

**Ficha Técnica para el Profesional de Salud**

**APROXEN**  
**NAPROXENO sódico 550 mg**  
**Tableta**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

APROXEN (Naproxeno sódico 550 mg Tableta)

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada tableta contiene:

Naproxeno sódico.....550 mg  
Excipientes c.s.p. .... 1 tableta

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 5.1.

**3. INFORMACIÓN CLÍNICA**

**3.1 Indicaciones terapéuticas**

- Tratamiento del dolor leve o moderado.
- Tratamiento sintomático de la artritis reumatoide, artrosis, episodios agudos de gota y espondilitis anquilosante.
- Alivio de la sintomatología en la dismenorrea primaria.
- Tratamiento sintomático de las crisis agudas de migraña.
- Menorragia primaria y secundaria asociada a un dispositivo intrauterino.

**3.2 Dosis y Vía de administración**

**Dosis**

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 3.4).

**Adultos:**

Como pauta general, la dosis diaria oscilará entre 550 mg y 1.100 mg, recomendándose como dosis de partida la de 550 mg, seguida de 275 mg cada 6-8 horas, según sea la intensidad del proceso. Cuando se administre durante períodos prolongados de tiempo, la dosis se ajustará según la respuesta clínica del paciente.

En artritis reumatoide, artrosis y espondilitis anquilosante: se recomienda una dosis de 550 mg tomada dos veces al día por la mañana y por la noche o una única dosis diaria de 550 – 1100 mg tomada por la mañana o por la noche.

En episodios agudos de gota: se recomienda una dosis inicial de 825 mg, seguida de 275 mg cada 8 horas hasta que el ataque haya remitido.

En dismenorrea: se recomienda una dosis inicial de 550 mg, seguida de 275 mg cada 6 a 8 horas.

En la crisis de migraña: se recomienda una dosis de 825 mg al primer síntoma, seguida de 275 mg al cabo de media hora.

En la menorragia: la dosis recomendada es la de 825-1.375 mg/día, repartida en dos tomas, durante el primer día de menstruación. A continuación seguir con 550-1.100 mg/día, durante los cuatro días siguientes como máximo.

**Poblaciones especiales:**

**Pacientes de edad avanzada:**

La dosis debe reducirse en pacientes de edad avanzada (ver sección 3.4), administrando la dosis mínima eficaz que cada paciente precise.

**Pacientes con Insuficiencia renal/ hepática:**

En pacientes con insuficiencia hepática o renal leve o moderada, la dosis debe reducirse (ver sección 3.4), administrando la dosis mínima eficaz que cada paciente precise.

Este medicamento no se recomienda en pacientes con un aclaramiento basal de creatinina inferior a 30 ml/min, puesto que se ha observado una acumulación de metabolitos de naproxeno en pacientes con insuficiencia renal grave o pacientes en diálisis (ver sección 3.4)

**Población pediátrica:**

No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 16 años.

**Forma de administración**

Este medicamento se administra por vía oral.

Tomar el medicamento durante o después de las comidas. Tomar siempre la dosis menor que sea efectiva.

### 3.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al naproxeno o al naproxeno sódico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1.
- Pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves al ácido acetilsalicílico o a otros antiinflamatorios no esteroideos los cuales le hayan producido reacciones alérgicas graves como asma, rinitis o pólipos nasales.
- Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados)
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).
- Como cualquier otro AINE, Naproxeno sódico 550 mg Tableta está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Tercer trimestre de embarazo.
- No debe administrarse a pacientes con colitis ulcerosa.
- No debe administrarse si padece insuficiencia hepática o renal de carácter grave.
- No debe administrarse si está tomando otros antiinflamatorios no esteroideos

### 3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

**Población pediátrica:**

Naproxeno sódico 550 mg Tableta no está recomendado en niños menores de 16 años.

No hay datos sobre la seguridad y eficacia de naproxeno sódico en niños menores de 2 años

**Riesgos gastrointestinales**

Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: Durante el tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), entre los que se encuentra el naproxeno se han notificado

hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 3.3), y en los ancianos. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal ( ver a continuación y sección 3.5).

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los ancianos, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los de sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos y los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico (ver sección 3.5). Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con Naproxeno sódico 550 mg Tableta, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o enfermedad de Crohn pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección 3.8, reacciones adversas).

#### Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). Los datos sugieren que el uso de naproxeno a dosis de 1.000 mg diarios puede asociarse con un menor riesgo que los medicamentos inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa 2 (Coxib) y que otros AINE tradicionales, aunque, no se puede excluir cierto grado de riesgo

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con Naproxeno sódico 550 mg Tableta si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

#### Riesgo de reacciones cutáneas graves

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrosis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de 1 caso cada 10.000 pacientes, en asociación con la utilización de AINE (ver sección 3.8).

Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Naproxeno sódico 550 mg Tableta ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

#### Precauciones en ancianos

Los pacientes de edad avanzada presentan reacciones adversas a los AINEs con una mayor frecuencia, concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales que pueden ser mortales. El aclaramiento disminuye con la vejez. Por ello en este grupo de pacientes conviene reducir la dosis hasta el límite inferior del intervalo posológico recomendado (ver sección 3.2).

#### Reacciones anafilácticas

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad en individuos susceptibles. Pueden producirse reacciones anafilácticas (anafilactoides) en pacientes con o sin antecedentes de hipersensibilidad o exposición al ácido acetilsalicílico, otros AINEs o productos con naproxeno en su composición. También pueden presentarse en pacientes con antecedentes de angioedema, reactividad broncoespástica (p.ej.: asma), rinitis y pólipos nasales.

Estas reacciones pueden tener un desenlace mortal.

Se puede desencadenar broncoespasmo en pacientes que tienen antecedentes o que sufren asma, una enfermedad alérgica o hipersensibilidad a la aspirina.

#### Efectos renales

Se han descrito casos de función renal alterada, insuficiencia renal, nefritis intersticial aguda, hematuria, proteinuria, necrosis papilar y ocasionalmente síndrome nefrótico en asociación con el uso de Naproxeno sódico 550 mg Tableta (ver sección 3.8).

Como otros AINEs, Naproxeno sódico 550 mg Tableta debe utilizarse con precaución en los pacientes con disfunción renal o antecedentes de renopatía, ya que el naproxeno inhibe la síntesis de las prostaglandinas. De igual modo, debe procederse con cautela en presencia de trastornos causantes de disminución de la volemia y/o del flujo sanguíneo renal en los que las prostaglandinas renales contribuyan al mantenimiento de la perfusión renal. En tales pacientes, la administración de Naproxeno sódico 550 mg Tableta u otros AINEs pueden causar una reducción dosis-dependiente de la síntesis renal de las prostaglandinas y desencadenar así una descompensación o una insuficiencia renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir esta reacción son los que presentan insuficiencia renal, hipovolemia, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática o depleción salina, así como los tratados con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina y los ancianos. Por lo general, el estado basal se restablece tras la retirada de Naproxeno sódico 550 mg Tableta. En tales pacientes Naproxeno sódico 550 mg Tableta ha de utilizarse con mucha precaución, conviene vigilar la concentración de creatinina sérica y/o el aclaramiento de creatinina y que los pacientes estén adecuadamente hidratados. Debe evaluarse la posibilidad de una reducción de la dosis diaria para evitar que puedan acumularse demasiados metabolitos del naproxeno sódico.

Naproxeno sódico 550 mg Tableta no está recomendado en pacientes con un aclaramiento basal de creatinina inferior a 30 ml/min, puesto que se ha observado en ellos una acumulación de metabolitos del naproxeno sódico.

Debido a que el naproxeno sódico y sus metabolitos se excretan en su mayor parte (95%) por la orina, mediante filtración glomerular, se recomienda utilizar Naproxeno sódico 550 mg Tableta con gran precaución en pacientes con una función renal significativamente disminuida, aconsejándose en tal caso un control de la creatinina sérica y/o del aclaramiento de la creatinina.

La hemodiálisis no disminuye la concentración de naproxeno en plasma, por su alto grado de unión a proteínas plasmáticas.

En algunos pacientes, especialmente aquellos con un descenso del flujo sanguíneo renal (reducción del volumen extracelular, cirrosis hepática, dieta asódica, insuficiencia cardiaca congestiva y nefropatías preexistentes), deberá evaluarse la función renal antes y durante la terapia con Naproxeno sódico 550 mg Tableta. En esta categoría deberían incluirse los pacientes ancianos y aquellos tratados con diuréticos en los que puede presumirse una insuficiencia renal. En tales casos, se recomienda disminuir la dosis diaria de Naproxeno sódico 550 mg Tableta para evitar una excesiva acumulación de metabolitos de naproxeno sódico.

#### Efectos hepáticos

Al igual que con otros AINEs, pueden aumentar los valores de algunas pruebas de la función hepática. Las anomalías hepáticas pueden deberse más a hipersensibilidad que a un efecto tóxico directo. Con el naproxeno sódico, como con otros AINEs, se han descrito reacciones hepáticas graves, incluidas ictericia y hepatitis (algunos casos de hepatitis han sido mortales). También se ha observado reactividad cruzada (ver sección 3.8).

Asimismo, deberá tenerse en cuenta que los antiinflamatorios no esteroideos pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática.

En pacientes con enfermedad hepática debida a alcoholismo crónico, y probablemente otras formas de cirrosis hepática, se recomienda administrar la dosis mínima eficaz, puesto que en estos casos se ha observado una disminución de la concentración total de naproxeno sódico en plasma ligada a un aumento de su fracción libre, sin que se conozca la implicación que ello pueda tener.

#### Efectos hematológicos

Naproxeno sódico 550 mg Tableta reduce la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de hemorragia. Este efecto ha de tenerse presente cuando se determinen los tiempos de hemorragia. El tratamiento con Naproxeno sódico 550 mg Tableta exige una estrecha vigilancia de los pacientes con trastornos de la coagulación o en tratamiento con fármacos que alteren la hemostasia. Los pacientes con riesgo elevado de hemorragia o sometidos a una terapia anticoagulante total (p. ej.: derivados dicumarólicos) pueden correr un mayor peligro de hemorragia si se les administra concomitantemente Naproxeno sódico 550 mg Tableta.

#### Efectos antipiréticos

Dada la acción antipirética y antiinflamatoria de Naproxeno sódico 550 mg Tableta, la fiebre y la inflamación pueden perder parcialmente su utilidad diagnóstica.

#### Efectos oculares

Los estudios realizados no han revelado cambios oftalmológicos atribuibles a la administración de Naproxeno sódico 550 mg Tableta. En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con AINEs, Naproxeno sódico 550 mg Tableta inclusive, graves trastornos oftalmológicos, como papilitis, neuritis retrobulbar y edema de la papila, aunque no se ha podido establecer una relación causal. Por lo tanto, en caso de trastornos de la visión durante la terapia con Naproxeno sódico 550 mg Tableta, debe efectuarse un examen oftalmológico.

#### Combinación con otros AINEs

No se recomienda el uso combinado de Naproxeno sódico 550 mg Tableta y otros AINEs, debido a los riesgos acumulados de producir graves reacciones adversas asociadas a los AINEs.

Se debe evitar la administración concomitante de Naproxeno sódico 550 mg Tableta con otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (Coxib). Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 3.2).

Naproxeno sódico 550 mg contiene 50 mg de sodio (equivalentes a 2,174 mmoles de sodio). Este hecho se deberá tener en cuenta en aquellos pacientes en los que la ingesta de sodio se halla restringida.

### 3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anticoagulantes: Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico (ver sección 3.4), tales como la warfarina.

Los antiagregantes plaquetarios aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 3.4).

Los corticoides pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal (ver sección 3.4).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 3.4).

La administración concomitante de antiácidos o colestiramina puede retardar la absorción de naproxeno, pero no afecta al grado de absorción. La ingestión concomitante de alimentos puede retardar la absorción de naproxeno, pero no afecta al grado de absorción.

Naproxeno se une mayoritariamente a la albúmina sérica; por ello, el naproxeno tiene un potencial para interactuar con otros fármacos que se unan a la albúmina, tales como los anticoagulantes cumarínicos, las sulfonilureas, las hidantoínas, otros AINEs y la aspirina. Se vigilará a los pacientes tratados simultáneamente con Naproxeno sódico 550 mg Tableta y una hidantoína, una sulfonamida o una sulfonilurea, por si fuera necesario ajustar la dosis.

Naproxeno disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de hemorragia. Se debe tener en cuenta este efecto, cuando se determine el tiempo de hemorragia.

La administración junto a probenecid puede resultar en una inhibición de la eliminación de naproxeno sódico, con el consiguiente aumento de sus niveles plasmáticos.

La administración concomitante de Naproxeno sódico 550 mg Tableta y metotrexato debe efectuarse asimismo con precaución, ya que se ha observado que el naproxeno y otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas disminuyen el aclaramiento del metotrexato, lo cual podría potenciar su toxicidad.

Como otros AINEs, Naproxeno sódico 550 mg Tableta puede inhibir el efecto natriurético de la furosemida.

Se ha observado inhibición del aclaramiento renal del litio, lo que condujo a un aumento de concentración plasmática.

Naproxeno puede disminuir el efecto antihipertensor de los beta-bloqueantes, de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA).

Al igual que otros AINEs, el naproxeno sódico puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal asociada al uso con inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina, especialmente en pacientes con antecedentes función renal deficiente (ver sección 3)

Si se reduce o retira la administración de esteroides durante el tratamiento con Naproxeno sódico 550 mg Tableta, la disminución de la dosis de esteroides debe ser lenta y los pacientes han de ser

vigilados estrechamente para detectar cualquier indicio de efectos secundarios, incluida una insuficiencia renal o una exacerbación de los síntomas de artritis.

Se recomienda suspender temporalmente el tratamiento con Naproxeno sódico 550 mg Tableta durante las 48 horas previas a la realización de pruebas de la función suprarrenal, ya que el naproxeno sódico puede interferir en algunas pruebas de detección de esteroides 17-cetógenos creando artefactos. De igual manera, este medicamento puede interferir en algunas pruebas de detección en orina del ácido 5-hidroxiindolacético (5-AHIA).

### 3.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

#### Embarazo

##### 1) Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastroquiasis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, Naproxeno sódico 550 mg Tableta no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza Naproxeno sódico 550 mg Tableta una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

##### 2) Tercer trimestre de la gestación

Durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandina pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.
- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, Naproxeno sódico 550 mg Tableta está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 3.3).

#### Fertilidad

El uso de Naproxeno sódico 550 mg Tableta puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

#### Parto

No se recomienda el uso de este medicamento en el parto, ya que por su efecto inhibitorio de la síntesis de las prostaglandinas puede afectar negativamente a la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, aumentando así el riesgo de hemorragia uterina.

#### Lactancia

Se ha detectado el anión naproxeno en la leche de las madres lactantes, en una concentración de aproximadamente el 1% de la plasmática. Considerando los posibles efectos secundarios de los

inhibidores de las prostaglandinas en los recién nacidos, no se recomienda su administración a madres lactantes.

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

Algunos pacientes experimentan somnolencia, mareo, vértigo, insomnio o depresión durante el tratamiento con este medicamento. Los pacientes que sufran estos efectos u otros efectos similares deberán ser precavidos a la hora de desempeñar actividades que requieran gran atención.

Debe utilizarse con precaución en pacientes cuya actividad requiera atención y que hayan observado vértigo o alteraciones visuales durante el tratamiento con este fármaco.

### 3.8 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas con los AINEs y con el naproxeno:

#### Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Puede producirse inflamación, sangrado (en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos), úlceras pépticas, perforación y obstrucción de la parte superior o inferior del tracto gastrointestinal (ver sección 3.4). Se han notificado casos de esofagitis, gastritis, pancreatitis, estomatitis, exacerbación de la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (ver sección 3.4). También se han dado casos de acidez estomacal, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas, flatulencia, estreñimiento, hematemesis y melena.

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras (<1/10.000): agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raras (<1/10.000): reacciones anafilactoides.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras (<1/10.000): hiperpotasemia.

#### Trastornos psiquiátricos:

Muy raras (<1/10.000): depresión, alteraciones del sueño, insomnio.

#### Trastornos del sistema nervioso:

Muy raras (<1/10.000): mareo, somnolencia, cefalea, sensación de mareo, neuritis óptica retrobulbar, convulsiones, disfunción cognoscitiva, dificultades para la concentración.

#### Trastornos oculares:

Muy raras (<1/10.000): trastornos de la visión, opacidad corneal, papilitis, edema de la papila.

#### Trastornos del oído y del laberinto:

Muy raras (<1/10.000): hipoacusia, alteraciones de la audición, tinnitus, vértigo.

#### Trastornos cardiacos:

Muy raras (<1/10.000): palpitaciones, se ha notificado la asociación de la insuficiencia cardiaca con el tratamiento con AINEs, insuficiencia cardiaca congestiva.

#### Trastornos vasculares:

Muy raras (<1/10.000): se ha notificado edema e hipertensión arterial en asociación con el tratamiento con AINEs, vasculitis.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINEs (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). Aunque los datos sugieren que el uso de naproxeno (1000 mg/día) puede asociarse con un riesgo menor, el riesgo no se puede excluir.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras (<1/10.000): asma, neumonitis eosinofílica, disnea, edema pulmonar.

Infecciones e infestaciones:

Muy raras (<1/10.000): meningitis aséptica.

Trastornos hepatobiliares:

Rara (1/10.000, <1/1.000): lesión hepática.

Muy raras (<1/10.000): hepatitis (algunos casos de hepatitis han sido mortales), ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras (<1/10.000): equimosis, prurito, púrpura, erupciones cutáneas, sudoración, alopecia, necrólisis epidérmica, eritema multiforme, reacciones ampollosas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica, eritema nudoso, exantema fijo medicamentoso, liquen plano, reacción pustulosa, lupus eritematoso sistémico, urticaria, reacciones de fotosensibilidad incluyendo casos raros en que la piel toma un aspecto de porfiria cutánea tarda (pseudoporfiria) o de epidermolísis vesicular y edema angioneurótico.

Si se produce fragilidad cutánea, formación de vesículas u otros síntomas indicativos de pseudoporfiria, debe suspenderse el tratamiento y vigilar al paciente.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos:

Muy raras (<1/10.000): mialgia, astenia muscular.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras (<1/10.000): hematuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, renopatía, insuficiencia renal, necrosis papilar renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Muy raras (<1/10.000): infertilidad femenina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy raras (<1/10.000): edema, sed, pirexia (escalofríos y fiebre), malestar general.

Exploraciones complementarias:

Muy raras (<1/10.000): valores anómalos de pruebas funcionales hepáticas, creatinina sérica elevada

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### 3.9 Sobredosis y tratamiento

#### Síntomas y signos

La sintomatología por sobredosis de naproxeno incluye: mareo, somnolencia, dolor epigástrico, molestias abdominales, indigestión, náuseas, trastornos pasajeros de la función hepática, hipoprotrombinemia, disfunción renal, acidosis metabólica, apnea, desorientación o vómitos. Debido a que Naproxeno sódico 550 mg Tableta se absorbe rápidamente, se debe tener en cuenta que se pueden alcanzar niveles elevados de naproxeno en sangre en poco tiempo. Algunos pacientes han experimentado convulsiones, pero se desconoce la relación que ello pueda tener con el medicamento.

Pueden producirse hemorragias gastrointestinales. Puede darse hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma después de la ingestión de AINE, pero es raro.

Se han notificado reacciones anafilácticas con la ingestión terapéutica de los AINEs, y puede ocurrir tras una sobredosis.

#### Tratamiento

Se debe tratar la sintomatología de los pacientes y establecer medidas de soporte tras la sobredosis con AINEs. No hay antídotos específicos. La prevención para evitar una mayor absorción (p. ej. carbón activo) puede indicarse en pacientes atendidos dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión con síntomas o tras una importante sobredosis. Forzar la diuresis, la alcalinización de la orina, hemodiálisis, o hemoperfusión pueden no ser útiles debido a la alta unión a proteínas.

## 4) PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 4.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiinflamatorios y Antirreumáticos no esteroideos, derivados del ácido propiónico.

Código ATC: M01A E02

Naproxeno sódico 550 mg Tableta es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), de acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética. El naproxeno sódico es un derivado del ácido propiónico relacionado químicamente con el grupo de los ácidos arilacéticos. El naproxeno sódico es un sólido cristalino de color blanco a blanco-amarillento fácilmente soluble en agua a pH neutro.

Se ha comprobado su efecto antiinflamatorio incluso en animales suprarrenalectomizados, lo cual indica que su acción no está mediada a través del eje hipofisario-suprarrenal.

Al igual que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, naproxeno inhibe la prostaglandina sintetasa si bien el mecanismo exacto de la acción anti-inflamatoria se desconoce para este tipo de productos.

### 4.2 Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Naproxeno sódico 550 mg Tableta se solubiliza fácilmente en agua. Presenta una absorción prácticamente completa. La absorción se realiza en el tracto gastrointestinal, alcanzándose los niveles plasmáticos máximos al cabo de 1 y 2 horas. La ingestión concomitante de alimentos puede retardar la absorción de naproxeno, pero no afecta al grado de absorción.

#### Distribución

El naproxeno tiene un volumen de distribución de 0,16 l/Kg y a niveles terapéuticos se une a la albúmina sérica en más de un 99%. En dosis superiores a 500 mg/día, se pierde la proporcionalidad

como consecuencia de un aumento del aclaramiento causado por la saturación de la unión proteica a dosis altas.

Sin embargo la concentración de naproxeno no ligado sigue aumentando proporcionalmente a la dosis.

El estado de equilibrio se alcanza tras 3-4 días.

El naproxeno penetra en el líquido sinovial, atraviesa la placenta y es detectable en la leche de las madres lactantes en una concentración aproximadamente el 1 % de la plasmática.

#### Metabolismo o Biotransformación

El naproxeno se metaboliza ampliamente en el hígado a 6-O-desmetilnaproxeno.

#### Eliminación

Aproximadamente un 95% de la dosis de naproxeno sódico se excreta en la orina inalterado (<1%), como 6-O- demetilnaproxeno (<1%) o sus conjugados (66-92%). La velocidad de excreción de los metabolitos y conjugados coincide casi por completo con la velocidad de desaparición del fármaco del plasma. Con las heces se excreta tan sólo un 3% o menos.

El aclaramiento del naproxeno es de aproximadamente 0,13 ml/min/Kg. Su semivida de eliminación, de unas 14 horas es independiente de la forma química o de la formulación.

#### Farmacocinética en situaciones especiales

##### Insuficiencia renal

Dado que tanto el naproxeno como sus metabolitos se eliminan por vía renal en su mayor parte, puede producirse acumulación en caso de insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia renal grave está disminuida la eliminación del naproxeno. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min) hay un mayor aclaramiento de naproxeno del estimado solamente a partir del grado de disfunción renal.

##### Niños

El perfil farmacocinético del naproxeno en los niños de 5-16 años de edad es similar al registrado en los adultos, aun cuando el aclaramiento suele ser mayor en aquéllos. En niños de edad inferior a 5 años no se han efectuado ensayos sobre la farmacocinética del naproxeno.

### 4.3 Datos Preclínicos sobre Seguridad

Los datos no clínicos obtenidos en base a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un aumento de la pérdida pre y post-implantación y la letalidad embrio-fetal. Además, el aumento de la incidencia de malformaciones diversas, incluidas las cardiovasculares, han sido reportados en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período de organogénesis.

## 5) DATOS FARMACÉUTICOS

### 5.1 Lista de excipientes

#### **Excipientes:**

Almidón pregelatinizado, Celulosa microcristalina, Dextrina.

## **5.2 Incompatibilidades**

No procede

## **5.3 Tiempo de vida útil**

3 años. No utilice APROXEN (Naproxeno sódico 550 mg Tableta) después de la fecha de expiración que aparece en los envases.

## **5.4 Precauciones especiales de conservación**

Almacenar a una temperatura no mayor a 30 °C. Protegido de la luz

## **5.5 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna en especial

Fecha de revisión

**OCTUBRE 2017**

## FICHA TECNICA

### BELEZZA 21

(Levonorgestrel + Etinilestradiol)

150 µg + 30 µg

Tableta Recubierta

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

**BELEZZA 21** 150 µg + 30 µg Tableta Recubierta

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene:

Levonorgestrel..... 0.15mg

Etinilestradiol..... 0.03mg

Excipientes c.s.p.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 5.1.

#### 3. DATOS CLÍNICOS

##### 3.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

La decisión de prescribir **BELEZZA 21** debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer en particular, concretamente los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con **BELEZZA 21** con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 3.3 y 3.4).

##### 3.2 Dosis y Vía de administración

###### Dosis

¿Cómo se toma **BELEZZA 21**?

Las tabletas se deben tomar por vía oral siguiendo el orden establecido en el envase blíster, todos los días aproximadamente a la misma hora, si es necesario con algo de líquido.

Se debe tomar una tableta al día durante 21 días consecutivos. Cada blíster posterior se empieza tras un intervalo de 7 días sin tomar la tableta durante el cual se produce habitualmente un sangrado de retirada. Este sangrado se iniciará habitualmente en el 2º o en el 3er día tras la toma de la última tableta y puede no haber cesado antes de empezar el nuevo blíster.

###### Cómo empezar a tomar **BELEZZA 21**?

Cuando no se han tomado anticonceptivos hormonales previamente en el último mes.

La toma de la tableta se debe iniciar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día que la mujer tenga sangrado menstrual).

Cuando se cambia desde otro anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico).

Tomar la primera tableta al día después de la última tableta activa del anticonceptivo anterior o, como máximo, el día posterior al periodo habitual sin tableta.

En caso de anillo vaginal o parche transdérmico, tomar el primer comprimido el día de la retirada o como máximo el día programado para la aplicación del nuevo dispositivo o anillo.

Cuando se cambia desde un método que sólo emplea progestágenos (anticonceptivo oral que contiene únicamente progestágenos o píldora, inyección, implante) o un sistema intrauterino de liberación de progestágenos (SIP).

El cambio de una píldora de progestágenos solo, se puede realizar en cualquier momento del ciclo y **BELEZZA 21** tableta recubierta se debe iniciar el día después de la parada.

El cambio de un implante o un SIU debe realizarse el día de la retirada y si se trata de un anticonceptivo inyectable, cuando corresponda la nueva inyección). En todos estos casos, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional durante los 7 primeros días de tratamiento.

Después de un aborto en el 1er trimestre.

La mujer puede comenzar a tomar los comprimidos inmediatamente. En este caso, no es necesario que tome otras precauciones anticonceptivas.

Después de un parto o de un aborto en el 2º trimestre.

A la mujer se le debe aconsejar que inicie el tratamiento entre el día 21 y el día 28 después del parto si no da lactancia materna o del aborto en el 2º trimestre, porque existe un riesgo aumentado de trastornos tromboembólicos durante el posparto. Si inicia el tratamiento después, se le debe recomendar que utilice además un método de barrera durante los 7 primeros días que tome las primeras tabletas. Sin embargo, si ya ha mantenido relaciones sexuales, debe excluir el embarazo antes de iniciar la toma de la tableta, o debe esperar al primer sangrado menstrual.

En el caso de mujeres lactantes. Ver sección 3.6.

**Tableta olvidada**

Si la mujer ha olvidado tomar una tableta y han transcurrido menos de 12 horas, la protección anticonceptiva no se reduce. Debe tomar la tableta tan pronto como se acuerde y el resto de las tabletas debe tomar a la hora de siempre.

Si el retraso excede las 12 horas, la protección anticonceptiva puede verse reducida. En el manejo de las tabletas olvidadas se deben seguir las dos reglas básicas siguientes:

1. La toma de la tableta nunca se debe posponer más de 7 días.
2. Son necesarios siete días de toma ininterrumpida de la tableta para mantener una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico. Por lo tanto, en la práctica diaria se pueden dar los siguientes consejos:

**Semana 1:**

La mujer debe tomar la última tableta que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar 2 tabletas al mismo tiempo. En lo sucesivo, seguirá tomando las tabletas a la hora habitual. Durante los siguientes 7 días debe utilizar además un método de barrera, p. ej., preservativo. Si en los 7 días previos ha mantenido relaciones sexuales, la posibilidad de un embarazo se debe tener en cuenta. Cuantas más tabletas haya olvidado y cuanto más cerca estén del periodo habitual sin tableta, mayor será el riesgo de embarazo.

**Semana 2:**

La mujer debe tomar la última tableta que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar 2 tabletas al mismo tiempo. En lo sucesivo, seguirá tomando las Tabletadas a la hora habitual. Siempre que las tabletas se hayan tomado correctamente durante los 7 días anteriores a la primera tableta olvidada, no es necesario tomar más precauciones anticonceptivas.

Sin embargo, si éste no es el caso, o si se ha olvidado más de 1 tableta, se le debe recomendar además que utilice un método de barrera (como el preservativo) durante 7 días.

#### Semana 3:

El riesgo de fracaso anticonceptivo es inminente porque a continuación viene el periodo sin tableta.

Sin embargo, la reducción de la capacidad anticonceptiva puede evitarse ajustando la toma de tableta. Por lo tanto, no es necesario tomar más medidas anticonceptivas si se sigue una de las dos alternativas que proponemos a continuación, siempre que las tabletas se hayan tomado correctamente durante los 7 días previos a la primera tableta olvidada. Si éste no es el caso, a la mujer se le debe aconsejar que siga la primera de las dos alternativas. Además, deberá utilizar un método de barrera (como el preservativo) durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar la última tableta que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar 2 tabletas al mismo tiempo. En lo sucesivo, seguirá tomando las tabletas a la hora habitual. Empezará a tomar el siguiente blíster inmediatamente después de la última tableta del blíster actual, es decir, no habrá intervalo sin tableta entre los blísters. No es probable que la mujer tenga un sangrado de retirada antes del final del segundo envase, pero puede presentar spotting (manchado) o sangrado por disrupción los días que esté tomando las tabletas.

2. A la mujer también se le puede aconsejar que deje de tomar las tabletas del blíster actual. En este caso, debe esperar un periodo de 7 días sin tomar tabletas, incluyendo los días en que olvidó tomar las tabletas, y en lo sucesivo continuar con el siguiente blíster. Si la mujer ha olvidado las tabletas y no aparece el sangrado de retirada en el primer periodo normal sin tableta, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

#### Recomendaciones en caso de trastornos gastrointestinales

Si aparecen síntomas gastrointestinales severos (por ejemplo vómitos o diarrea), puede que la absorción de los principios activos no sea completa y que se deban tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si aparecen vómitos o diarrea grave en las 3 – 4 horas siguientes a la toma de la tableta, se debe tomar una nueva tableta lo antes posible. La nueva tableta se debe tomar, si es posible, dentro de las 12 horas de la toma habitual.

Si transcurrieran más de 12 horas, se seguirían los mismos consejos que para el caso en que se olvida la toma de la tableta (ver sección 3.2).

Si la mujer no desea cambiar su pauta habitual de toma de comprimidos, debe tomar las tabletas extra que necesite de otro blíster.

#### Como retrasar o cambiar un sangrado menstrual

Para retrasar un sangrado menstrual, la mujer debe continuar tomando el siguiente blíster de **BELEZZA 21** sin periodo libre de la tableta después de tomar la última tableta del blíster actual.

La prolongación puede mantenerse todo lo que se desee hasta el final del segundo blíster. Durante la prolongación, la mujer puede presentar sangrado por disrupción o spotting. La toma normal de **BELEZZA 21** se reanuda después del habitual periodo de 7 días sin tabletas.

Para cambiar el sangrado menstrual a otro día de la semana distinto del que la mujer está acostumbrada con la toma actual de la tableta, se le puede aconsejar que acorte el siguiente periodo sin tabletas el número deseado de días. Cuanto más corto sea el descanso, mayor será el riesgo de que no presente sangrado de retirada, y de que tenga sangrado por disrupción o spotting mientras tome las tabletas del segundo blíster (algo que también ocurre cuando se retrasa el sangrado menstrual). Es importante destacar que el intervalo sin tableta no debe alargarse.

Forma de administración  
Vía oral

### 3.3 Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben utilizar si se dan las situaciones que se mencionan a continuación. Si alguna de ellas apareciese por primera vez mientras se están tomando AOC, su utilización se debe suspender inmediatamente:

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
  - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
  - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, tal como resistencia a la PCA (incluyendo el Factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
  - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 3.4).
  - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 3.4).
    - Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
  - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
  - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
  - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
  - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
  - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 3.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
    - diabetes mellitus con síntomas vasculares
    - hipertensión grave
    - dislipoproteinemia intensa
    - Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado.
    - Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
    - Tumores malignos dependientes de hormonas sexuales que se sepa o se sospeche (p. ej. Tumores de los órganos genitales o de mama.
    - Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Hipersensibilidad a los principios activos levonorgestrel, etinilestradiol, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1.

### 3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias:

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presentes, se debe comentar con la mujer la idoneidad de **Levonorgestrel y Etinilestradiol**.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de **Levonorgestrel y Etinilestradiol**.

Trastornos circulatorios

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, como **BELEZZA 21**, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo

más bajo de TEV. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con **Levonorgestrel y Etinilestradiol**, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso.

También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel, aproximadamente 6 1 presentarán TEV en un año.

El número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

El TEV es mortal en el 1-2% de los casos.

De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas en usuarias de AHCs.

#### Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AOC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

**Levonorgestrel y Etinilestradiol** está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en 1 Punto medio intervalo 5-7 por cada 10.000 mujeres-año (MA), basado en un riesgo relativo para los AHCs que contienen levonorgestrel del frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.

Cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AOC (ver sección 3.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEV

| Factor de riesgo   | Comentario   |
|--|--|
| Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m <sup>2</sup> )  | El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.<br>Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.   |
| Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante                                   | En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. |
| Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo | Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de <b>Levonorgestrel y Etinilestradiol</b> .  |

|   |   |
|---|---|
| Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años) | Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.                                     |
| Otras enfermedades asociadas al TEV   | Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes |
| Aumento de la edad.   | En especial por encima de los 35 años.  |

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Fertilidad, embarazo y lactancia”, ver sección 3.6).

### **Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)**

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar a pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

### **Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)**

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

### **Factores de riesgo de TEA**

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en las usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla).

**Levonorgestrel y Etinilestradiol** está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 3.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 3.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

| Factor de riesgo  | Comentario   |
|---|--|
| Aumento de la edad  | En especial por encima de los 35 años  |
| Tabaquismo.   | Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente. |
| Hipertensión arterial<br>Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m <sup>2</sup> )  | El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.<br>Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.   |
| Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años) | Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.  |
| Migraña.  | Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) pueden motivar su interrupción inmediata.                      |
| Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.   | Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.   |

#### Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo;
- dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación;
- confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender;
- dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos;
- cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida;
- pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el toráx, brazo o debajo del esternón;
- malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago;
- sensación de plenitud, indigestión o ahogo;

- sudoración, náuseas, vómitos o mareo;
- debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento;
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

#### Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha reportado un riesgo aumentado de cáncer de cuello uterino en mujeres que han tomado AOC durante largo tiempo, pero de momento no se ha aclarado hasta qué punto este hallazgo puede verse influido por los efectos de la conducta sexual y por otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos ha mostrado que las mujeres que toman anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo (RR=1,24) levemente aumentado de ser diagnosticadas de un cáncer de mama. Este riesgo aumentado disminuye gradualmente durante 10 años tras la suspensión de los AOC. Como el cáncer de mama es una patología rara en mujeres menores de 40 años, el aumento en el número de casos de cáncer de mama diagnosticados en mujeres que toman actualmente o que tomaron AOC es pequeño comparado con el riesgo de cáncer de mama en toda su vida. Estos estudios no aportan evidencia de que exista una relación causal.

El patrón observado de un riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más temprano del cáncer de mama en las mujeres que toman AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos.

El cáncer de mama diagnosticado en mujeres que han tomado AOC en alguna ocasión tiende a estar menos avanzado clínicamente que los cánceres diagnosticados en mujeres que nunca los han tomado.

En casos raros se ha informado de la aparición de tumores hepáticos benignos y, más raramente, malignos en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a sangrados intraabdominales que han puesto en peligro la vida de la paciente. En mujeres que tomen AOC se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático dentro del diagnóstico diferencial cuando aparezca dolor intenso en la parte alta del abdomen, en caso de hepatomegalia o si aparecen signos de hemorragia intraabdominal.

#### Otras situaciones

##### Hipertrigliceridemia

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de padecerla, pueden tener un riesgo aumentado de pancreatitis cuando toman AOC.

##### Trastornos hepáticos

En caso de deterioro agudo o crónico de la función hepática, debe suspenderse la utilización de **Levonorgestrel y Etinilestradiol** hasta que las pruebas de función hepática hayan vuelto a la normalidad. La recurrencia de episodios de ictericia colestásica y/o de prurito relacionado con la colestasis que se hubieran producido durante el embarazo o durante la utilización previa de esteroides sexuales hace necesario que se suspendan los AOC.

##### Hipertensión

Aunque se ha informado de incrementos leves en la tensión arterial de muchas mujeres que tomaban AOC, los aumentos clínicamente significativos son raros. Únicamente en estos casos raros está justificada una retirada inmediata de los AOC. Si, durante la utilización de un AOC cuando existía previamente hipertensión, los valores de presión sanguínea elevados de forma constante o un aumento significativo de la presión sanguínea no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, el AOC deberá retirarse.

La anticoncepción oral se puede reanudar, en los casos en que se considere adecuado, si se pueden alcanzar valores normotensivos con el tratamiento antihipertensivo.

### Angioedema

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

### Intolerancia a la glucosa/diabetes

Aunque los AOC pueden influir en la resistencia periférica a la insulina y en la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar la pauta terapéutica en las diabéticas que tomen AOC de dosis baja (menos de 0.05 mg de etinilestradiol). Por lo tanto, se debe hacer un seguimiento estrecho de las diabéticas mientras tomen AOC.

### Otras

En caso de recaída de una ictericia colestásica o prurito relacionados con un episodio de colestasis producido durante un embarazo anterior o la ingesta previa de hormonas esteroideas, se debe suspender la administración de AOC.

Se ha informado de que las siguientes patologías pueden aparecer o agravarse tanto durante el embarazo como mientras se toman AOC, pero los datos que las relacionan con la toma de anticonceptivos orales no son concluyentes: ictericia y/o prurito en relación con colestasis; formación de cálculos en la vesícula; porfiria; lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición debida a otosclerosis.

Durante el tratamiento con AOC se han observado algunos casos de empeoramiento de depresión endógena, enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa.

El cloasma puede aparecer, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tomen AOC.

Las mujeres que presentan una depresión grave mientras toman AOC deben dejar de tomarlos y se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo alternativo mientras se intenta determinar si los síntomas se deben al AOC. Las mujeres que han sufrido episodios de depresión mayor previamente se deben controlar estrechamente y se debe detener la utilización del AOC si los síntomas depresivos reaparecen.

### Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o de reanudar el tratamiento con **Levonorgestrel y Etinilestradiol**, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 3.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de **Levonorgestrel y Etinilestradiol** en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis. También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

### Disminución de la eficacia

La eficacia de los anticonceptivos orales puede verse reducida en caso de que se olviden comprimidos (ver sección 3.2), vómitos o diarrea (ver sección 3.2), o administración concomitante de otros medicamentos (ver sección 3.5).

### Disminución del control del ciclo

Con todos los anticonceptivos orales combinados pueden aparecer sangrados irregulares (spotting o sangrado por disrupción), especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, se debe considerar la evaluación de cualquier sangrado irregular después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos.

Si las irregularidades en los sangrados aparecen después de ciclos previamente regulares, se debe pensar en causas no hormonales y se deben tomar las precauciones diagnósticas adecuadas para excluir un tumor maligno o un embarazo. Entre ellas puede incluirse un legrado.

Ocasionalmente puede que no aparezca ningún sangrado de retirada durante el periodo sin comprimidos. Si los comprimidos se han tomado de acuerdo con las instrucciones descritas en el apartado 3.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el anticonceptivo oral no se ha tomado de acuerdo a las instrucciones antes del primer sangrado de retirada que no se ha producido, o si hay un retraso de dos sangrados de retirada, se debe excluir el embarazo antes de seguir tomando el AOC.

**Este medicamento contiene sacarosa**

**Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.**

### **3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Nota: debe consultarse siempre la información de prescripción de cualquier medicación concomitante para detectar potenciales interacciones.

- Efectos de otros medicamentos sobre **Levonorgestrel y Etinilestradiol**

Se pueden producir interacciones con fármacos inductores de las enzimas microsomales, que pueden resultar en un aumento del aclaramiento de hormonas sexuales y, que puede dar lugar a una disminución de la eficacia anticonceptiva y/o a sangrado por disrupción.

#### Medidas a tomar

La inducción enzimática se puede observar a los pocos días de iniciar el tratamiento. La inducción enzimática máxima se suele observar a las pocas semanas. Después puede persistir durante al menos 4 semanas tras la suspensión del tratamiento.

#### Tratamiento a corto plazo

Las mujeres en tratamiento con fármacos inductores enzimáticos deberán utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AOC. El método de barrera se deberá utilizar durante todo el periodo de tratamiento con el fármaco concomitante y durante 28 días más después de su retirada. Si el tratamiento concomitante continúa después de la finalización del blíster de AOC que contiene 21 tabletas, el siguiente blíster de AOC debe comenzarse justo después del previo sin el intervalo habitual sin tomar las tabletas.

#### Tratamiento a largo plazo

En mujeres sometidas a tratamiento de larga duración con principios activos inductores de las enzimas se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción, no hormonal.

#### En la literatura se han descrito las siguientes interacciones:

Medicamentos que incrementan el aclaramiento de AOCs (disminución de la eficacia de los AOCs mediante inducción enzimática) p. ej., barbitúricos, bosentan, carbamacepina, fenitoína, primidona, rifampicina, y medicamentos para el VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbacepina, topiramato y productos que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Medicamentos con efectos variables sobre el aclaramiento de AOCs:

Administrados en combinación con AOCs, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa para el VIH e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, incluyendo combinaciones con inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC), pueden aumentar o disminuir las concentraciones en plasma de estrógenos o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por lo tanto, la información de prescripción de tratamientos concomitantes para VIH/VHC debe ser consultada para identificar interacciones potenciales y otras recomendaciones relacionadas. En caso de cualquier duda, se debe utilizar un método anticonceptivo de barrera en mujeres que estén en tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

Medicamentos que disminuyen el aclaramiento de AOCs (inhibidores enzimáticos):

La relevancia clínica de las interacciones potenciales con inhibidores enzimáticos todavía es desconocida.

La administración concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A4 puede incrementar las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestágenos, o de ambos.

Se ha visto que dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día aumentan las concentraciones en plasma de etinilestradiol de 1,4 a 1,6 veces, respectivamente, cuando se administran concomitantemente con combinaciones de anticonceptivos hormonales que contienen 0,035 mg de etinilestradiol.

- Efectos de **Levonorgestrel y Etinilestradiol** sobre otros medicamentos

Los AOCs pueden afectar al metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, las concentraciones en plasma y tejidos pueden incrementar (p.ej. ciclosporina) o disminuir (p.ej. lamotrigina).

Los datos clínicos sugieren que etinilestradiol inhibe el aclaramiento de los sustratos de CYP1A2 provocando un leve (p.ej. teofilina) o moderado (p.ej. tizanidina) aumento en su concentración plasmática.

#### Pruebas de laboratorio

La utilización de anticonceptivos esteroideos puede influir en los resultados de ciertos análisis de laboratorio como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal; los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., la globulina transportadora de cortisol y fracciones lipídicas o de lipoproteínas; los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Las alteraciones suelen mantenerse dentro del rango de referencia normal de los laboratorios.

### **3.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

#### **4.6.1 Embarazo**

**Levonorgestrel y Etinilestradiol** no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo mientras se toma etinilestradiol/levonorgestrel, el tratamiento se debe retirar inmediatamente.

Estudios epidemiológicos extensos no muestran un riesgo aumentado de defectos congénitos en niños nacidos de mujeres que tomaban AOC antes del embarazo, ni tampoco ningún efecto teratogénico en caso de ingesta no intencionada de anticonceptivos orales al principio del embarazo.

Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el periodo de posparto cuando se reinicia la administración con **Levonorgestrel y Etinilestradiol** (ver sección 3.2 y 3.4).

#### 4.6.2 Lactancia

La lactancia puede verse influida por los anticonceptivos orales ya que pueden reducir la cantidad y modificar la composición de la leche materna. Por tanto, en general, la utilización de anticonceptivos orales no se puede recomendar hasta que la madre lactante haya destetado completamente al niño. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos pueden excretarse en la leche. Estas cantidades pueden afectar al bebé. Si la mujer desea dar el pecho, se deben recomendar otros métodos anticonceptivos.

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

No se ha realizado ningún estudio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se han observado efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas en las usuarias de AOC.

### 3.8 Reacciones adversas

Se han observado las siguientes reacciones adversas con el uso de anticonceptivos orales combinados:

| Clasificación órgano – sistema<br>17.1                                       | Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )   | Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )* | Muy raras ( $< 1/10,000$ )   | Muy raras ( $< 1/10,000$ )  | Desconocidas (no se puede estimar la frecuencia con los datos disponibles) |
|--|--|---|--|---|--|
| Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos) |  |   |  | Carcinoma hepatocelular, tumores hepáticos benignos (p.ej. hiperplasia nodular focal, adenoma hepático) |  |
| Infecciones e infestaciones  | Vaginitis incluyendo candidiasis vaginal |   |  |   |  |
| Trastornos del sistema inmunológico  |  |   | Reacciones anafilácticas con casos muy raros de urticaria, angioedema, trastornos circulatorios y respiratorios graves | Exacerbación de lupus eritematoso sistémico   |  |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                                 |  | Cambios en el apetito (aumento o disminución)   | Intolerancia a la glucosa  | Exacerbación de la porfiria   |  |
| Trastornos psiquiátricos   | Cambios de humor, incluyendo             |   |  |   |  |

|   |   |   |                                   |   |  |
|---|---|---|-----------------------------------|---|--|
|   | depresión.<br>Líbido<br>alterada  |   |                                   |   |  |
| Trastornos del sistema nervioso                 | Nerviosismo, vértigo  |   |                                   | Exacerbación de corea                       |  |
| Trastornos oculares                             |   |   | Irritación por lentes de contacto | Neuritis óptica, trombosis vascular retinal |  |
| Trastornos vasculares                           |   | Hipertensión,   |                                   | Agravamiento de varices                     |  |
| Trastornos gastrointestinales                   | Náuseas, vómitos, dolor abdominal   | Cólicos, hinchazón  |                                   | Colitis isquémica                           | Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) |
| Trastornos hepatobiliares                       |   |   | Ictericia colestásica             | Pancreatitis, colelitiasis, colestasis      | Trastorno hepatocelular (p.ej. hepatitis, disfunción hepática)             |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo   | Acné  | Erupción cutánea, cloasma (melasma) que puede persistir, hirsutismo, alopecia | Eritema nodoso                    | Eritema multiforme                          |  |
| Trastornos renales y urinarios                  |   |   |                                   | Síndrome hemolítico urémico                 |  |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Dolor mamario, tensión mamaria, hinchazón y secreción mamaria, dismenorrea, periodos alterados, ectropion alterado y secreción vaginal, amenorrea |   |                                   |   |  |
| Trastornos generales y                          | Edema, alteración   |   |                                   |   |  |

|  |                                  |   |  |  |  |
|--|----------------------------------|---|--|--|--|
| alteraciones en el lugar de administración | del peso (aumento o disminución) |   |  |  |  |
| Exploraciones complementarias              |                                  | cambios en los niveles lipídicos séricos, incluyendo hipertrigliceridemia, hipertensión |  |  |  |

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 3.4.

Los siguientes efectos adversos graves que se han comentado en la sección 3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo han aparecido en mujeres que tomaban AOC:

- Trastornos tromboembólicos venosos, es decir, trombosis venosa profunda de las piernas y pélvica y embolismo pulmonar.
- Trastornos tromboembólicos arteriales.
- Cáncer de cuello uterino.
- Tumores hepáticos.
- Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo: cloasma, eritema nodoso.
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, ictericia colestásica.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama está muy levemente aumentado en las mujeres que toman AOC. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso de casos es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. La causalidad por la utilización de AOC es desconocida.

Para más información ver las secciones 3.3 y 3.4.

En mujeres con angioedema hereditario, la administración exógena de estrógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

*“Debe comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción adversa que no estuviera descrito en el inserto”.*

### 3.9 Sobredosis

Se han descrito síntomas en relación con una sobredosis de AOCs en adultos, adolescentes y niños con edad ≤12 años. Los síntomas de sobredosis son: náuseas, vómitos, dolor mamario, vértigo, dolor abdominal, somnolencia/fatiga y, en chicas jóvenes, un sangrado vaginal leve. No existen antídotos y el tratamiento debe ser únicamente sintomático.

## 4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 4.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas.

Código ATC: G 03 AA 07

El efecto anticonceptivo de **Levonorgestrel y Etinilestradiol** se basa en la interacción entre diversos factores. Los factores más importantes son la inhibición de la ovulación y los cambios en el moco cervical.

Los anticonceptivos combinados tomados correctamente presentan una tasa de fracaso de aproximadamente 1% por año. Esta tasa puede aumentar cuando hay olvido de comprimidos o se toman incorrectamente.

Se han realizado ensayos clínicos en 2.498 mujeres con edades entre 18 y 40 años. El Índice Pearl global calculado a partir de estos ensayos fue de 0,69 (intervalo de confianza 95%: 0,30 – 1,36) basado en 15.026 ciclos de tratamiento.

#### 4.2 Propiedades farmacocinéticas

Levonorgestrel

##### 5.2.1 Absorción

Tras la administración oral de **Levonorgestrel y Etinilestradiol**, el levonorgestrel se absorbe rápida y completamente. La biodisponibilidad es aproximadamente del 100% y el levonorgestrel no sufre metabolismo de primer paso.

Distribución

En el plasma, el levonorgestrel se encuentra en gran medida unido a albúmina y a SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales).

Biotransformación

El metabolismo se realiza principalmente mediante la reducción del grupo  $\Delta^4$ -3-oxo y la hidroxilación en las posiciones  $2\alpha$ ,  $1\beta$  y  $16\beta$ , seguida de conjugación. La mayoría de los metabolitos circulantes en sangre son sulfatos del  $3\alpha$ ,  $5\beta$ -tetrahydro-levonorgestrel, mientras que la excreción se produce principalmente en forma de glucurónidos. Parte del levonorgestrel primitivo circula también como  $17\beta$ -sulfato. El aclaramiento metabólico está sujeto a importantes variaciones interindividuales lo que puede explicar en parte las grandes variaciones observadas en las concentraciones de levonorgestrel entre las pacientes.

Eliminación

El levonorgestrel se elimina con una  $t_{1/2}$  media de aproximadamente 36 horas en el estado estacionario. El levonorgestrel y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina (40% al 68%) y aproximadamente el 16%-48% se excreta en heces.

Etinilestradiol

Absorción

El etinilestradiol se absorbe rápida y completamente y los niveles plasmáticos máximos se alcanzan transcurridas 1,5 horas. Después de la conjugación presistémica y del metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad absoluta es del 60%. Se puede esperar que el área bajo la curva y la  $C_{max}$  aumenten levemente a lo largo del tiempo.

5.2.2 Distribución

El etinilestradiol está unido en un 98,8% a proteínas plasmáticas, y casi enteramente a albúmina.

5.2.3 Metabolismo o Biotransformación

El etinilestradiol sufre una conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. La hidrólisis de los conjugados directos de etinilestradiol por parte de la flora intestinal da lugar a etinilestradiol, que puede reabsorberse, con lo que se crea una circulación enterohepática. La vía metabólica principal del etinilestradiol es la hidroxilación mediada por el citocromo P-450, en la que los metabolitos principales son el 2-OH-etinilestradiol y el 2-metoxi-etinilestradiol. El 2-OH-etinilestradiol se metaboliza a metabolitos químicamente reactivos.

#### 5.2.4 Eliminación

El etinilestradiol desaparece del plasma con una  $t_{1/2}$  de aproximadamente 29 horas (26-33 horas), el aclaramiento plasmático varía entre 10-30 l/hora. La excreción de conjugados de etinilestradiol y de sus metabolitos tiene lugar a través de la orina y de las heces (proporción 1:1).

### 4.3 Datos Preclínicos sobre Seguridad

La toxicidad aguda del etinilestradiol y del levonorgestrel es baja. Debido a grandes diferencias entre las especies, los resultados preclínicos poseen un valor predictivo limitado para la aplicación de los estrógenos en humanos.

En los animales experimentales, los estrógenos presentaron un efecto embrioletal ya a dosis relativamente bajas; se observaron malformaciones del tracto urogenital y feminización de los fetos masculinos. El levonorgestrel presentó un efecto virilizante en fetos femeninos. Los estudios de toxicología de la reproducción en ratas, ratones y conejos no revelaron ningún indicio de teratogenicidad aparte del efecto sobre la diferenciación sexual.

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de toxicidad, genotoxicidad y potencial carcinogénico de dosis repetidas no revelaron ningún riesgo en particular para los humanos aparte de los comentados en otros apartados de este resumen de las características del producto.

## 5. DATOS FARMACÉUTICOS

### 5.1 Lista de excipientes

- **Núcleo de la tableta:**

Almidón pregelatinizado, Dextrina, Sacarosa.

- **Recubrimiento:**

Hipromelosa, Ftalato de dietilo.

**Excipientes que se eliminan durante el proceso de fabricación:**

Alcohol y Agua purificada.

### 5.2 Incompatibilidades

No aplicable.

### 5.3 Período de validez

3 años. No utilice **BELEZZA 21** 150 µg + 30 µg Tableta Recubierta después de la fecha de expiración que aparece en los envases.

### 5.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a una temperatura no mayor de 30°C, proteger de la luz.

## **5.5 Precauciones especiales de eliminación**

*“No utilice el producto si observa signos visibles de deterioro del producto”*

*“La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a lo que indique su médico o farmacéutico”.*

*“Consultar al médico o farmacéutico para cualquier duda sobre la utilización del producto”.*

**MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**VENTA CON RECETA MÉDICA**

**Fabricado por:**

Huazhong Pharmaceutical Co., Ltd. – China.

**PARA:**

**OQ PHARMA S.A.C.**

Av. Industrial N° 160, Oficina F, 2do. Piso, Urb. La Aurora

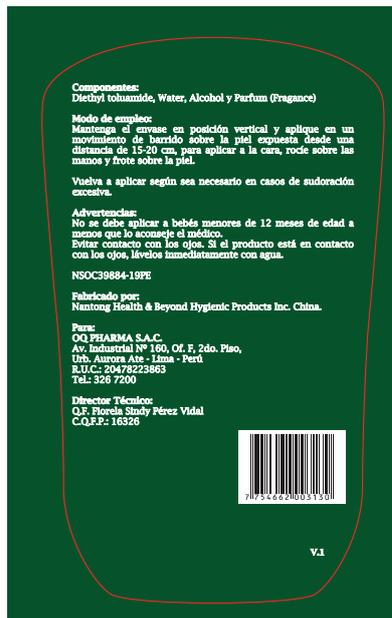
Ate-Lima-Perú

R.U.C.:20478224169

Telf.: 326 7200

**FECHA DE REVISION**

DICIEMBRE 2018



## Ficha Técnica para el Profesional de la Salud

**CLOTRINESTEN**

**Clotrimazol 1%**

**Crema**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CLOTRINESTEN 1% Crema

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada 100 g contiene:

Clotrimazol.....1.0 g

Excipientes.....c.s.p. 100.0 g

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 5.1.

### **3. DATOS CLÍNICOS**

#### **3.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de tinea pedis o pie de atleta (ver sección 4.1).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antifúngicos.

#### **3.2 Dosis y Vía de administración**

##### Posología

Se recomienda la aplicación de la crema en la zona afectada mediante fricción 2 – 3 veces al día hasta su completa absorción, durante un periodo de entre 3 y 4 semanas.

Debe suspenderse el tratamiento si los síntomas no mejoran después de 10 días de tratamiento (ver sección 3.4).

Se recomienda continuar el tratamiento durante 2 semanas tras la desaparición de los síntomas.

##### **Uso en pacientes de edad avanzada**

No se requiere una modificación de la dosis para este grupo de pacientes.

##### **Uso en población pediátrica**

Su uso en niños menores de 12 años se efectuará bajo control médico. No se requiere una modificación de la dosis para este grupo de pacientes.

##### Forma de administración

Uso cutáneo:

Aplicar y extender una pequeña cantidad del producto hasta cubrir completamente el área afectada y la zona circundante, con especial atención entre los pliegues de los dedos de los pies. Friccionar hasta su completa absorción.

Una tira de crema, de aproximadamente 2 cm, es suficiente para tratar un área del tamaño de la mano (dorso y palma). Como orientación 2 cm equivalen a la longitud de la última falange del dedo índice.

Se recomienda seguir las siguientes instrucciones:

- Antes de la aplicación del producto, lavar los pies con agua y jabón.

- Después del lavado deben secarse a fondo, sobre todo los espacios interdigitales.
- Cerrar bien el tubo tras su utilización.
- Lavar las manos después de cada aplicación.

Se deben aplicar medidas generales de higiene con el fin de evitar la aparición de otras infecciones o recidivas (ver sección 3.4).

### **3.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al clotrimazol, a imidiazoles en general o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1.

### **3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

No se recomienda el uso de vendajes oclusivos tras la aplicación del producto, ya que favorece la absorción sistémica del fármaco.

Debe suspenderse el uso de este producto si aparece irritación en la zona tratada.

Debe suspenderse el tratamiento si los síntomas no mejoran después de 10 días de tratamiento.

No ingerir.

Evitar el contacto del producto con ojos y mucosas. Si accidentalmente se produjese contacto con los ojos, lavar con agua abundante y consultar con un oftalmólogo si fuese necesario.

El tratamiento debe ir siempre acompañado de medidas de higiene corporal y vestimenta adecuada por la posibilidad de reinfección. Se aconseja utilizar zapatos bien ventilados, evitar zapatos y suelas de goma, evitar calcetines de fibra y cambiarse los calcetines con cada aplicación.

Para evitar contagios, no se deben compartir toallas, calcetines ni calzado con otras personas ni se debe andar descalzo en piscinas, vestuarios y baños colectivos.

### **Información importante sobre excipientes**

Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) porque contiene alcohol cetosteárico.

### **3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han descrito

### **3.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

#### Embarazo

Los datos disponibles sobre el uso del clotrimazol en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva (ver sección 4.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de clotrimazol durante el primer trimestre del embarazo.

Las investigaciones experimentales y la experiencia post-comercialización revelan que no cabe esperar efectos perjudiciales en la madre y el niño si se usa este preparado durante el embarazo; sin embargo, durante los 3 primeros meses de embarazo debe evaluar el beneficio de la utilización del medicamento antes de ser administrado.

#### Lactancia

La información farmacodinámica/toxicológica disponible en estudios en animales ha mostrado que el clotrimazol y sus metabolitos se excretan en la leche materna (ver sección 4.3).

Mientras se está en tratamiento con este medicamento se debe discontinuar la lactancia materna.

### Fertilidad

No se han realizado estudios en humanos sobre los efectos que puede producir el uso del clotrimazol en la fertilidad, sin embargo, los estudios en animales no han demostrado ningún efecto adverso en la fertilidad de los mismos.

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

La influencia de clotrimazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **3.8 Reacciones adversas**

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de clotrimazol. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas más frecuentes son:

|   |   |
|---|---|
| Clasificación de Órganos del sistema MedDRA           | <i>Frecuencia no conocida</i>   |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>           | Reacciones alérgicas (síncope, hipotensión, disnea, urticaria)  |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i> | Ampollas, molestias/dolor, edema, eritema, irritación, peeling/exfoliación, prurito, rash, sensación de ardor/quemazón. |

### **3.9 Sobredosis**

No se prevé riesgo de intoxicación aguda ya que es improbable que se produzca una sobredosis tras una sola aplicación cutánea (aplicación sobre una gran superficie en condiciones favorables para la absorción) o tras la ingestión oral inadvertida. No existe un antídoto específico.

## **4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **4.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Derivados imidazólicos y triazólicos, antifúngicos para uso tópico, código ATC: D01AC01

Clotrimazol es un derivado imidazólico que actúa inhibiendo el crecimiento de los hongos a nivel de la síntesis del ergosterol. La inhibición de la síntesis del ergosterol provoca un cambio en la permeabilidad de la membrana que finalmente provoca la lisis celular.

Clotrimazol es un antifúngico de amplio espectro con actividad frente a dermatofitos, como *Trichophyton spp.* (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*); *Ephidermophyton floccosum* y *Microsporum sp.* (*Microsporum canis*), levaduras como *Candida spp.* y *Malassezia spp.* (*Malassezia furfur*) y mohos.

En condiciones de estudio adecuadas, los valores de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para estos tipos de hongos están entre 0,062 y 8 µg/ml de sustrato.

Clotrimazol ha demostrado in vitro, ser fungistático o fungicida en función de la concentración.

Clotrimazol actúa como fungistático a concentraciones iguales a las CMI, observándose un claro efecto fungicida cuando estas concentraciones son aproximadamente 5 veces las CMI.

#### Resistencia

Las variantes de resistencia primaria de las especies fúngicas sensibles son poco frecuentes. Hasta el momento, el desarrollo de resistencia secundaria en cepas sensibles sólo se ha observado en casos muy aislados bajo condiciones terapéuticas

### **4.2 Propiedades farmacocinéticas**

Las investigaciones farmacocinéticas han demostrado que tras la aplicación cutánea la absorción sistémica del clotrimazol es mínima. Las concentraciones séricas resultantes están siempre por debajo del límite de detección (0,001 µg/mL) y no provocan efectos sistémicos.

### **4.3 Datos Preclínicos sobre Seguridad**

Los datos preclínicos obtenidos en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad en la reproducción y el desarrollo no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

Un estudio en ratas administradas con 30 mg/kg de clotrimazol por vía intravenosa mostraba que clotrimazol se secreta en leche en niveles más altos que en el plasma en un factor de 10 a 20 a las 4 horas después de la administración, seguido de una disminución en un factor de 0.4 por 24 horas.

## **5. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **5.1 Lista de excipientes**

Propilenglicol, Metilparabeno, Propilparabeno, Alcohol cetosteárico, Cetomacrogol-1000, Jalea de petróleo blanco (Parafina blanca suave), Parafina líquida liviana, Agua purificada.

### **5.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **5.3 Período de validez**

3 años. No utilice **CLOTRINESTEN 1% Crema** después de la fecha de expiración que aparece en el envase después de la abreviatura "F. Exp...".

### **5.4 Precauciones especiales de conservación**

Almacenar a una temperatura no superior a 30°C.

### **5.5 Precauciones especiales de eliminación**

Cualquier material del producto o residuos no utilizados debe eliminarse de acuerdo a la normativa.

### **FECHA DE REVISIÓN:**

MARZO 2018

## FICHA TÉCNICA PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

### DICLADOR

Diclofenaco Dietilamina 2.32 %

Gel

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DICLADOR 2.32 % Gel

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 100 g contiene:

Diclofenaco dietilamina..... 2.320 g

Equivalente a Diclofenaco sódico..... 2 g

Excipientes c.s.p. .... 100 g

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 5.1.

#### 3. INFORMACIÓN CLÍNICA

##### 3.1. Indicaciones terapéuticas

DICLADOR 2.32 % Gel está indicado en adultos y adolescentes mayores de 14 años. Alivio local del dolor y de la inflamación leves y ocasionales.

##### 3.2. Dosis y Vía de administración

Uso cutáneo

Adultos y adolescentes mayores de 14 años:

Aplicar el gel sobre el área afectada 2 veces al día, cada 12 horas, (preferiblemente mañana y noche), con un suave masaje sobre la piel. La cantidad de gel necesaria depende del tamaño del área afectada por el dolor: normalmente entre 2 g y 4 g (aproximadamente el tamaño de una cereza y una nuez respectivamente) de DICLADOR 2.32 % Gel son suficientes para tratar un área de entre 400 y 800 cm<sup>2</sup>.

Después de la aplicación, deben lavarse las manos a no ser que éstas sean el lugar de tratamiento.

Si los síntomas empeoran o persisten después de 5 días de tratamiento, debe evaluarse la situación clínica.

Niños y adolescentes menores de 14 años:

Este medicamento no está recomendado para uso en niños menores de 14 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Población de edad avanzada:

Puede utilizarse la dosis normal de adultos.

##### 3.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al diclofenaco o a alguno de los excipientes de este medicamento.
- En los pacientes que hayan sufrido previamente ataques de asma, urticaria o rinitis aguda provocada por el ácido acetilsalicílico u otro fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE).
- No aplicar sobre heridas, lesiones eczematosas, mucosas, ni en quemaduras.
- En niños y adolescentes menores de 14 años.
- En el tercer trimestre de embarazo

### **3.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

- No utilizar en zonas extensas. Utilizar exclusivamente en la zona afectada.

La posibilidad de sufrir efectos adversos sistémicos derivados de la aplicación de Diclofenaco Gel no puede ser excluida cuando la preparación se utiliza en grandes áreas de la piel durante un tiempo prolongando.

- Debe aplicarse sobre piel sana e intacta, sin lesiones ni heridas abiertas.
- Evitar el contacto con los ojos y mucosas.
- No ingerir.
- No utilizar simultáneamente en la misma zona con otras preparaciones tópicas.
- No debe utilizarse con vendajes oclusivos.
- No exponer al sol la zona tratada para reducir el riesgo de aparición de reacciones de fotosensibilidad (pudiendo aparecer en la piel lesiones como eczema, erupción vesículo – ampollosa).

#### Advertencias especiales sobre excipientes:

Este medicamento puede producir irritación de la piel porque contiene Propilenglicol.

### **3.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No es probable que se produzcan interacciones ya que la absorción sistémica de diclofenaco desde la aplicación tópica es muy baja. No obstante, se valorará la conveniencia de utilizar otros analgésicos durante el tratamiento con este medicamento.

### **3.6. Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

#### Embarazo

No se dispone de datos clínicos suficientes sobre el uso de diclofenaco por vía cutánea durante el embarazo.

Aunque por uso cutáneo la absorción sistémica es muy pequeña, este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo salvo criterio médico, ya que los AINEs especialmente durante el tercer trimestre, pueden producir distocia retrasar el parto y ocasionar efectos adversos en el sistema cardiovascular fetal, como por ejemplo el cierre prematuro del ductus arteriosus.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva después de la administración sistémica (ver sección 4.3).

#### Lactancia

No se conoce si el diclofenaco aplicado de forma tópica se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de DICLADOR 2.32 % Gel durante la lactancia, salvo criterio médico. En caso de que su administración fuera necesaria, DICLADOR 2.32 % Gel no deberá ser aplicado sobre los pechos o sobre una gran superficie de la piel, ni durante un periodo prolongado de tiempo.

### **3.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La aplicación cutánea de DICLADOR 2.32 % Gel no influye sobre la habilidad para conducir y utilizar máquinas.

### **3.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas incluyen reacciones locales, leves y pasajeras en el lugar de aplicación. En algunos casos muy raros pueden ocurrir reacciones alérgicas.

Las reacciones adversas relacionadas con el diclofenaco dietilamina por vía tópica comunicadas durante el periodo de comercialización se listan en la Tabla 1, utilizándose la siguiente clasificación: frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), incluyendo casos aislados.

**Tabla 1**

| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> |             |  |
|--|-------------|--|
|  | Muy raros:  | Asma.  |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>       |             |  |
|  | Frecuentes: | Erupción, eczema, eritema, dermatitis (incluida dermatitis de contacto). |
|  | Raros:      | Dermatitis ampollosa.  |
|  | Muy raros:  | Reacciones de fotosensibilidad.  |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                         |             |  |
|  | Muy raras:  | Erupción pustular.   |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                 |             |  |
|  | Muy raros:  | Hipersensibilidad, edema angioneurótico.                                 |

La absorción sistémica de diclofenaco por vía tópica es muy baja comparada con los niveles plasmáticos del principio activo después de la administración oral de diclofenaco. Por lo tanto, la probabilidad de que se produzcan reacciones adversas sistémicas (como trastornos digestivos o renales, broncoespasmo) es muy baja tras la aplicación tópica, en comparación con la frecuencia de reacciones adversas asociadas a la administración oral de diclofenaco. Sin embargo, si se usa el diclofenaco sobre una gran zona de piel y durante un largo período de tiempo, pueden ocurrir reacciones adversas sistémicas.

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, se deben notificar a los sistemas de farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### **3.9. Sobredosis y tratamiento**

No es probable que se produzcan casos de sobredosis por la baja absorción sistémica del diclofenaco aplicado de forma tópica.

No obstante, se pueden esperar efectos adversos, similares a aquellos observados tras una sobredosis de diclofenaco en comprimidos, cuando se produce una ingesta accidental de Diclofenaco (1 tubo de 50 g contiene el equivalente a 1000 mg de diclofenaco sódico). En caso de ingestión accidental, que pueda derivar en reacciones adversas sistémicas, se adoptarán las medidas terapéuticas habituales en casos de sobredosis con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Debe considerarse el lavado gástrico y el uso de carbón activado, especialmente si la ingestión es reciente.

## **4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **4.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Preparados con antiinflamatorios no esteroideos para uso tópico. Diclofenaco.

Código ATC: M02A A15.

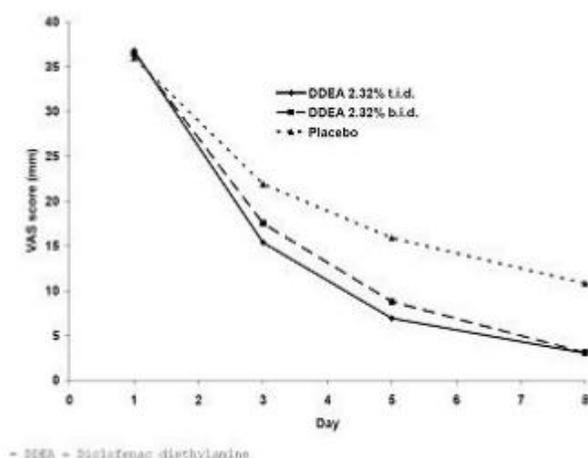
Diclofenaco es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con marcadas propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. El mecanismo de acción principal de diclofenaco es la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas.

Diclofenaco Gel es una forma farmacéutica de aplicación tópica con actividad local antiinflamatoria y analgésica.

La eficacia de Diclofenaco aplicado 2 veces al día, cada 12 horas, fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego (estudio VOPO-P-307), que incluyó dos brazos de tratamiento activo con Diclofenaco (administrado dos veces y tres veces al día) y controlado con placebo en 242 pacientes con esguince agudo de tobillo de grado I y II. Los pacientes en el estudio presentaron unos valores basales medios de dolor en movimiento basados en una escala visual analógica (VAS) de 100 mm de 75.4 mm en el brazo de Diclofenaco administrado tres veces al día, 75.4 mm en el brazo de Diclofenaco administrado dos veces al día y 74.6 mm en el brazo de placebo. Los niveles medios basales de dolor en reposo fueron de 36.8 mm, 36.5 mm y 36.0 mm respectivamente sobre una VAS de 100 mm.

A los 3 y 5 días de tratamiento se observó una mejora del dolor en base a la variable primaria del estudio: dolor en movimiento, en los brazos activos en comparación con el brazo de placebo ( $p < 0.0001$ ). A los 5 días de tratamiento, la disminución en la puntuación media del dolor en reposo fue estadísticamente significativa en comparación con placebo ( $p < 0.0001$ ), se observó una diferencia media de 7.3 mm sobre la escala de 100 mm (VAS) entre los brazos de Diclofenaco administrado dos veces al día y el brazo de placebo.

**Figura 1. Dolor en reposo – Población ITT**



DDEA 2.32 % t.id.: Diclofenaco 2.32 mg/g gel administrado 3 veces al día.

DDEA 2.32 % b.id.: Diclofenaco 2.32 mg/g gel administrado 2 veces al día.

A los 5 días también se produjo una disminución estadísticamente significativa de la inflamación local en el brazo de Diclofenaco administrado 2 veces al día en comparación con placebo ( $p < 0.0001$ ).

## 4.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La cantidad de diclofenaco absorbida a través de la piel es proporcional al tamaño del área afectada, y depende tanto del total de la dosis aplicada como del grado de hidratación de la piel. Tras la administración tópica sobre aproximadamente 400 cm<sup>2</sup> de piel, la exposición sistémica determinada mediante la concentración plasmática (tras aplicación de Diclofenaco en una pauta de 2 aplicaciones diarias) es equivalente a la de Diclofenaco en una pauta de 4 administraciones diarias. La biodisponibilidad relativa del diclofenaco (relación AUC) para Diclofenaco comparado con los comprimidos fue del 4.5 % a los 7 días de tratamiento (dosis equivalente de diclofenaco sódico).

La absorción no se modificó por la aplicación de vendajes hidratantes o permeables al vapor.

### Distribución

Las concentraciones de diclofenaco han sido medidas tanto en plasma, tejido sinovial y fluido sinovial después de la aplicación tópica de Diclofenaco en las articulaciones de la mano y la rodilla. Las concentraciones plasmáticas máximas son aproximadamente 100 veces menores que tras la

administración oral de la misma cantidad de diclofenaco. El 99.7 % de diclofenaco se une a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina (99.4 %).

### **Metabolismo**

La biotransformación del diclofenaco implica en parte la glucuronidación de la molécula intacta, si bien se producen principalmente hidroxilaciones únicas o múltiples que generan varios metabolitos fenólicos, la mayoría de los cuales se convierten en conjugados glucoronidos. Dos de los metabolitos fenólicos son biológicamente activos, aunque en mucho menor medida que el diclofenaco.

### **Eliminación**

El aclaramiento sistémico total de diclofenaco es de  $263 \pm 56$  mL/min. La semivida plasmática terminal es de 1 – 2 horas. Cuatro de los metabolitos, incluidos los dos activos, tienen semividas plasmáticas cortas de entre 1 y 3 horas. Un metabolito, 3''-hidroxi-4''-metoxi-diclofenaco, tiene una semivida más larga pero es virtualmente inactivo. El diclofenaco y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina.

### **Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes**

No se prevee acumulación de diclofenaco ni de sus metabolitos en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con hepatitis crónica o cirrosis no descompensada, la cinética y el metabolismo del diclofenaco son los mismos que en los pacientes sin enfermedades hepáticas.

## **4.3. Datos Preclínicos sobre Seguridad**

Los datos preclínicos obtenidos en estudios de toxicidad aguda y a dosis repetidas, así como en estudios de genotoxicidad, mutagénesis y carcinogénesis con diclofenaco han revelado que no existe un riesgo específico para humanos a las dosis terapéuticas previstas. No existe evidencia de que el diclofenaco tenga un potencial teratogénico en ratones, ratas o conejos.

El diclofenaco no influyó en la fertilidad de las ratas progenitoras. El desarrollo prenatal, perinatal y postnatal de la progenie, no se vio afectado.

Diclofenaco gel fue bien tolerado en estudios diversos. No se observó potencial de fototoxicidad y el gel de diclofenaco no causó sensibilización cutánea o irritación.

## **5. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **5.1. Lista de excipientes**

*Excipientes: Diazolidinil urea, Imidurea, Propilenglicol, Acrilatos/C10-30 alquil acrilatos crospolimero, Propilenglicol diazolidinil urea y iodopropinil butilcarbamato, Trolamina, Alcohol isopropílico, Alcohol, Miristato de isopropilo, Aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40 y Agua purificada.*

### **5.2. Incompatibilidades**

Sin datos disponibles.

### **5.3. Tiempo de vida útil**

2 años. No utilice DICLADOR 2.32 % Gel después de la fecha de expiración que aparece en los envases.

### **5.4. Precauciones especiales de conservación**

Almacenar a una temperatura no mayor a 30 °C.

### **5.5. Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna en especial.

Fecha de revisión

**ENERO 2019**

# ROTULADO MEDIATO



## Florapharm®

### *Saccharomyces boulardii* 250 mg

Polvo para Suspensión Oral - Suplemento Dietético

#### 1. Nombre del producto

FLORAPHARM 250 mg Polvo para Suspensión Oral

#### 2. INDICACIONES

FLORAPHARM 250 mg Polvo para Suspensión Oral está indicado como: "Suplemento Dietético".

#### 3. Contraindicaciones

**No tome FLORAPHARM 250 mg Polvo para Suspensión Oral:**

- Si es alérgico a *Saccharomyces boulardii* o levadura o a cualquiera de los demás componentes de FLORAPHARM 250 mg Cápsula, (incluidos en la sección 7)
- Si tiene un catéter venoso central implantado.
- Si tiene un sistema inmunológico deteriorado o si está hospitalizado (debido a enfermedad grave o alterado / debilitado del sistema inmunitario).

#### 4. Precauciones de empleo adecuadas

Consulte a su médico acerca de:

- Si tiene diarrea severa que no mejora después de 2-3 días a pesar del tratamiento con FLORAPHARM.
- Tiene fiebre.
- Tiene heces con sangre o mucosas.
- Tiene mucha sed o boca seca: estos síntomas indican deshidratación (causada por la diarrea).

#### Niños y adolescentes

FLORAPHARM no debe administrarse a niños menores de 18 años sin receta médica.

#### 5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto del tratamiento puede verse afectado si FLORAPHARM se usa concomitantemente con algunos agentes antimicóticos. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría usar otros medicamentos.

#### FLORAPHARM 250 mg contiene lactosa

Si no tolera ciertos azúcares, debe comunicarse con su médico antes de tomar este suplemento.

#### 6. Dosis y vía de administración:

Cómo usar FLORAPHARM use siempre este medicamento como se describe en este prospecto o según las indicaciones de su médico o farmacéutico. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro.

El tratamiento debe comenzar dentro de las 48 a 72 horas posteriores a la primera ingesta de antibióticos y durar al menos 3 días después de finalizar el tratamiento con antibióticos, pero no más de 4 semanas.

La dosis recomendada es:

Adultos

Prevención de la diarrea asociada a antibióticos:

1000 mg al día, lo que significa 2 sobres (250 mg) por la mañana y por la noche.

#### 7. Reacciones adversas

Al igual que todos los medicamentos, este suplemento puede causar efectos secundarios, pero no todos los usuarios lo necesitan.

Deje de tomar FLORAPHARM y comuníquese con su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas (angioedema):

Raro (puede afectar hasta 1 en 1,000 usuarios):

- Hinchazón de la cara, lengua o garganta.
- Dificultad para tragar y dificultades respiratorias.

Otros efectos secundarios:

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 usuarios): reacciones alérgicas, urticaria, estreñimiento, sed.

Raro (puede afectar hasta 1 de cada 1,000 usuarios): cambios en la piel.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10,000 usuarios): presencia de levadura en la sangre (fungemia).

En algunos pacientes con deterioro muy general, se han presentado casos de sepsis con *Saccharomyces boulardii*.

Notificación de efectos secundarios.

Si tiene efectos secundarios, hable con su médico, farmacéutico o enfermero. Esto también se aplica a los efectos secundarios no mencionados en esta información.

**8. Período de Validez**

24 meses. No utilice FLORAPHARM 250 mg Polvo para Suspensión Oral después de la fecha de expiración que aparece en los envases.

**9. Precauciones de conservación**

Almacenar a temperatura no mayor de 25 °C.

*No utilice el producto si observa signos visibles de deterioro del producto.*

*La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a lo que indique su médico o farmacéutico.*

**10. Composición cualitativa y cuantitativa**

Cada sachets contiene:

Saccharomyces boulardii ..... 250 mg

Excipientes c.s.p.

Excipientes:

Lactosa, Dextrosa anhidra, Dióxido de silicio coloidal.

**VENTA SIN RECETA MÉDICA**

**MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Fabricado por:**

Biomylz Pvt., Ltd. - India

**Importado por:**

OCCORP S.A.C.

Av. Industrial N° 160, Of. A, 2do. Piso,

Urb. La Aurora - Ate - Lima, Perú

R.U.C.: 20605653333

Tel.: 326 7200

000001  
000002

**LERGYNN**  
**Cetirizina Clorhidrato 10 mg**  
**Tableta recubierta**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

LERGYNN 10 mg Tableta recubierta

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada tableta recubierta contiene:

Cetirizina Clorhidrato..... 10 mg

Excipientes c.s.p..... 1 tableta recubierta

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 5.1.

**3. DATOS CLÍNICOS**

**3.1 Indicaciones terapéuticas**

LERGYNN está indicado en adultos y niños a partir de 6 años:

La cetirizina está indicada para el alivio de los síntomas nasales y oculares de rinitis alérgica estacional y perenne.

**3.2 Dosis y Vía de administración**

**Dosis**

**Población pediátrica**

- Niños de 6 hasta 12 años: 5 mg dos veces al día (media tableta dos veces al día).
- Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 10 mg una vez al día (1 tableta).
- Pacientes de edad avanzada: Los datos no sugieren que se necesite reducir la dosis en pacientes de edad avanzada en los que la función renal es normal.
- Pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave: No hay datos para documentar la relación eficacia/seguridad en pacientes con insuficiencia renal. Ya que la cetirizina se elimina mayoritariamente por vía renal, en casos en los que no se pueda utilizar un tratamiento alternativo, se deberán individualizar los intervalos de dosificación de acuerdo con la función renal. Consulte la siguiente tabla y ajuste la dosis según proceda. Para utilizar esta tabla de dosificación, es preciso disponer de una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr) del paciente, en mL/min. El valor de CLcr (en mL/min) se puede estimar a partir de la determinación de creatinina en suero (mg/dl) mediante la siguiente fórmula:

$$CL\ cr = \frac{[140 - edad\ (años)] \times peso\ (kg)}{72 \times creatinina\ en\ suero\ (mg/dl)} \quad (x\ 0,85\ para\ mujeres)$$

Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal:

| Grupo    | Aclaramiento de creatinina (mL/min) | Dosis y frecuencia   |
|----------|-------------------------------------|----------------------|
| Normal   | ≥ 80                                | 10 mg una vez al día |
| Leve     | 50-79                               | 10 mg una vez al día |
| Moderada | 30-49                               | 5 mg una vez al día  |

000002

|   |     |                         |
|---|-----|-------------------------|
| Grave   | <30 | 5mg una vez cada 2 días |
| Enfermedad renal terminal-<br>pacientes que precisan diálisis | <10 | Contraindicado          |

En pacientes pediátricos con insuficiencia renal, se deberá ajustar la dosis de modo individual en cada caso teniendo en cuenta el aclaramiento renal del paciente, su edad y su peso.

*Pacientes con insuficiencia hepática:* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con únicamente insuficiencia hepática.

*Pacientes con insuficiencia hepática y renal:* Se recomienda ajustar la dosis (ver uso en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave)

**Forma de administración**

Vía oral. Las tabletas deben tragarse con un vaso de agua.

**3.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la cetirizina, a alguno de los excipientes, a la hidroxizina o a cualquier derivado piperazínico.
- Pacientes con insuficiencia renal grave con un aclaramiento renal inferior a 10 mL/min.

**3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

A dosis terapéuticas, no se ha demostrado interacción clínicamente significativa con alcohol (para un nivel de alcohol en sangre de 0,5 g/L). Sin embargo, se recomienda precaución si se toma concomitantemente alcohol.

Se recomienda precaución en pacientes epilépticos y pacientes con riesgo de convulsiones.

No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 6 años, ya que esta formulación no permite realizar ajustes apropiados de la dosis.

Advertencia sobre excipientes:

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

**3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Debido a la farmacocinética, farmacodinamia y al perfil de tolerancia de la cetirizina, no se esperan interacciones con este antihistamínico. De hecho, no se han notificado ni interacciones farmacodinámicas ni farmacocinéticas significativas en los estudios de interacción fármaco-fármaco desarrollados, especialmente con pseudoefedrina o teofilina (400 mg/día).

La absorción de cetirizina no se reduce con la comida, aunque la velocidad de absorción disminuye.

**3.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

Hay muy pocos datos clínicos disponibles sobre la exposición de cetirizina durante el embarazo. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas o mujeres en periodo de lactancia, porque la cetirizina se excreta por la leche materna.

**Fertilidad**

No se dispone de datos en humanos.

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

Las medidas objetivas no han mostrado efectos clínicos relevantes de la cetirizina, a las dosis recomendadas de 10 mg, sobre la capacidad para conducir, la latencia al sueño y la respuesta motora. Por lo tanto, los pacientes que vayan a conducir, realizar actividades potencialmente peligrosas o utilizar maquinaria deberán tener en cuenta su respuesta al fármaco. En estos pacientes sensibles, el uso conjunto de alcohol o cualquier depresor del SNC puede causar disminuciones adicionales en el estado de alerta y alteración del rendimiento.

### 3.8 Reacciones adversas

Los estudios clínicos han demostrado que cetirizina a la dosis recomendada tiene reacciones adversas menores sobre el SNC, incluyendo somnolencia, fatiga, mareo y dolor de cabeza. En algunos casos se ha notificado estimulación paradójica del SNC.

Aunque la cetirizina es un antagonista selectivo de los receptores periféricos H1 y está relativamente libre de actividad anticolinérgica, se han notificado casos aislados de dificultad para la micción, trastornos de la acomodación ocular y sequedad de boca.

Se ha notificado casos de función hepática anormal con aumento de las enzimas hepáticas, acompañadas por aumento de la bilirrubina. Muchos de estos casos se resuelven tras la interrupción del tratamiento.

#### Ensayos clínicos

Están disponibles los datos de los ensayos clínicos controlados doble ciego o ensayos farmacoclinicos que incluyeron más de 3200 pacientes expuestos a cetirizina, que cuantificaron la seguridad comparando la cetirizina con un placebo u otro antihistamínico a la dosis recomendada (10 mg al día de cetirizina).

En este conjunto, se notificaron en una proporción igual o superior al 1 % las siguientes reacciones adversas para 10 mg de cetirizina en los ensayos controlados con placebo:

| Reacciones adversas (MedDRA)                                      | 10 mg de Cetirizina<br>(n=3260) | Placebo<br>(n=3061) |
|---|---------------------------------|---------------------|
| Trastornos psiquiátricos  |                                 |                     |
| Somnolencia   | 9,63 %                          | 5,00 %              |
| Trastornos del sistema nervioso central y periférico              |                                 |                     |
| Mareos  | 1,10 %                          | 0,98 %              |
| Dolor de cabeza   | 7,42 %                          | 8,07 %              |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               |                                 |                     |
| Faringitis  | 1,29 %                          | 1,34 %              |
| Trastornos gastrointestinales                                     |                                 |                     |
| Dolor abdominal   | 0,98 %                          | 1,08 %              |
| Sequedad de boca  | 2,09 %                          | 0,82 %              |
| Náuseas   | 1,07 %                          | 1,14 %              |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |                                 |                     |
| Fatiga  | 1,63 %                          | 0,95 %              |

Aunque estadísticamente más frecuente que en el grupo placebo, la somnolencia fue de leve a moderada en la mayoría de los casos. Las pruebas objetivas han demostrado que las actividades usuales diarias no se ven afectadas por la dosis diaria recomendada en voluntarios jóvenes sanos, como se demostró por otros estudios.

Las reacciones adversas en una proporción igual o superior al 1 % en niños de 6 meses a 12 años, incluidos en los ensayos controlados con placebo, son:

| Reacciones adversas (MedDRA)   | 10 mg de cetirizina<br>(n=1656) | Placebo<br>(n=1294) |
|--|---------------------------------|---------------------|
| Trastornos psiquiátricos<br>somnolencia  | 1,8 %                           | 1,4 %               |
| Trastornos respiratorios, torácicos y<br>mediastínicos<br>Rinitis              | 1,4 %                           | 1,1 %               |
| Trastornos gastrointestinales<br>Diarrea                                       | 1,0 %                           | 0,4 %               |
| Trastornos generales y alteraciones<br>en el lugar de administración<br>Fatiga | 1,0 %                           | 0,3 %               |

*Experiencia post-comercialización*

Además de las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos y mencionadas anteriormente, en la experiencia post-comercialización se han descrito casos aislados de las siguientes reacciones adversas al fármaco. Para estas reacciones adversas notificadas menos frecuentemente, la estimación de la frecuencia (poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ ) se hizo basándose en la experiencia post-comercialización.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: hipersensibilidad

Muy raras: shock anafiláctico

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: agitación,

Raras: agresividad, confusión, depresión, alucinación, insomnio

Muy raras: tic

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: parestesia

Raras: convulsiones, trastornos del movimiento

Muy raras: disgeusia, síncope, temblor, distonía, discinesia

Trastornos oculares:

Muy raras: trastornos de la acomodación, visión borrosa, giro ocular.

Trastornos cardíacos:

Raras: taquicardia

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: diarrea

Trastornos hepatobiliares:

Raras: función hepática anormal (aumento de las transaminasas, fosfatasa alcalina,  $\gamma$ -GT y bilirrubina)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

*Poco frecuentes:* prurito, sarpullido

*Raras:* urticaria

*Muy raras:* edema angioneurótico, erupción debida al fármaco

*Trastornos renales y urinarios:*

*Muy raras:* disuria, enuresis

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

*Poco frecuentes:* astenia, malestar

*Raras:* edema

*Exploraciones complementarias:*

*Raras:* aumento de peso.

*"Debe comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción adversa que no estuviera descrito en el inserto".*

### 3.9 Sobredosis

#### Síntomas

Los síntomas observados después de una sobredosis de cetirizina están principalmente asociados con efectos sobre el SNC o con efectos que podrían sugerir un efecto anticolinérgico.

Los efectos adversos notificados después de la ingesta de al menos 5 veces la dosis diaria recomendada son: confusión, diarrea, mareo, fatiga, dolor de cabeza, malestar, midriasis, prurito, nerviosismo, sedación, somnolencia, estupor, taquicardia, temblor y retención urinaria.

#### Tratamiento

No hay un antídoto conocido específico para cetirizina.

De producirse, se recomienda un tratamiento sintomático o de apoyo. El lavado gástrico se podrá realizar tras una ingesta reciente. La cetirizina no se elimina de forma efectiva por diálisis.

## 4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 4.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihistamínico de uso sistémico, derivado piperazínico;

La cetirizina, un metabolito humano de la hidroxizina, es un potente y selectivo inhibidor de los receptores periféricos H1. Los estudios in vitro de unión a receptores no han mostrado afinidad medible nada más que por los receptores H1.

Además de su efecto anti-H1, la cetirizina demostró que exhibía actividades antialérgicas: a una dosis de 10 mg una vez al día o dos veces al día, inhibe la última fase de reclutamiento de eosinófilos, en la piel y el tejido conjuntivo de sujetos a los que se sometió a un test de alérgenos por vía tópica.

Estudios en voluntarios sanos muestran que la cetirizina a dosis de 5 y 10 mg inhibe estrechamente las pápulas y eritemas inducidos por altas concentraciones de histamina en la piel, pero no se establece la correlación con la eficacia.

En un estudio de 35 días en niños de 5 a 12 años, no se encontró tolerancia a los efectos antihistamínicos de la cetirizina (supresión de la pápula y del eritema). Cuando se interrumpe el tratamiento con cetirizina después de una administración repetida, la piel recupera su reactividad normal a la histamina en 3 días.

En un estudio de 6 semanas, controlado con placebo con 186 pacientes con rinitis alérgica y asma de leve a moderado, 10 mg de cetirizina administrados una vez al día, mejoraron los síntomas de la rinitis y no alteraron la función pulmonar. Este estudio avala la seguridad de la administración de cetirizina a pacientes alérgicos con asma de leve a moderado.

En un estudio controlado con placebo, la cetirizina administrada a la dosis diaria mayor de 60 mg durante 7 días no provocó una prolongación estadísticamente significativa del intervalo QT. A la dosis recomendada, la cetirizina ha demostrado que mejora la calidad de vida de de los pacientes con rinitis perenne o rinitis alérgica estacional.

**4.2 Propiedades farmacocinéticas**

La concentración plasmática máxima en el estado de equilibrio es aproximadamente de 300 ng/mL y se alcanza en 1,0 ± 0,5 h. No se observa acumulación de cetirizina tras la administración de dosis diarias de 10 mg durante 10 días. La distribución de los parámetros farmacocinéticos como la concentración máxima (Cmax) y el área debajo de la curva (AUC) es monocompartmental en voluntarios sanos.

El grado de absorción de la cetirizina no se reduce con la comida, aunque la velocidad de absorción disminuye.

El grado de biodisponibilidad es similar cuando la cetirizina se administra como solución, cápsula o tableta.

El volumen aparente de distribución es 0,50 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas de cetirizina es del 93 ± 0,3 %. La cetirizina no modifica la unión de la warfarina a proteínas.

La cetirizina no sufre mayoritariamente efecto primer paso. Dos terceras partes de la dosis se excreta sin modificación por la orina. La semivida terminal es aproximadamente de 10 horas.

La cetirizina muestra una cinética lineal en el rango de 5 a 60 mg.

**Poblaciones especiales**

**Pacientes de edad avanzada:** Tras una única administración de una dosis oral de 10 mg a 16 pacientes de edad avanzada, la semivida aumentó un 50 % y el aclaramiento disminuyó en un 40 % en comparación con los pacientes normales. La disminución en el aclaramiento de la cetirizina en estos voluntarios parece relacionarse con la disminución de su función renal.

**Niños, lactantes y niños pequeños:** La semivida de la cetirizina fue de 6 horas en niños de 6-12 años y 5 horas en niños de 2-6 años. En lactantes y niños pequeños de 6 a 24 meses, se redujo a 3,1 horas.

**Pacientes con insuficiencia renal:** La farmacocinética del fármaco fue similar en pacientes con insuficiencia leve (aclaramiento de creatinina mayor de 40 mL/min) y voluntarios sanos. Los pacientes con insuficiencia renal moderada tuvieron un incremento de 3 veces en la semivida y una disminución del 70 % del aclaramiento comparado con voluntarios sanos. Los pacientes en hemodiálisis (aclaramiento de creatinina de menos de 7 mL/min) a los que se daba una única dosis oral de 10 mg de cetirizina tuvieron un aumento de 3 veces en la semivida y una disminución del 70 % en el aclaramiento comparados con los voluntarios sanos. La cetirizina se eliminaba poco por hemodiálisis. Es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** Los pacientes con enfermedad hepática crónica (cirrosis hepatocelular, colestática y biliar) a los que se dio 10 ó 20 mg de cetirizina en una única dosis, tuvieron un incremento del 50 % en la semivida con una disminución de un 40 % en el aclaramiento comparado como los voluntarios sanos. Solo es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática dañada si presentan daño renal concomitante.

**4.3 Datos Preclínicos sobre Seguridad**

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción

**5. DATOS FARMACÉUTICOS**

**5.1 Lista de excipientes**

**Excipientes:** Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón de maíz, talco purificado, estearato de magnesio, croscamelosa de sodio, Almidón glicolato de sodio (Tipo A), sílice coloidal anhidro, Opadry White (OY-IN-58901).

#### 5.2 Incompatibilidades

Ninguna.

#### 5.3 Período de validez

3 años. No utilice **LERGYNN 10 mg Tableta recubierta** después de la fecha de expiración que aparece en los envases.

#### 5.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a una temperatura no mayor a 30°C.

*“No utilice el producto si observa signos visibles de deterioro del producto”*

*“La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a lo que indique su médico o farmacéutico”.*

*“Consultar al médico o farmacéutico para cualquier duda sobre la utilización del producto”.*

**MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
VENTA SIN RECETA MÉDICA**

#### Fabricado por:

HIGLANCE LABORATORIES PVT. LTD. -INDIA

#### Para:

**OQ PHARMA S.A.C.**

Av. Industrial N° 160, Oficina F, 2do. Piso, Urb. La Aurora

Ate-Lima-Perú

R.U.C.:20478223863

Telf.: 326 7200

## FICHA TÉCNICA PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

### LIDO-DENT 2%/1:8000 Solución Inyectable

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LIDO-DENT 2%/1:80000 Solución Inyectable

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cartucho contiene:

|                             |           |
|-----------------------------|-----------|
| Lidocaína Clorhidrato ..... | 36.000 mg |
| Epinefrina .....            | 0.0225 mg |
| Excipientes c.s.p. ....     | 1.8 mL    |

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 5.1.

#### 3. DATOS CLÍNICOS

##### 3.1 Indicaciones terapéuticas

LIDO-DENT 2%/1:80000 Solución Inyectable es una solución anestésica local para su uso en la anestesia de infiltración dental y todas las técnicas de bloqueo de los nervios dentales.

##### 3.2 Dosis y Vía de administración

Infiltración: la dosis habitual es de 1 ml.

Bloqueo nervioso: la dosis habitual es de 1.5 a 2 ml.

La dosis máxima recomendada lidocaína cuando se administra con epinefrina es de 500 mg.

Los niños y los pacientes de edad avanzada o pacientes debilitados requieren dosis más pequeñas.

##### Vía de administración

El medicamento debe inyectarse por vía de infiltración.

##### 3.3 Contraindicaciones

La administración de LIDO-DENT 2%/1:80000 Solución Inyectable está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad conocida a anestésicos de tipo amida.
- El uso de un vasoconstrictor está contraindicado para la anestesia de los dedos de las manos, los pies, la punta de la nariz, las orejas y el pene.

- No se debe administrar lidocaína con epinefrina por vía intravenosa.

### **3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Al igual que otros anestésicos locales, la lidocaína con epinefrina debe usarse con precaución en pacientes con epilepsia, conducción cardíaca alterada, función respiratoria alterada y en pacientes con función hepática alterada si es probable que la dosis o el lugar de administración produzcan niveles elevados en sangre.

Debe haber instalaciones de reanimación disponibles cuando se administran anestésicos locales.

El efecto de los anestésicos locales puede reducirse si se aplica una inyección en un área inflamada o infectada. Las soluciones que contienen epinefrina deben usarse con precaución en pacientes con hipertensión, enfermedad cardíaca, insuficiencia cerebrovascular o tirotoxicosis.

Siempre que sea posible, deben utilizarse soluciones que contengan epinefrina para prolongar la anestesia y reducir la absorción sistémica. Esto es particularmente importante en áreas muy vasculares.

#### **Advertencia sobre excipiente:**

LIDO-DENT 2%/1:80000 Solución Inyectable contiene metabisulfito de sodio que rara vez puede causar reacciones de hipersensibilidad graves y broncoespasmo. Esto puede manifestarse como sarpullido, hinchazón, presión arterial baja y dificultad para respirar y puede ser más frecuente en personas con antecedentes de alergias y asma.

### **3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Usar con precaución en pacientes que toman antidepresivos tricíclicos, IMAO o que reciben potentes agentes anestésicos generales.

### **3.6 Embarazo, Lactancia y Fertilidad**

Aunque no hay evidencia de estudios en animales de daño al feto, como ocurre con todos los medicamentos, la lidocaína no debe administrarse al comienzo del embarazo a menos que se considere que los beneficios superan los riesgos.

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

LIDO-DENT 2%/1:80000 Solución Inyectable no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **3.8 Reacciones adversas**

Al igual que con otros anestésicos locales, las reacciones adversas a la lidocaína con epinefrina son extremadamente raras en la práctica odontológica y suelen ser el resultado de concentraciones sanguíneas excesivamente altas debido a una inyección intravascular inadvertida, una dosis excesiva, una absorción rápida u ocasionalmente a hipersensibilidad, idiosincrasia o tolerancia

disminuida en la parte del paciente. En tales circunstancias, se producen efectos sistémicos que afectan al sistema nervioso central y / o al sistema cardiovascular.

Las reacciones del SNC son excitadoras y / o depresivas y pueden caracterizarse por nerviosismo, mareos, visión borrosa y temblores, seguidos de somnolencia, convulsiones, inconsciencia y posiblemente paro respiratorio. Las reacciones excitadoras pueden ser muy breves o pueden no ocurrir en absoluto, en cuyo caso las primeras manifestaciones de toxicidad pueden ser somnolencia, confundirse con inconsciencia y paro respiratorio.

Las reacciones cardiovasculares son depresivas y pueden caracterizarse por hipotensión, depresión miocárdica, bradicardia y posiblemente paro cardíaco.

Las reacciones alérgicas son extremadamente raras. Pueden caracterizarse por lesiones cutáneas, urticaria, edema o reacciones anafilactoides. La detección de sensibilidad mediante pruebas cutáneas tiene un valor dudoso.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

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

### **3.9 Sobredosis**

Sin datos.

## **4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **4.1 Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Anestésicos, locales, amidas.

Código ATC: N01BB02.

En dosis altas, la lidocaína tiene una acción similar a la quinidina sobre el miocardio, es decir, un depresor cardíaco. Todos los anestésicos locales estimulan el SNC y pueden producir ansiedad, inquietud y temblores.

### **4.2 Propiedades farmacocinéticas**

La lidocaína se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal, las membranas mucosas y a través de la piel dañada. Se absorbe rápidamente en los lugares de inyección, incluido el músculo.

La vida media de eliminación es de 2 horas. La lidocaína sufre un metabolismo de primer paso en el hígado. Menos del 10% de la dosis se excreta sin cambios por los riñones.

La velocidad de aparición y la duración de la acción de la lidocaína aumentan con la adición de un vasoconstrictor y se reduce la absorción en el lugar de la inyección.

### **4.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

El clorhidrato de lidocaína y la epinefrina son ingredientes activos bien establecidos.

## **5. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **5.1 Lista de excipientes**

Cloruro de sodio, Metabisulfito de sodio, Edetato de sodio, Agua para inyección, Ácido clorhídrico e Hidróxido de sodio.

### **5.2 Incompatibilidades**

Ninguno declarado.

### **5.3 Tiempo de vida útil**

2 años. No utilice LIDO-DENT 2%/1:80000 Solución Inyectable después de la fecha de expiración que aparece en los envases.

### **5.4 Precauciones especiales de conservación**

Almacenar a temperatura no mayor de 30°C. Proteger de la Luz.

### **5.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo a la normativa local.

### **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

MARZO 2022

### **Fabricado por:**

Laboratorios Zeyco, S.A. de C.V. – México

### **Para:**

OQCORP S.A.C.

Av. Industrial N° 160, Of. A, 2do. Piso,

Urb. La Aurora – Ate – Lima. Perú

R.U.C.: 20605653333

Tel.: 326 7200

**Ficha Técnica para el profesional de la salud**  
**MERGNEX PLUS**  
**Levonorgestrel 1.5 mg**  
**Tableta**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MERGNEX PLUS 1.5 mg Tableta

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada tableta contiene:

Levonorgestrel..... 1.5 mg  
Excipientes c.s.p..... 1 tableta

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 5.1.

**3. DATOS CLÍNICOS**

**3.1 Indicaciones terapéuticas**

Está indicado como anticonceptivo de emergencia dentro de las 72 horas siguientes a haber mantenido relaciones sexuales sin protección o fallo de un método anticonceptivo.

**3.2 Dosis y Vía de administración**

Para administración por vía oral:

Se debe tomar una tableta, tan pronto como sea posible, preferiblemente dentro de las 12 horas siguientes, y no más tarde de 72 horas después de haber mantenido relaciones sexuales sin protección (ver sección 4.1).

Si se producen vómitos durante las tres horas siguientes a la toma de la tableta, debe tomarse otra tableta inmediatamente.

Se recomienda a las mujeres que han utilizado medicamentos inductores de enzimas durante las últimas 4 semanas, y que necesitan una anticoncepción de emergencia, que utilicen un anticonceptivo de emergencia no hormonal, es decir un DIU-Cu, o que tomen una dosis doble de levonorgestrel (es decir, 2 tabletas a la vez) si no pueden o no desean utilizar el DIU-Cu (ver sección 3.5).

Levonorgestrel puede tomarse en cualquier momento del ciclo menstrual, a menos que se haya producido un retraso de la hemorragia menstrual.

Tras la utilización de la anticoncepción oral de emergencia se recomienda utilizar un método de barrera (preservativo, diafragma, espermicida o capuchón cervical) hasta el inicio del siguiente ciclo menstrual. La utilización de levonorgestrel no contraindica la continuación de la anticoncepción hormonal regular.

**Población pediátrica**

Levonorgestrel no está recomendado para su empleo en niñas.

Los datos disponibles en mujeres menores de 16 años son muy limitados.

**3.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1.

**3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La anticoncepción de emergencia es un método de uso ocasional. En ningún caso debe sustituir a un método anticonceptivo convencional.

La anticoncepción de emergencia no evita el embarazo en todos los casos. Si no existe certeza sobre el momento en el que se produjeron las relaciones sexuales sin protección o si dichas relaciones tuvieron lugar hace más de 72 horas en el mismo ciclo menstrual, puede haberse producido un embarazo. Por lo tanto, si el tratamiento con levonorgestrel se administra tras una segunda relación sexual puede no ser eficaz para evitar el embarazo. Deberá descartarse un posible embarazo si la menstruación se retrasa más de 5 días, si se produce una hemorragia anormal en la fecha habitual prevista para la regla o si se sospecha un embarazo por cualquier otro motivo.

Si se produjera un embarazo tras el tratamiento con levonorgestrel, se debe considerar la posibilidad de un embarazo ectópico. Es probable que el riesgo absoluto de aparición de un embarazo ectópico sea bajo, ya que levonorgestrel impide la ovulación y la fecundación. El embarazo ectópico puede continuar, a pesar de la aparición de hemorragia uterina.

Por lo tanto, no se recomienda administrar levonorgestrel a pacientes con riesgo de sufrir un embarazo ectópico (con antecedentes de salpingitis o embarazo ectópico).

Levonorgestrel no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Los síndromes graves de malabsorción, como la enfermedad de Crohn, pueden disminuir la eficacia de levonorgestrel.

Tras la ingesta de Levonorgestrel los periodos menstruales suelen ser normales y aparecen en la fecha prevista. Algunas veces se pueden adelantar o retrasar algunos días con respecto a la fecha prevista. Se debe aconsejar a las mujeres que acudan al médico para iniciar o adoptar un método regular de anticoncepción. Si no aparece hemorragia por privación, en caso de anticoncepción hormonal normal, en el próximo periodo libre de tabletas tras la administración de levonorgestrel debe descartarse un posible embarazo.

La administración reiterada dentro de un ciclo menstrual está desaconsejada debido a la posibilidad de alteraciones en el ciclo.

Datos limitados y no concluyentes sugieren que la eficacia de Levonorgestrel se puede ver reducida por el aumento de peso o del índice de masa corporal (IMC) (ver sección 4.1). Todas las mujeres, deben tomar el anticonceptivo de emergencia lo antes posible después de haber mantenido una relación sexual sin protección, independientemente del peso corporal de la mujer o de su IMC.

Levonorgestrel no es tan eficaz como los métodos anticonceptivos convencionales y sólo está indicado como medida de emergencia. Deben recomendarse métodos anticonceptivos convencionales a aquellas mujeres que demandan tratamientos anticonceptivos de emergencia en reiteradas ocasiones.

Los anticonceptivos de emergencia no reemplazan las precauciones necesarias frente a las infecciones de transmisión sexual.

54/53

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

### 3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo del levonorgestrel aumenta con el uso concomitante de inductores enzimáticos Hepáticos, principalmente inductores de la enzima CYP3A4. Se ha observado que la administración concomitante de efavirenz reduce los niveles plasmáticos de levonorgestrel (AUC) en aproximadamente un 50%.

Entre los fármacos que se sospecha tienen una capacidad similar de reducir los niveles plasmáticos de levonorgestrel se incluyen barbitúricos (incluyendo primidona), fenitoína, carbamazepina, medicamentos a base de plantas que contienen Hypericum Perforatum (Hierba de San Juan), rifampicina, ritonavir, rifabutin y griseofulvina.

En mujeres que han utilizado fármacos inductores enzimáticos durante las últimas 4 semanas y que necesitan anticoncepción de emergencia, debe considerarse el uso de la anticoncepción de emergencia no hormonal (es decir, un DIU-Cu). La toma de una dosis doble de levonorgestrel (es decir, 3000 microgramos dentro de las 72 horas posteriores a la relación sexual sin protección) es una opción para las mujeres que no pueden o no desean utilizar el DIU-Cu, aunque esta combinación específica (una dosis doble de levonorgestrel durante el uso concomitante de un inductor enzimático) no se ha estudiado. Los medicamentos que contienen levonorgestrel pueden aumentar el riesgo de toxicidad de la ciclosporina debido a la posible inhibición del metabolismo de la ciclosporina.

### 3.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

#### Embarazo

Levonorgestrel no debe administrarse a mujeres embarazadas. Su administración no interrumpirá el embarazo. En el caso de que el embarazo continúe, los limitados datos epidemiológicos de que se dispone no indican efectos adversos sobre el feto, no obstante, no existen datos clínicos sobre las consecuencias potenciales si se toman dosis mayores de 1,5 mg de levonorgestrel (ver sección 4.3).

#### Lactancia

Levonorgestrel se excreta con la leche materna. La exposición potencial del lactante a levonorgestrel puede reducirse si la mujer toma la tableta inmediatamente después de una toma y evitar la lactancia al menos 8 horas después de la administración de levonorgestrel.

#### Fertilidad

Levonorgestrel aumenta la posibilidad de alteraciones en el ciclo que a veces pueden conducir a adelantar o retrasar la fecha de ovulación, modificando en consecuencia las fechas de fertilidad. A pesar de que no hay datos de fertilidad a largo plazo, después del tratamiento con levonorgestrel se espera un rápido retorno a la fertilidad y por lo tanto, se debe continuar con los anticonceptivos habituales o iniciarlos tan pronto como sea posible, después de haber utilizado levonorgestrel (Anticonceptivo de Emergencia).

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

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas.

### 3.8 Reacciones adversas

La reacción adversa notificada más frecuentemente fue: náuseas.

| Sistema de clasificación de órganos MedDRA 14.1                   | Frecuencia de reacciones adversas            |  |
|---|--|--|
|   | Muy frecuentes (≥10%)                        | Frecuentes (≥1/100 a 1/10)   |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Cefalea                                      | Mareos   |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Náuseas, dolor en el abdomen bajo            | Diarrea, vómitos   |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                   | Sangrado no relacionado con la menstruación* | Retraso de más de 7 días en la menstruación**<br>Menstruación irregular<br>Mastalgia |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Cansancio                                    |  |

\*Las pautas de sangrado se pueden ver temporalmente alteradas, pero la mayoría de las mujeres tendrán su siguiente periodo menstrual en los 5-7 días alrededor de la fecha esperada.

\*\* Si el siguiente periodo menstrual se retrasa más de 5 días, se debe descartar un posible embarazo.

Además durante el periodo post-comercialización, se han notificado las siguientes reacciones adversas:

#### Trastornos gastrointestinales

Muy raros (<1/10,000): dolor abdominal,

#### Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Muy raros (< 1/10.000): exantema, urticaria, prurito.

#### Trastornos del sistema reproductor y de las mamas:

Muy raros (< 1/10.000): dolor pélvico, dismenorrea.

#### Trastornos generales y del lugar de administración:

Muy raro (< 1/10.000): edema facial.

### 3.9 Sobredosis

No se han registrado reacciones adversas graves tras la ingestión aguda de grandes dosis de anticonceptivos orales. Una sobredosis puede provocar náuseas y una posible hemorragia por privación. No existen antidotos específicos y el tratamiento debe ser sintomático.

## 4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 4.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, anticonceptivos de emergencia, código ATC: G03AD01.

#### Mecanismo de acción

A las dosis recomendadas, se piensa que el levonorgestrel actúa principalmente evitando la ovulación y la fecundación si la relación sexual ha tenido lugar en la fase preovulatoria, que es el momento en el que la posibilidad de fecundación es más elevada. Levonorgestrel no es eficaz una vez iniciado el proceso de implantación.

#### 4.2 Propiedades farmacocinéticas

##### **Absorción**

El levonorgestrel administrado por vía oral se absorbe rápidamente y casi por completo.

##### **Distribución**

Los resultados de un estudio farmacocinético llevado a cabo en 16 mujeres sanas mostraron que tras la ingestión de una tableta de Levonorgestrel se alcanzaron niveles séricos máximos de levonorgestrel de 18.5 ng/ml al cabo de 2 horas. Tras alcanzar los niveles séricos máximos, la concentración de levonorgestrel disminuye con una semivida de eliminación media de aproximadamente 26 horas.

##### **Metabolismo o Biotransformación**

El levonorgestrel no se excreta de forma inalterada, sino en forma de metabolitos.

##### **Eliminación**

Sus metabolitos se excretan en proporciones aproximadamente iguales en orina y en heces. La biotransformación sigue las rutas conocidas del metabolismo de los esteroides: es decir, levonorgestrel es hidroxilado por las enzimas hepáticas principalmente CYP3A4 y sus metabolitos son excretados después de la glucuronidación por las glucuronidasas hepáticas.

No se conocen metabolitos con actividad farmacológica.

El levonorgestrel se une a la albúmina sérica y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

Sólo alrededor de un 1.5% de los niveles séricos totales está presente en forma de esteroide libre, estando un 65% unido de forma específica a la SHBG. La biodisponibilidad absoluta del levonorgestrel es casi del 100% de la dosis administrada.

Alrededor de un 0.1% de la dosis puede pasar al lactante a través de la leche de la madre.

#### 4.3 Datos Preclínicos sobre Seguridad

Los estudios experimentales con altas dosis de levonorgestrel realizados en animales han mostrado virilización de los fetos hembra.

Datos preclínicos revelaron que no existía un riesgo especial para los humanos, en base a estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad potencial, más allá de la información incluida en otras secciones de esta Ficha Técnica

#### 5. DATOS FARMACÉUTICOS

##### 5.1 Lista de excipientes

Almidón pregelatinizado, Estearato de magnesio, lactosa monohidrato.

##### 5.2 Incompatibilidades

No procede.

##### 5.3 Período de validez

3 años. No utilizar MERGYNEX PLUS 1.5 mg Tableta después de la fecha de expiración que aparece en los envases.

##### 5.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a una temperatura no mayor de 30°C, proteger de la luz.

##### 5.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cualquier material del producto o residuos no utilizados debe eliminarse de acuerdo a la normativa.

##### FECHA DE REVISIÓN:

ABRIL 2018

3/6/18

**FICHA TÉCNICA PARA EL PROFESIONAL DE SALUD****NOTIPHARM®**  
**Clotrimazol 1.0 g + Gentamicina 0.1 g + Betametasona 0.05 g**  
**Crema****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

NOTIPHARM® 1.0 g + 0.1 g + 0.05 g Crema

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada 100g contiene:

Clotrimazol ..... 1.0 g

Gentamicina ..... 0.1 g

(Como Gentamicina Sulfato)

Betametasona ..... 0.05 g

(Como Betametasona Dipropionato)

Excipientes c.s.p. .... 100 g

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 5.1.

**3. INFORMACIÓN CLÍNICA****3.1. Indicaciones terapéuticas**

NOTIPHARM® 1.0 g + 0.1 g + 0.05 g Crema está indicado para el tratamiento de dermatosis sensibles a los corticosteroides en las que existe o se sospecha una infección bacteriana y/o fúngica. La crema es particularmente adecuada para su uso en las etapas exudativas de la enfermedad.

**3.2. Dosis y Vía de administración*****Dosis/Aplicación***

*Adolescentes y adultos:*

Aplicar una capa fina sobre las zonas afectadas de la piel dos veces al día (mañana y noche) y masajear suavemente, cubriendo toda la lesión y la zona sana circundante de la piel.

La duración del tratamiento depende de los hallazgos clínicos y microbiológicos y de la respuesta a la terapia.

Para tinea pedis, se puede considerar necesaria una terapia más prolongada (2 a 4 semanas).

*Niños de 2 a 12 años:*

Aplique una pequeña cantidad solo sobre la piel afectada y frote suavemente. No use más de dos veces al día con al menos 6-12 horas entre aplicaciones. La aplicación en la cara, el cuello, el cuero cabelludo, los genitales, el área rectal y las áreas intertriginosas de la piel debe realizarse bajo supervisión médica. El límite de la duración del tratamiento es de 5 a 7 días.

**3.3. Contraindicaciones**

Las infecciones de la piel [de origen viral, bacteriano (incluyendo la TB) y micótico], las reacciones a la vacunación, las úlceras cutáneas y el acné están contraindicadas para los corticosteroides aplicados localmente. Si tiene rosácea o dermatitis perioral, no utilizar en el rostro.

Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o excipientes del preparado, a otros antibióticos aminoglucósidos (alergia cruzada con gentamicina) o derivados del imidazol (alergia cruzada con clotrimazol).

NOTIPHARM® 1.0 g + 0.1 g + 0.05 g Crema no está diseñado para usarse debajo de vendajes oclusivos.

NOTIPHARM® 1.0 g + 0.1 g + 0.05 g Crema no debe usarse en las membranas mucosas, en el ojo o cerca de los ojos.

**3.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Si se produce irritación o sensibilización por el uso de NOTIPHARM® 1.0 g + 0.1 g + 0.05 g Crema, se debe suspender el tratamiento e iniciar la terapia adecuada.

La absorción sistémica de los principios activos aplicados tópicamente se puede aumentar si NOTIPHARM® 1.0 g

+ 0.1 g + 0.05 g Crema se usa en un área grande, especialmente en el caso de un uso a largo plazo o cuando se usa sobre la piel dañada. En estas condiciones, pueden producirse efectos adversos

como los que se producen tras la aplicación sistémica de los principios activos. Se recomienda especial precaución cuando se utilice en niños en estos casos.

Con el uso sistémico simultáneo de antibióticos aminoglucósidos, cabe esperar toxicidad acumulativa (ototoxicidad, nefrotoxicidad) con una mayor absorción dérmica.

Se debe prestar atención a una posible alergia cruzada con otros antibióticos aminoglucósidos.

Pueden aparecer microorganismos no sensibles durante el tratamiento a largo plazo con preparaciones que contienen un antibiótico. En tal caso, o si se produce una sobreinfección, se debe iniciar el tratamiento adecuado. La aplicación de dosis altas, a gran escala u oclusiva de un corticosteroide fuerte o muy fuerte solo debe realizarse bajo supervisión médica regular, especialmente con respecto a la supresión de la producción endógena de corticosteroides y los posibles efectos metabólicos.

Debe evitarse la aplicación sobre heridas abiertas o piel lesionada.

Si es posible, no se debe exceder un período de aplicación ininterrumpido de 2-3 semanas.

Los corticosteroides muy fuertes, fuertes y moderadamente fuertes deben usarse con precaución en la cara y los genitales y no deben usarse durante más de 1 semana.

En principio, solo se deben usar corticosteroides poco efectivos cerca de los ojos (debido al riesgo de glaucoma).

Los corticosteroides pueden enmascarar los síntomas de una reacción alérgica de la piel a cualquier componente de la preparación.

Se le indica al paciente que use la preparación solo para sus dolencias cutáneas actuales y que no la proporcione a otras personas.

Pueden ocurrir alteraciones visuales con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos (incluyendo intranasales, inhalados e intraoculares). Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otros trastornos visuales, se debe considerar derivar al paciente a un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas del trastorno visual; estos incluyen, entre otros, cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR) que se han informado después del uso sistémico y tópico de corticosteroides

#### *Uso en pacientes pediátricos*

No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 2 años. Los pacientes pediátricos pueden ser más sensibles que los pacientes adultos a la supresión inducida por los corticosteroides tópicos del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA) y a los efectos de los corticosteroides exógenos debido a una mayor absorción debido a la mayor superficie de piel en relación con el peso corporal.

Se ha informado supresión del eje HPA, síndrome de Cushing, retraso del crecimiento lineal, aumento de peso retrasado y aumento de la presión intracraneal en niños que reciben corticosteroides tópicos. Los síntomas de la supresión suprarrenal en niños incluyen niveles bajos de cortisol en plasma y falta de respuesta a la estimulación con ACTH. Los síntomas de aumento de la presión intracraneal incluyen abombamiento de la fontanela, cefalea y papiledema bilateral.

### **3.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Al tratar el área genital o anal con NOTIPHARM® 1.0 g + 0.1 g + 0.05 g Crema, los aditivos de vaselina blanca y parafina viscosa y el uso simultáneo de preservativos de látex pueden provocar una reducción de la resistencia al desgarro y, por lo tanto, un deterioro de la seguridad de los preservativos.

El clotrimazol puede ser antagonista de la anfotericina y otros antibióticos poliénicos cuando se aplica tópicamente.

### **3.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Embarazo:**

Se ha demostrado que la aplicación tópica de corticosteroides es teratogénica en estudios con animales. No hay datos sobre el uso en mujeres embarazadas.

Los aminoglucósidos atraviesan la placenta y pueden causar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. Ha habido informes de sordera congénita bilateral completa e irreversible en niños cuyas madres recibieron aminoglucósidos, incluyendo gentamicina, durante el embarazo. No hay datos suficientes sobre el uso de gentamicina tópica en mujeres embarazadas.

No existen datos suficientes sobre el uso de clotrimazol en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no han mostrado ningún riesgo para el feto (ver "Datos preclínicos").

NOTIPHARM® 1.0 g + 0.1 g + 0.05 g Crema solo debe usarse cuando sea absolutamente necesario.

NOTIPHARM® 1.0 g + 0.1 g + 0.05 g Crema no debe usarse en áreas extensas, en grandes cantidades o durante un largo período de tiempo.

#### **Lactancia:**

No hay información disponible sobre el paso de gentamicina, clotrimazol y corticosteroides aplicados tópicamente a la leche materna, pero los corticosteroides disponibles sistémicamente sí pasan a la leche.

No dar de lactar mientras usa NOTIPHARM® 1.0 g + 0.1 g + 0.05 g Crema en las mamas.

#### **Fertilidad:**

No hay datos disponibles.

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

No se ha estudiado el efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### 3.8. Reacciones adversas

#### *Al inicio de la terapia*

#### *Piel*

Raros: Irritación, quemazón, prurito, sequedad, reacciones de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del preparado y decoloración de la piel.

#### *Para uso oclusivo y/o a largo plazo en áreas extensas*

Los cambios locales en la piel son posibles con el uso oclusivo y/o prolongado de un área grande. Con la aplicación a gran escala, existe la posibilidad de efectos sistémicos (supresión NNR).

Cabe señalar que la reducción de la resistencia a la infección local significa que existe un mayor riesgo de que se produzcan infecciones secundarias.

#### *Piel*

Cambios locales en la piel como atrofia (especialmente en la cara), telangiectasia, estrías, estrías de distensión, sangrado de la piel, púrpura, acné esteroideo, resp. similar a rosácea, dermatitis perioral, hipertrichosis y decoloración de la piel. Se desconoce si la decoloración de la piel es reversible.

#### *Poco frecuentes: Sensibilización de contacto a gentamicina.*

Se observó una posible fotosensibilización en algunos pacientes, pero no pudo reproducirse tras la reaplicación de gentamicina seguida de exposición a la radiación UV.

#### *Sistema endocrino*

Supresión de la síntesis de corticosteroides endógenos, hipercorticosteroidismo con edema.

#### *Metabolismo*

Diabetes mellitus (la manifestación de una previamente latente).

#### *Trastornos oculares*

Visión borrosa

Oído, oído interno/riñón

Cabe esperar ototoxicidad/nefrotoxicidad acumulativa en el caso de un tratamiento a gran escala o de una aplicación sobre la piel dañada con la administración sistémica simultánea de antibióticos aminoglucósidos.

#### *Sistema musculoesquelético*

Osteoporosis, retraso del crecimiento (en niños).

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Peruano de Farmacovigilancia [farmacovigilancia@minsa.gob.pe](mailto:farmacovigilancia@minsa.gob.pe).

### 3.9. Sobredosis y tratamiento

#### *Síntomas*

El uso excesivo o prolongado de corticosteroides tópicos puede provocar la supresión de la función pituitario-suprarrenal e insuficiencia suprarrenal secundaria y síntomas de hiperfunción suprarrenal, incluyendo enfermedad de Cushing.

No se espera que una sola sobredosis de gentamicina cause síntomas.

El uso excesivo y prolongado de gentamicina tópica puede provocar un crecimiento excesivo de hongos o bacterias no sensibles en las lesiones de la piel.

#### *Tratamiento*

Está indicado para un tratamiento sintomático adecuado. Los síntomas agudos de la hiperfunción hiperadrenal suelen ser reversibles. El desequilibrio de electrolitos debe tratarse según sea necesario. Se recomienda la retirada progresiva de los corticoides en casos de toxicidad crónica.

Se debe suspender el tratamiento con NOTIPHARM® 1.0 g + 0.1 g + 0.05 g Crema si aumenta el crecimiento de gérmenes no sensibles, y se debe iniciar una terapia antifúngica o antibacteriana adecuada.

#### 4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### 4.1. Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: D07CC01

###### *Mecanismo de acción*

NOTIPHARM® 1.0 g + 0.1 g + 0.05 g Crema combina los siguientes modos de acción:

La actividad antiinflamatoria del dipropionato de betametasona, el efecto antibacteriano de la gentamicina y el efecto antifúngico del clotrimazol.

###### *Farmacodinámica*

La betametasona como dipropionato es un corticosteroide potente (clase de resistencia III) con efectos antiinflamatorios, antialérgicos y antipruriginosos.

La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido con acción bactericida. Su efecto se basa en la inhibición de la síntesis de proteínas de los gérmenes sensibles. La gentamicina es activa contra muchas bacterias aerobias gramnegativas y algunas grampositivas. En concentraciones de 1-8 µg/ml *in vitro*, la gentamicina inhibe la mayoría de las cepas susceptibles de *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella lacunata*, *Neisseria*, *Proteus* indol positivo e indol negativo, *Pseudomonas* (incluyendo la mayoría de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa*), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Serratia*. Diferentes especies y diferentes cepas de la misma especie pueden mostrar grandes diferencias en la susceptibilidad *in vitro*. Además, la sensibilidad *in vitro* no siempre se correlaciona con la sensibilidad *in vivo*. La gentamicina es ineficaz contra la mayoría de las bacterias, hongos y virus anaerobios. La gentamicina es mínimamente eficaz contra los estreptococos.

La resistencia a la gentamicina puede ocurrir tanto en bacterias gramnegativas como grampositivas.

El clotrimazol es un fármaco antifúngico sintético de tipo imidazol. El espectro de actividad incluye una serie de hongos patógenos humanos y animales.

El clotrimazol es eficaz contra dermatofitos, levaduras y mohos. En pruebas *in vitro*, se demostró que clotrimazol es activo en *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis* y *Candida*, incluyendo *Candida albicans*. Según los conocimientos actuales, el efecto antimicótico de clotrimazol se debe a una inhibición de la síntesis de ergosterol. El ergosterol es un componente esencial de la membrana celular de los hongos.

###### *Eficacia clínica*

No aplica.

##### 4.2. Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios de penetración y absorción con esta preparación.

###### *Absorción*

###### *Betametasona*

El porcentaje de penetración y permeación depende de la región corporal, el estado de la piel, la formulación galénica, la edad y el modo de aplicación.

###### *Gentamicina*

Si la gentamicina se aplica a la piel intacta, la absorción es poco probable. En caso de pérdida de la capa de queratina, inflamación, aplicación oclusiva o a gran escala, cabe esperar un aumento de la absorción percutánea.

###### *Clotrimazol*

La mayor parte de clotrimazol aplicado permanece en el estrato córneo y la absorción sistémica es baja. 6 horas después de la aplicación de clotrimazol radiactivo al 1% sobre piel intacta y con inflamación aguda, se pudieron determinar las siguientes concentraciones; Capa córnea 100 mcg/cm<sup>3</sup>, capa reticular 0.5-1 mcg/cm<sup>3</sup>, tejido subcutáneo 0.1 mcg/cm<sup>3</sup>.

###### *Distribución*

En condiciones normales, solo una fracción de la cantidad de betametasona aplicada localmente se vuelve disponible sistémicamente.

###### *Metabolismo*

No aplica.

###### *Eliminación*

No aplica.

#### 4.3. Datos preclínicos sobre seguridad

##### **Datos preclínicos**

###### *Betametasona*

Estudios con corticosteroides en animales han mostrado toxicidad reproductiva (paladar hendido, malformaciones esqueléticas).

En los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas se observaron gestaciones y partos prolongados y distocia. Además, se observaron reducciones en la supervivencia de las crías, el peso corporal y la ganancia de peso. No hubo alteración de la fertilidad.

No se han probado la mutagenicidad y la carcinogenicidad.

###### *Gentamicina*

En estudios de toxicidad crónica de gentamicina, se observaron efectos nefrotóxicos y ototóxicos en varias especies. Las pruebas anteriores de mutagenicidad no indican ningún potencial mutagénico del fármaco, pero la situación actual de los datos no permite una evaluación de riesgos concluyente.

No se dispone de estudios a largo plazo en animales sobre el potencial carcinogénico de la sustancia.

###### *Clotrimazol*

No hubo indicios de propiedades mutagénicas, teratogénicas o embriotóxicas en experimentos con animales.

#### 5. DATOS FARMACÉUTICOS

##### 5.1. Lista de excipientes

Macrogol cetosteárico éter, Aceite mineral, Propilparabeno, Alcohol cetílico, Propilenglicol, Polietilenglicol 1500, PEG – 100 Estearato y Estearato de glicerilo y Agua purificada.

##### 5.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto no debe mezclarse con otros medicamentos.

##### 5.3. Periodo de validez

3 años. No utilice **NOTIPHARM® 1.0 g + 0.1 g + 0.05 g Crema** después de la fecha expiración que aparece en el envase.

##### 5.4. Precauciones de conservación

Almacenar a temperatura no mayor de 30°C.

##### 5.5. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

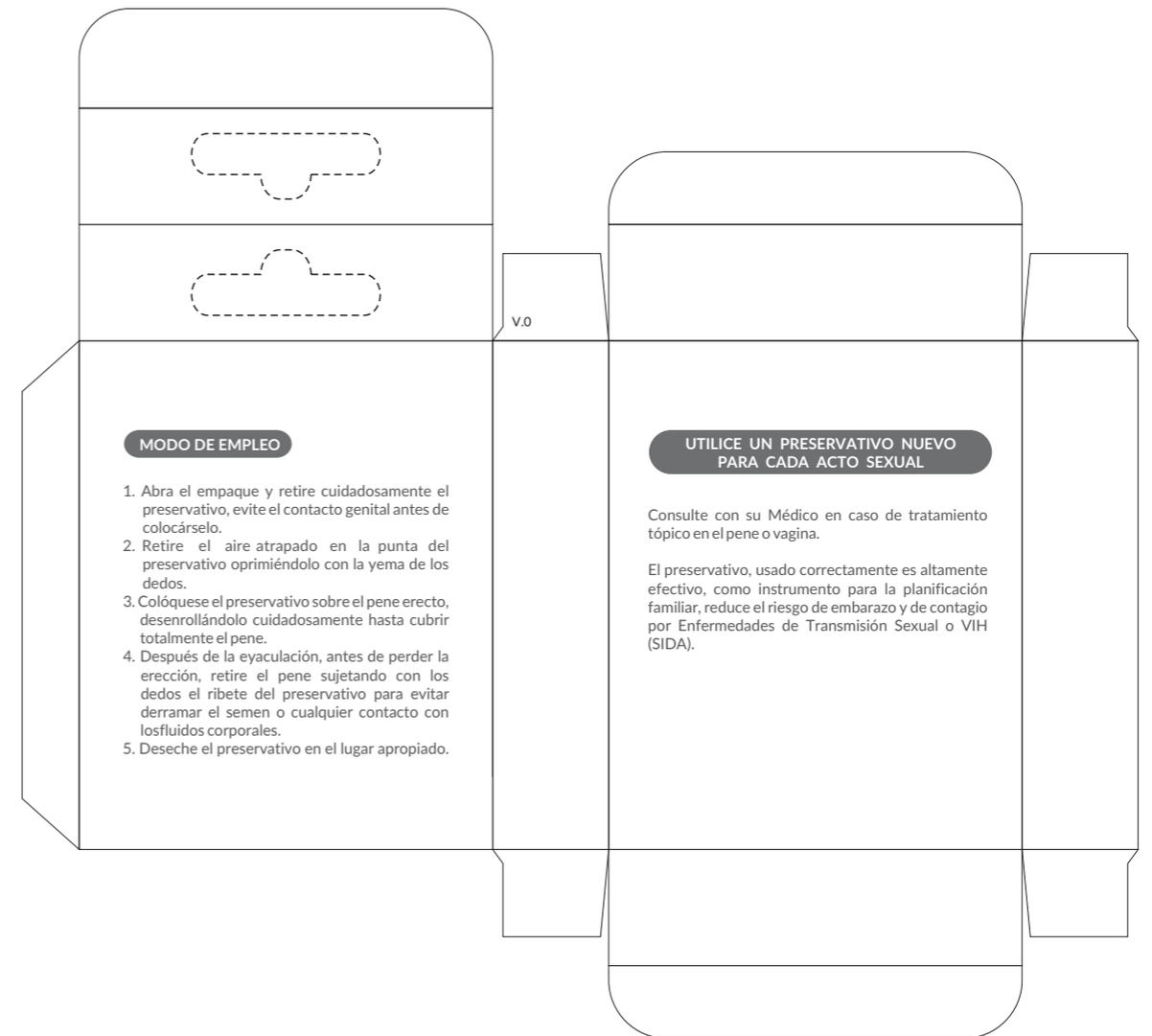
Envases para un solo uso. Desechar cualquier contenido remanente no utilizado tras la administración. Sólo debe usarse este medicamento si el envase no está dañado y la solución es clara.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

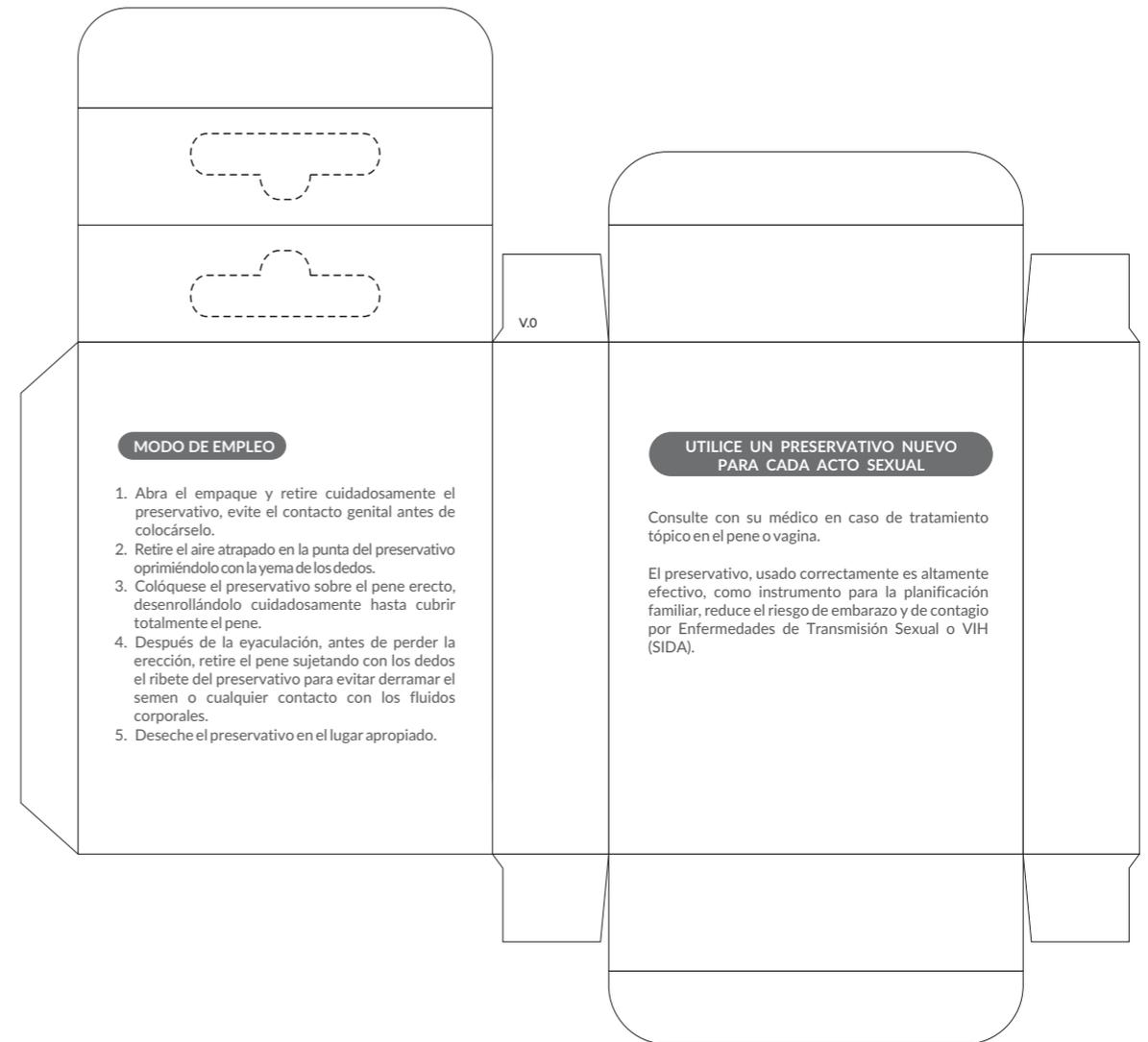
#### FECHA DE REVISIÓN

Enero 2022

# ROTULADO MEDIATO



# ROTULADO MEDIATO X 3



# ROTULADO MEDIATO

