plasmáticas de Vimax.

Los antiácidos (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad de Vimax.

Los datos farmacocinéticos obtenidos a partir de los estudios clínicos no mostraron efectos de los inhibidores del CYP2C9 (tolbutamida, warfarina), de los inhibidores del CYP2D6 (inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), de las tiazidas y diuréticos relacionados, de los inhibidores de la ECA y de los bloqueadores de los canales del calcio, sobre la farmacocinética de Vimax.

Los diuréticos de asa y ahorradores de potasio y los beta-bloqueadores no específicos aumentan la AUC del metabolito activo N-desmetil sildenafil; sin embargo se considera que este efecto no tendría consecuencias clínicas significativas.

Vimax es un inhibidor débil de las isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del citocromo P450 ($CI_{50} > 150 \text{ } \mu\text{M}$). Dadas las concentraciones plasmáticas máximas de Sildenafil (aproximadamente $1 \text{ } \mu\text{M}$) obtenidas después de las dosis recomendadas, es improbable que Vimax pueda alterar el clearance de los sustratos de estas isoenzimas.

Se ha informado un descenso adicional de la presión arterial en pacientes hipertensos tratados concomitantemente con amlodipino (5 ó 10 mg) y Vimax 100 mg.

No se observaron interacciones significativas con tolbutamida o warfarina, ambas sustancias son metabolizadas por el CYP2C9.

Los antiretrovirales como el saquinovir y el ritonavir modifican la farmacocinética de Vimax probablemente a través de la inhibición del sistema citocromo 3A4. El ritonavir posiblemente también actúe sobre el sistema 2C9. Si bien no se han observado cambios en la seguridad ni en la tolerabilidad de Vimax cuando se administra, junto con estos inhibidores de las proteasas, es aconsejable en estos casos emplear dosis menores del medicamento, por ejemplo 25 mg.

Vimax no potenció el aumento del tiempo de sangría causado por el ácido acetilsalicílico, ni el efecto hipotensor del alcohol.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con la administración de Vimax son generalmente transitorias y de naturaleza leve a moderada.

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con mayor frecuencia con Vimax que con placebo, en 2% o más de los pacientes, fueron: cefalea, rubor facial, dispepsia, congestión nasal, infección urinaria, visión anormal, diarrea, vértigo y rash.

Sildenafil puede inhibir la FD6, una enzima localizada en la retina, aunque con una potencia 10 veces menor que sobre la FD5; esta baja selectividad por la FD6 explica la baja incidencia de trastornos relacionados con la visión de colores, informados cuando se emplean las dosis más altas o cuando se alcanzan concentraciones plasmáticas elevadas. La visión anormal es generalmente leve y transitoria, consiste predominantemente en tinción de color (azul/verde), pero también en sensibilidad aumentada a la luz o visión borrosa.

Otras reacciones adversas ocurrieron con una incidencia >2%, pero fueron igualmente comunes con el placebo: infección del tracto respiratorio, dolor lumbar, síndrome gripal y artralgia. La dispepsia y la visión anormal fueron más comunes con 100 mg que con dosis menores. Con dosis superiores al rango de dosis recomendado, los eventos adversos fueron de naturaleza similar pero comunicados con mayor frecuencia.

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en menos del 2% de los pacientes en los estudios clínicos controlados, siendo incierta la relación causal con Vimax:

Del organismo como un todo: edema facial, reacción de fotosensibilidad, shock, astenia, dolor, escalofríos, caída accidental, dolor abdominal, reacción alérgica, dolor torácico, lesión accidental.

Cardiovasculares: angina de pecho, bloqueo AV, migraña, síncope, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, hipotensión postural, isquemia miocárdica, trombosis cerebral, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, electrocardiograma anormal, cardiomiopatía.

Digestivas: vómitos, glositis, colitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, esofagitis, estomatitis, sequedad bucal, anormalidad de las pruebas de función hepática, hemorragia rectal, gingivitis.

Hemáticas y Linfáticas: anemia y leucopenia.

Metabólicas y Nutricionales: sed, edema, gota, diabetes inestable, hiperglucemia, edema periférico, hiperuricemia, reacción hipoglucémica, hipernatremia.

Musculoesqueléticas: artritis, artrosis, mialgia, rotura tendinosa, tenosinovitis, dolor.

Nerviosas: ataxia, hipertonia, neuralgia, neuropatía, parestesia, temblor, vértigo, depresión, insomnio, somnolencia, sueños anormales, reflejos disminuidos, hipoestesia.

Respiratorias: asma, disnea, laringitis, faringitis, sinusitis, bronquitis, aumento de la expectoración, tos aumentada.

De la piel y anexos: urticaria, herpes simplex, prurito, sudoración, úlcera de piel, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa.

De los sentidos especiales: midriasis, conjuntivitis, fotofobia, tinnitus, dolor ocular, sordera, otalgia, hemorragia ocular, cataratas, sequedad ocular.

Urogenitales: cistitis, nocturia, frecuencia urinaria, agrandamiento mamario, incontinencia urinaria, eyaculación anormal, edema genital, anorgasmia.

En la fase de comercialización internacional del Sildenafil se han informado reacciones adversas cardiovasculares serias asociadas temporalmente con su administración, incluyendo: infarto de miocardio, muerte súbita de origen cardíaco, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, isquemia transitoria e hipertensión. La mayoría de los pacientes, pero no todos, presentaban factores de riesgo cardiovascular. Muchas de estas reacciones ocurrieron durante o poco después de la actividad sexual y una pocas luego de tomar Sildenafil y sin desarrollar actividad sexual.

Otras ocurrieron horas o días después de tomar Sildenafil y de la actividad sexual.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los estudios en voluntarios sanos con dosis únicas de hasta 800 mg, las reacciones adversas fueron similares a las observadas con dosis menores pero con una incidencia mayor. Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: lavado gástrico, administración de carbón activado. Control clínico y tratamiento de soporte.

La hemodiálisis carecería de valor porque el sildenafil y su metabolito activo se encuentran fuertemente unidos a las proteínas plasmáticas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vimax debe administrarse exclusivamente cuando sea necesario, masticando 1 ó 2 comprimidos de 50 mg. Teniendo en cuenta la eficacia y tolerancia de Vimax, la dosis diaria máxima puede ser aumentada hasta 100 mg.

Vimax se puede administrar en junto con alimentos y cantidades moderadas de alcohol, ya que ellos no afectan su rapidez de acción y eficacia clínica.

En los siguientes casos se recomienda una dosis inicial de 25 mg: edad mayor de 65 años, insuficiencia hepática, insuficiencia renal severa, tratamiento concomitante con medicamentos inhibidores potentes del citocromo P450 3 A4 (eritromicina, ketoconazol, itraconazol).

PRESENTACIONES

Vimax 50: Envases conteniendo 2 y 6 comprimidos masticables.

