**ANSIOTEN® 25**

**LEVOMEPROMAZINA 25 mg**

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene

Levomepromazina (como Maleato)…….. 25 mg

Excipientes…………………………………...c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos (neurolépticos).

MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS FARMACOCINÉTICOS:

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Fenotiazinas. Código ATC: N05AA02

Mecanismo de Acción

Los neurolépticos poseen propiedades dopaminérgicas que son responsables a la vez de:

- efecto antipsicótico buscado en terapéutica

- efectos secundarios (síndrome extrapiramidal, discinesias, hiperprolactinemia)

Según la bibliografía consultada en el caso de la Levomepromazina esta actividad dopaminérgica es de importancia mediana ya que la actividad antipsicótica es adecuada y los efectos extrapiramidales son notorios pero moderados. La molécula posee también propiedades antihistamínicas, que originan una sedación importante al reducir la psicomotricidad y las reacciones emocionales de donde resulta su utilidad en los estados de agitación, agresividad y angustia de los enfermos mentales, especialmente en las psicosis agudas y crónicas.

Esta actividad sedante es más potente que para otros neurolépticos fenotiazínicos.

También la Levomepromazina presenta propiedades adrenolíticas y anticolinérgicas marcadas.

Por otra parte está dotada de una actividad analgésica importante lo que justifica su uso terapéutico en algias intensas.

Absorción

Según la bibliografía consultada, las concentraciones séricas máximas se alcanzan entre 1 y 3 horas después de la administración oral. La vida media de la Levomepromazina es muy variable según los sujetos (de 15 a 78 horas). La biodisponibilidad es de un 50 %. Los metabolitos de la Levomepromazina son derivados sulfóxidos y un derivado demetilado activo. La eliminación es urinaria y fecal.

Datos preclínicos sobre seguridad

Según la bibliografía consultada, los valores de toxicidad aguda (DL50) en el ratón fueron: 375 mg/kg por vía oral, 70 mg/kg por vía intravenosa y 300 mg/kg por vía subcutánea.

Administrada a dosis diarias de 5 y 10 mg/kg p.o durante un mes a ratas y durante tres meses a perros, el producto se toleró bien en las dos especies, especialmente en el plano hepato-renal y sanguíneo. Los exámenes histológicos de los principales órganos no han mostrado ninguna lesión importante imputable a la acción tóxica del producto.

Además en el perro la Levomepromazina administrada por vía oral durante 3 meses a dosis de 20 a 40 mg/Kg/día no produce efectos tóxicos importantes.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

ANSIOTEN® 25 está indicado para:

1- Esquizofrenia, psicosis agudas transitorias y estados paranoides incluyendo psicosis maniacas, psicosis orgánicas y tratamiento a corto plazo de los síntomas prominentes de psicosis como parte de un trastorno de la personalidad.

2-Tratamiento coadyuvante para el alivio del delirio, agitación, nerviosismo y confusión, asociados al dolor en la fase terminal.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

Adultos:

- Esquizofrenia, psicosis agudas transitorias y estados paranoides: comenzar con 25 a 50 mg en 2 a 4 tomas cada 24 horas. Aumentar progresiva y lentamente los días siguientes hasta la dosis óptima (100 - 200 mg normalmente).

Al comienzo del tratamiento, el paciente debe estar tendido durante la hora siguiente a cada toma.

En tratamientos de mantenimiento la posología media es del orden de 75 mg/día. Para las posologías más elevadas la presentación más indicada es de 100 mg comprimidos.

- Tratamiento coadyuvante para el alivio del delirio, agitación, nerviosismo y confusión: 50 mg de 2 a 5 veces al día. Si es necesario se puede aumentar la dosis hasta 300 mg o más, reduciéndola luego progresivamente hasta una dosis media de mantenimiento de 50-75 mg/día. Con dosis elevadas es importante controlar la hipotensión ortostática.

Población pediátrica

Este medicamento no se debe utilizar en niños menores de 3 años por motivos de seguridad (ver Precauciones y Advertencias). La dosis recomendada es de 0,5 a 2 mg/kg/día dividida en 2-3 tomas diarias con las comidas.

La dosis no debe exceder los 40 mg diarios en niños menores de 1 - 2 años.

Existe una presentación más adecuada para este grupo de edad, gotas orales en solución.

Forma de administración

La posología es esencialmente individual.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.

- Riesgo de glaucoma de ángulo agudo

- Riesgo de retención urinaria ligada a problemas uretroprostáticos

- Enfermedad de Parkinson

- Antecedentes de agranulocitosis, de porfiria

- Asociación con levodopa (Interacciones con Medicamentos y Alimentos)

- Ingestión de alcohol (Interacciones con Medicamentos y Alimentos)

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Según la bibliografía consultada se han descrito las siguientes precauciones y advertencias:

Síndrome neuroléptico maligno: en el caso de hipertermia inexplicable se interrumpirá el tratamiento ya que puede ser uno de los síntomas del síndrome neuroléptico maligno descrito con el tratamiento con neurolépticos, cuyas manifestaciones clínicas incluyen rigidez, hipertermia y trastornos vegetativos.

Debe de advertirse al paciente de que si aparece fiebre alta, dolor de garganta, úlceras en la boca o cualquier otro signo sugerente de infección, acuda a consulta para realizar una analítica con la finalidad de descartar una agranulocitosis.

Accidente cerebrovascular: En bibliografía consultada sobre ensayos clínicos randomizados frente a placebo llevados a cabo en una población de pacientes de edad avanzada con demencia y tratados con algunos fármacos antipsicóticos atípicos, se ha observado que el riesgo de episodios cerebrovasculares se triplica. Se desconoce el mecanismo por el que se produce el aumento de dicho riesgo. No se puede excluir el aumento de este riesgo con otros fármacos antipsicóticos o en otras poblaciones de pacientes. Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares.

Utilizar ANSIOTEN® 25 con precaución en:

•Pacientes de edad avanzada (mayor susceptibilidad a los efectos de sedación e hipotensión ortostática).

•Afecciones cardio-vasculares graves (hipotensión).

•Insuficiencia renal y/o hepática (riesgo de sobredosificación).

En los tratamientos prolongados se recomienda vigilancia de la presión ocular y control hematológico. La Levomepromazina puede disminuir el umbral epileptógeno (ver Reacciones Adversas) y se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos.

Los enfermos epilépticos tratados con Levomepromazina se deben monitorizar estrechamente (vigilancia clínica y evaluación EEG), debido a que el umbral epileptógeno puede descender.

Los neurolépticos fenotiacínicos pueden potenciar la prolongación del intervalo QT que incrementa el riesgo de aparición de arritmias ventriculares graves de tipo torsades de pointes, hecho que es potencialmente fatal (muerte súbita). La prolongación QT se exacerba, en particular, en presencia de bradicardia, hipokalemia y prolongación QT congénita o adquirida (por ejemplo inducida por medicamentos, ver Interacciones con Medicamentos y Alimentos). Si la situación clínica lo permite deben realizarse evaluaciones médicas y de laboratorio para excluir posibles factores de riesgo, antes de iniciar el tratamiento con un agente neuroléptico, y cuando se considere necesario durante el tratamiento (ver Reacciones Adversas).

Pacientes de edad avanzada con demencia: Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, tratados con medicamentos antipsicóticos, presentan un mayor riesgo de muerte. En bibliografía consultada, los análisis de diecisiete ensayos controlados por placebo (con una duración modal de 10 semanas), con una gran parte de los pacientes tomando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con medicamentos de entre 1.6 y 1.7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo.

En el transcurso de un ensayo típico controlado de 10 semanas según la bibliografía consultada, la tasa de muerte en pacientes tratados con medicamento era aproximadamente del 4.5 %, en comparación con una tasa aproximadamente del 2.6 % en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte en los ensayos clínicos con antipsicóticos atípicos fueran variadas, la mayor parte de las muertes parece que fueron de naturaleza o bien cardiovasculares (p.ej., la insuficiencia cardiaca, la muerte súbita) o infecciosas (p.ej., la neumonía). Estudios observacionales sugieren que, de la misma manera que con el tratamiento con medicamentos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con medicamentos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad.

No está claro hasta qué punto, los resultados del aumento de la mortalidad en los estudios observacionales pueden atribuirse al medicamento antipsicótico o a algunas de las características de los pacientes.

Tromboembolismo venoso: Casos de tromboembolismo venoso, a veces fatal, han sido notificados con medicamentos antipsicóticos. Por lo tanto, este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para el tromboembolismo (ver Reacciones Adversas).

Se ha notificado hiperglucemia o intolerancia a la glucosa en pacientes que reciben tratamiento con Levomepromazina

Aquellos pacientes con diagnóstico confirmado de diabetes mellitus o con factores de riesgo para padecer diabetes y que comiencen la terapia, deben recibir durante el tratamiento un control adecuado de su glucemia (ver Reacciones Adversas).

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.

Población pediátrica

No utilizar en niños menores de 3 años. Se recomienda una estricta vigilancia de las reacciones adversas, principalmente neurológicas, en niños mayores de 3 años.

Uso en pacientes de edad avanzada: Utilizar con precaución.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Según la bibliografía consultada, se han descrito las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos. Las frecuencias se han definido según la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1 /1000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: hiperprolactinemia (amenorrea, galactorrea, ginecomastia), desregulación térmica.

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: aumento de peso, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia (ver Precauciones y Advertencias), hiponatremia (ver Precauciones y Advertencias), síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

- Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: indiferencia, reacciones de ansiedad, variaciones del estado de ánimo, estados de confusión y delirio.

- Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: convulsiones

Frecuencia no conocida: sedación o somnolencia (más frecuente al principio del tratamiento), hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, retención urinaria, problemas de acomodación ocular), síndrome neuroléptico maligno, discinesias precoces (tortícolis espasmódicas, crisis oculogiras, trismus) o tardías, síndrome extrapiramidal (acinesia, acatisia, hipertonía, excitación motora).

- Trastornos cardíacos:

Muy raras: como con otros neurolépticos, prolongación del intervalo QT, que puede desencadenar arritmia ventricular (ver Precauciones y Advertencias). Existen notificaciones aisladas de muerte súbita con posibles causas de origen cardíaco (ver Precauciones y Advertencias), así como casos de muerte súbita inexplicable en pacientes que reciben neurolépticos fenotiacínicos.

- Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: se han notificado casos de tromboembolismo venoso.

Frecuencia no conocida: casos de embolismo pulmonar, a veces mortal, y casos de trombosis venosa profunda con medicamentos antipsicóticos (ver Precauciones y Advertencias).

- Trastornos hepatobiliares:

Frecuencia no conocida: ictericia colestásica, daño hepático, hepatocelular, colestático y mixto.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: fotosensibilidad y alergia.

- Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuencia no conocida: impotencia, frigidez y priapismo.

- Trastornos oculares:

Frecuencia no conocida: disminución del tono ocular, retinopatía pigmentaria.

- Procedimientos médicos y quirúrgicos

Frecuencia no conocida: positivación de la determinación de anticuerpos antinucleares sin clínica de lupus eritematoso.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: agranulocitosis, leucopenia.

- Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia no conocida: enterocolitis necrótica, que puede ser mortal, estreñimiento e íleo paralítico.

- Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Frecuencia no conocida: síndrome de abstinencia neonatal (ver Fertilidad, Embarazo y Lactancia).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@quimfa.com.py

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

Según la bibliografía consultada, se verifican las siguientes interacciones:

-Levodopa. La administración conjunta de levodopa con Levomepromazina antagoniza los efectos de la levodopa. En el caso de aparición de síndrome extrapiramidal inducido por la administración de neurolépticos no se utilizará levodopa si no que se utilizará un anticolinérgico.

- Alcohol. La ingestión de alcohol aumenta el efecto sedante de los neurolépticos (ver Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas).

- Sales, óxidos e hidróxidos de aluminio, magnesio y calcio, producen una disminución de la absorción digestiva de los neurolépticos fenotiazínicos. Se aconseja tomarlos, al menos con 2 horas de diferencia.

- Antihipertensivos: Efecto aditivo de la actividad antihipertensiva y mayor riesgo de hipotensión

ortostática.

- Otros depresores del sistema nervioso central: sedantes, derivados morfínicos (analgésicos y antitusígenos), barbitúricos, antihistamínicos H1, hipnóticos, ansiolíticos, clonidina y sustancias relacionadas, metadona y talidomida. Al administrar este tipo de productos concomitantemente con Sinogan se producirá un mayor efecto depresor del sistema nervioso central.

- Atropina y otras sustancias atropínicas: antidepresivos tipo imipramina, antihistamínicos H1, sedantes, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida, producen una adición de las reacciones adversas de tipo atropínico (retención urinaria, estreñimiento, sequedad de boca.).

- Fármacos que pueden prolongar el intervalo QT:

•Antiarrítmicos: quinidina, procainamida, amiodarona, mibefradil.

•Antibióticos: eritromicina, cotrimoxazol, trimetoprima-sulfametoxazol, azitromicina, ketoconazol, pentamidina.

•Fármacos que actúan sobre la motilidad gastrointestinal: cisaprida.

•Antihistamínicos: terfenadina, astemizol.

•Hipolipemiantes: probucol.

•Otros agentes psicotrópicos: antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, haloperidol y otras fenotiazinas.

•Otros agentes: organofosforados y vasopresina.

Combinaciones que requieren precaución

- Medicamentos metabolizados por el sistema del citocromo P450 2D6: la Levomepromazina y sus metabolitos no hidroxilados son inhibidores del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Hay una posible interacción entre los inhibidores de CYP2D6, como fenotiazinas y sustratos de CYP2D6. La administración conjunta de Levomepromazina con medicamentos metabolizados mayoritariamente a través del sistema enzimático CYP2D6 puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos. Se requiere monitorización de los pacientes por reacciones adversas dosis dependientes asociados con los sustratos CYP2D6 como amitriptilina/amitriptilonóxido.

También se encuentran entre estos medicamentos:

•Antidepresivos tricíclicos: clomipramina, desipramina, imipramina.

•Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina: fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina.

•Antiarrítmicos: encainida, flecainida, propafenona.

•Betabloqueantes: metoprolol, propanolol.

•Antitusígenos: codeína, dextrometorfano.

•Otros neurolépticos: perfenazina.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Convulsiones, síndrome parkinsoniano gravísimo, coma. No existe antídoto específico. En caso de intoxicación aguda, se puede combatir con tratamiento sintomático, (adecuado a la intensidad o a la persistencia de las perturbaciones funcionales) y perfusiones venosas de analépticos cardiovasculares.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011)

RESTRICCIONES DE USO

Embarazo

Según la bibliografía consultada, los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción y en la especie humana no se ha evaluado el riesgo teratogénico de la Levomepromazina.

Los datos obtenidos en la bibliografía consultada de diferentes estudios epidemiológicos prospectivos realizados con otras fenotiazinas son contradictorios con respecto al riesgo teratogénico.

No se recomienda ANSIOTEN® 25 durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usen anticonceptivos.

No existen datos disponibles sobre los efectos en el cerebro de fetos de mujeres tratadas con neurolépticos durante el embarazo.

En la bibliografía consultada, se han notificado los siguientes efectos adversos (en la etapa de vigilancia de post-comercialización) en recién nacidos expuestos a fenotiazinas durante el tercer trimestre de embarazo:

- varios grados de trastornos respiratorios incluyendo desde taquipnea a distrés respiratorio, bradicardia e hipotonía, más frecuentemente cuando se administran conjuntamente con otros medicamentos como psicotrópicos o antimuscarínicos.

- signos relacionados con las propiedades atropínicas de fenotiazinas como íleo meconial, excreción retardada del meconio, dificultad en el inicio de la lactancia, distensión abdominal, taquicardia.

- trastornos neurológicos como síntomas extrapiramidales incluyendo temblor, hipertonía, somnolencia, agitación. Se recomienda llevar a cabo una monitorización apropiada y tratamiento de recién nacidos de mujeres que han recibido tratamiento con Levomepromazina. Los recién nacidos que han estado expuestos a medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre de embarazo pueden presentar reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en severidad y duración después del parto, por lo que se aconseja un cuidadoso control.

Se han notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos alimenticios.

Se recomienda una apropiada supervisión y tratamiento del recién nacido cuya madre reciba Levomepromazina.

Si se considera necesario la continuación del tratamiento durante el embarazo hay que tener en cuenta que:

•Sería necesario limitar la duración del tratamiento durante el embarazo.

•Disminuir la dosis de neuroléptico lo máximo posible al final del embarazo.

Establecer un periodo de vigilancia de las funciones neurológicas y digestivas del recién nacido.

Lactancia

Según la bibliografía consultada, la Levomepromazina se excreta en la leche maternal en pequeñas cantidades en la leche humana.

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento ya que no se puede excluir un riesgo para los niños de pecho.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos relativos a la fertilidad en animales según la bibliografía consultada.

En los humanos, Levomepromazina puede producir hiperprolactinemia que puede estar asociada con problemas de fertilidad en las mujeres debido a la interacción con los receptores de la dopamina.

Algunos datos sugieren que el tratamiento de Levomepromazina está asociado con problemas de fertilidad en los hombres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Según la bibliografía consultada la Levomepromazina actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular a cada paciente al medicamento.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30°C.

PRESENTACIÓN

Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos

Caja conteniendo 50 comprimidos recubiertos

Este medicamento debe ser utilizado únicamente por prescripción médica y no podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo. En caso de uso de este medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma este producto sin consultar a su médico.

D.T.: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. N° 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS