**MANDRAX®**

**FOSFATO SODICO DE DEXAMETASONA 2,5 mg/100mL**

**+CLORFENIRAMINA 40mg/100mL**

FORMULA:

Cada 100 mL de Jarabe contiene:

Fosfato Sódico de Dexametasona………… 2,5 mg

Maleato de Clorfeniramina…………….…… 40 mg

Excipientes………………………………….. c.s.p.

NO CONTIENE AZÚCAR

ACCION TERAPEUTICA:

Corticosteroide y antihistamínico para uso sistémico.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:

Acción farmacológica:

Dexametasona: Los corticosteroides difunden a través de la membrana celular y se unen a receptores citoplasmáticos específicos. Luego este complejo entra al núcleo, donde se unen a otros factores transcripcionales y al ADN, produciendo inducción y represión de genes que llevan a su efecto antiinflamatorio, inmunosupresor y mineralocorticoide. Los corticosteroides sintéticos, como la dexametasona, son utilizados principalmente por su efecto antiinflamatorio; en altas dosis puede disminuir la respuesta inmune y su efecto mineralocorticoide es menor al que posee la hidrocortisona.

Clorfeniramina: Antagonista de los receptores histaminérgicos H1. Además posee efecto bloqueante sobre los receptores muscarínicos, serotininérgicos y alfa adrenérgicos.

Farmacocinética:

Dexametasona: Luego de su administración oral es reabsorbida rápidamente y prácticamente de manera completa alcanzando la concentración plasmática máxima en aproximadamente 1 o 2 horas. La unión a proteínas es de un 77,4 % y principalmente a la albúmina; ya que no se liga significativamente a la globulina ligadora de corticoides no compite con el cortisol endógeno a este nivel. Atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta. La vida media plasmática es superior a 300 minutos y la vida media biológica es de 36 a 54 hs. Se metaboliza en el hígado y sus metabolitos son excretados principalmente por la orina.

Clorfeniramina: Luego de su administración oral se absorbe en forma lenta a partir del tracto gastrointestinal con un pico plasmático entre las 2,5 a 6 horas. La biodisponibilidad oscila entre 25 y 50 % debido al importante efecto de primer paso hepático. Su unión a proteínas es de 70% aproximadamente. La vida media de eliminación es muy variable entre individuos (de 2 a 43 horas). Tiene un volumen aparente de distribución alto y cruza la barrera hematoencefálica. La duración de acción es de 4 a 6 horas. Sus metabolitos son excretados principalmente por orina.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Obstrucción tubaria alérgica, sinusitis alérgica, laringitis alérgica espasmódica, urticaria y edema angioneurótico. Tratamiento de corta duración.

POSOLOGIA Y MODO DE USO:

Adulto y mayores de 12 años: 10mL cada 4 o 6 horas.

Niños de 6 a 12 años: 5mL cada 4 o 6 horas.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos o a algunos excipientes.

Los antihistaminícos están contraindicados en:

A-Pacientes que estén recibiendo drogas de tipo IMAO.

B-Pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática, retención urinaria, enfermedades hepáticas, úlceras péptica estenosante, obstrucción píloroduodenal del cuello vesical a causa de su efecto atropínico.

C-No administrar a prematuros o recién nacidos.

Los corticoesteroides esta contraindicados en enfermedades sistémicas por hongos, en tuberculosis, diabetes, enfermedades cardiacas, renales y hepáticas, hipertensión, trastorno digestivo, colitis ulcerativa, deverticulitis, úlcera péptica activa, o latente, hiperlipidemia, trastorno tiroideos, osteoporosis, miastenia grave. Está contraindicado en embarazo y lactancia.

Pacientes que hayan sido tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa durante los últimos 14 días.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Clorfeniramina:

Sedación más marcada al inicio del tratamiento, sequedad de mucosa, constipación trastornos en la acomodación, midriasis, visión borrosa, taquicardia, palpitaciones, arritmias, opresión torácica, espesamiento de las secreciones bronquiales, hipotensión, retención urinaria, trastornos gastrointestinales tales como anorexia, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal; hepatitis ictérica, hipotensión ortostática, trastorno del equilibrio, vértigo, tinnitus, trastorno de la memoria y concentración, incoordinación motora, temblor, cefaleas, debilidad muscular, confusión mental, alucinaciones, depresión, irritabilidad, pesadillas nocturnas, descompensación del glaucoma, reacciones de hipersensibilidad, excitación paradojal en niños, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y anemia hemolítica. Está descripta la afectación del gusto y el olfato y deskinesias con el uso de clorfeniramina.

Dexametasona:

-Disturbios de electrolitos y fluidos: retención de sodio, retención de fluidos, insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes susceptibles, pérdida de potasio, alcalosis hipokalémica, hipertensión.

-Musculoesquelético: debilidad muscular, miopatía esteroidea, pérdida de masa muscular, osteoporosis, compresión (factura) vertebral, necrosis aséptica de la cabeza humeral y femoral, fracturas patológicas de huesos largos, ruptura tendinosa.

-Gastrointestinal: úlcera péptica y posible subsecuente perforación y hemorragia, perforación del intestino delgado o grueso, especialmente en pacientes con enfermedad inflamatoria, pancreatitis, distensión abdominal, esofagitis ulcerativa.

-Dermatológicas: cicatrización deteriorada, piel delgada y frágil, petequias y equimosis, eritema, sudoración aumentada, supresión de tests cutáneos (falsos negativos), otras reacciones cutáneas como dermatitis alérgica, urticaria, o edema angioneurótico.

-Neurológico: convulsiones, presión intracraneal aumentada con papiledema (pseudotumor cerebral) usualmente luego del tratamiento, vértigo, cefalea, disturbios psíquicos.

-Endocrinos: irregularidades menstruales, desarrollo de estado cushingoide, supresión del crecimiento en pacientes pediátricos, insuficiencia suprarrenal secundaria (especialmente frente a estrés, traumatismo, cirugía o enfermedad), intolerancia a la glucosa, manifestaciones de diabetes mellitus latente, aumento del requerimiento de insulina o de hipoglucemiantes orales en diabéticos, hirsutismo.

-Oftálmicas: catarata subcapsular posterior, aumento de la presión intraocular, glaucoma, exoftalmos, retinopatía de prematurez.

-Metabólicas: balance nitrogenado negativo por catabolismo proteico.

-Cardiovasculares: ruptura miocárdica consecutiva a infarto de miocardio reciente (ver Precauciones y Advertencias), miocardiopatía hipertrófica en neonatos con bajo peso al nacer.

-Otras: reacciones anafilactoides o de hipersensibilidad, tromboembolismo, aumento de peso, aumento de apetito, náuseas, malestar, hipo.

-Infecciones e infestaciones: supresión de la función inmune, reactivación de tuberculosis latente, enmascaramiento de infecciones.

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

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Clorfeniramina:

Se pueden presentar casos de discrasias sanguíneas que incluyen agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica y anemia hemolítica.

Puede causar somnolencia, vértigo, visión borrosa y trastornos psicomotores lo cual puede afectar seriamente la habilidad para manejar maquinarias y conducir vehículos.

Al igual que cualquier otra droga con propiedades anticolinérgicas debe ser usada con precaución en pacientes que presentan epilepsia, hipertrofia prostática, aumento de la presión intraocular y/o glaucoma, bronquitis, bronquiectasis, asma bronquial, hipertensión severa, enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática, tirotoxicosis y constipación crónica (riesgo de íleo paralítico). Pacientes con predisposición a desarrollar hipotensión ortostática. Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal severa (riesgo de acumulación de droga).

Dexametasona:

Dependiendo de las dosis y duración del tratamiento, la insuficiencia adrenocortical inducida por los glucocorticoides puede persistir durante meses y en casos individuales hasta un año después de suspender el tratamiento. La insuficiencia adrenocortical aguda inducida por la terapia puede ser minimizada con una reducción lenta de la dosis si se planea la retirada.

Debido a la inmunosupresión, el tratamiento con este medicamento puede incrementar el riesgo de infecciones bacteriana, víricas, fúngicas o parasitarias e infecciones oportunistas. Los síntomas de infecciones manifiestas o en desarrollo pueden verse enmascarados haciendo, por tanto, el diagnóstico de las mismas mas difícil. Infecciones latentes incluyendo tuberculosis o hepatitis B pueden verse reactivadas.

Debe prestarse especial atención en las siguientes situaciones:

-Infecciones bacterianas agudas y crónicas: utilizar tratamiento antibiótico específico. En pacientes con antecedentes de tuberculosis administrar solo bajo la protección de fármacos antituberculosos.

-Linfadenitis post-vacunación con BCG.

-Antígeno HbsAg positivo, hepatitis crónica.

-Infecciones víricas agudas (ej. Hepatitis B, varicela, herpes zoster, herpes simple, poliomielitis, queratitis herpética, sarampión)

Se recomienda especial precaución en pacientes con inmunosupresión o en pacientes que no hayan padecido sarampión o varicela y que estén en contacto con personas con sarampión o varicela. Estas enfermedades virales (varicela, sarampión) pueden presentar un curso especialmente grave en personas tratadas con glucocorticoides.

-Parasitosis y micosis sistémica (p. ej. nematodos, infección amebiana): tratamiento concomitante antimicótico y antiparasitario. En pacientes con fuerte infestación estrongiloide conocida o sospechada, los glucocorticoides pueden producir activación y diseminación.

-Entre 8 semanas antes y 2 semanas después de la vacunación profiláctica con vacunas vivas. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que la administración de vacunas inactiva es, en general, posible. Sin embargo, debe considerarse que la reacción inmune y por consiguiente, el resultado de la vacunación con vacunas inactivadas puede verse comprometido cuando se administran dosis altas de glucocorticoides.

-Úlcera péptica: se recomienda tratamiento concomitante con medicamentos antiulcerosos.

-Osteoporosis: dependiendo de la duración y de la dosis del tratamiento cabe esperar un impacto negativo sobre el metabolismo del calcio. Se recomienda administrar concomitantemente calcio y, si fuese necesario, vitamina D. En pacientes con osteoporosis preexistente, debería considerarse la necesidad de utilizar un tratamiento adicional. En casos de osteoporosis grave, sólo debe considerarse el tratamiento con dexametasona para indicaciones vitales o durante cortos periodos de tiempo.

-Insuficiencia cardíaca grave

-Hipertensión de difícil control: tratamiento combinado antihipertensivo y monitorización de pacientes a intervalos regulares.

-Diabetes mellitus de difícil control: seguimiento clínico y ajuste del tratamiento antidiabético.

-Enfermedad psiquiátrica incluyendo riesgo de suicidio (también incluido en el historial psiquiátrico del paciente): se recomienda seguimiento neurológico y psiquiátrico.

-Glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma de ángulo abierto, úlceras o lesiones corneales: se recomienda estrecha monitorización oftalmológica y terapia adecuada.

Debido al riesgo de perforación intestinal, dexametasona solo se administrara en casos estrictamente necesarios y debidamente monitorizados en situaciones tales como:

-Colitis ulcerosa grave con riesgo de perforación sin irritación peritoneal.

-Diverticulitis.

-Enteroanastomosis (inmediatamente después de cirugía).

Los signos de irritación peritoneal posteriores a la perforación gastrointestinal pueden no aparecer en pacientes tratados con altas dosis de glucocorticoides.

Al administrar concomitantemente fluoroquinolonas y corticosteroides, aumenta el riesgo de sufrir alteraciones en los tendones, tendinitis, roturas tendinosas.

En determinadas situaciones especiales de estrés físico durante el tratamiento con este medicamento (por ejemplo: trastorno febriles, accidentes, operaciones, partos), puede ser necesario un incremento temporal de la dosis diaria de corticoide.

Pueden producirse reacciones anafilácticas graves.

Cuando se finalice o sea necesario discontinuar un tratamiento de larga duración con glucocorticoides, deberá considerarse que existe riesgo de: exacerbación o recaída de la enfermedad subyacente, insuficiencia adrenocortical aguda y síndrome de retirada de cortisona.

Una miastenia gravis concomitante puede inicialmente exacerbarse durante el tratamiento con este medicamento.

Las dosis altas de dexametasona requieren adecuados suplementos de potasio y restricciones de sodio en la dieta; y se deberá monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

La administración de dosis de dexametasona puede ocasionar bradicardia.

En la experiencia pos-comercialización, se ha notificado síndrome de lisis tumoral (STL) en pacientes con proceso hematológico maligno tras el uso de dexametasona sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con riesgo elevado de STL, como pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a los agente citotóxicos, se deben controlar estrechamente y tomar las precauciones apropiadas.

Los tratamientos de larga duración con dexametasona requieren monitorización médica regular (incluyendo un seguimiento oftalmológico cada 3 meses).

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Población pediátrica:

Dexametasona: el uso de este medicamento durante la fase de crecimiento está sujeto a un estricto manejo de balance beneficio-riesgo.

En caso de tratamiento de larga duración, el tratamiento debería ser intermitente o alterno. Este medicamento no está indicado para tratamientos de larga duración.

Clorfeniramina: son más propensos a desarrollar efectos anticolinérgicos centrales.

Pacientes de edad avanzada:

Dexametasona: debido al elevado riesgo de los pacientes de edad avanzada de sufrir osteoporosis, solo debe administrarse dexametasona si el balance beneficio-riesgo de este tratamiento para el paciente ha sido estrictamente valorado.

Clorfeniramina: son más propensos a desarrollar efecto anticolinérgicos centrales.

Advertencia sobre excipientes.

-Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) por que posee Propil parabeno y Metil parabeno

-Contiene Propilenglicol, es depresor del sistema nervioso central y existen algunos reportes de ototoxicidad, efectos cardiovasculares, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

Clorfeniramina:

El uso concomitante de alcohol, benzodiacepinas, barbitúricos y cualquier otro depresor del SNC potenciará su efecto sedante. El efecto anticolinérgico de la clorfeniramina es intensificador por los IMAO y por el uso concomitante de cualquier droga con efecto antimuscarínico. Los antihistamínicos pueden inhibir el efecto de los anticoagulantes orales. La clorfeniramina puede inhibir el metabolismo hepático de la difenilhidantoína.

Dexametasona:

-AINEs: los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (p. ej. Indometacina, salicilatos) incrementan el riesgo de úlcera y hemorragia gastrointestinal.

-Antidiabéticos orales, insulina: el efecto hipoglucemiante puede verse reducido.

-Inductores enzimáticos CYP3A4 como la rifamicina, fenitoina, carbazeoina, barbitúricos y primidona puede reducir el efecto de los corticoides.

-Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A como Ketoconazol e itraconazol, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se debe evitar esa combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.

-Efedrina: el metabolismo de los glucocorticoides puede acelerarse reduciendo su eficacia.

-Derivados cumarínicos (anticoagulantes orales): puede reducirse o mejorarse el efecto anticoagulante. La administración concomitante puede requerir el ajuste de la dosis del anticoagulante.

-Estrógenos (ej. Para uso anticonceptivo): pueden prolongar la vida media de los glucocorticoides. Por tanto, se intensifica el efecto clínico de los glucocorticoides.

 -Atropina y otros medicamentos anticolinérgicos: puede producirse un incremento de la presión intraocular durante el tratamiento con este medicamento.

-Glucósidos cardiacos: el efecto del glucósido puede intensificarse como resultado de la deficiencia de potasio.

-Saluréticos/laxante: el uso concomitante con dexametasona puede intensificar la excreción de potasio.

-Praziquantel: los glucocorticoides pueden provocar una disminución de los niveles de praziquante en sangre.

-Inhibidores ECA: el uso concomitante incrementa el riesgo de alteraciones en los parámetros hematológicos.

-Cloroquina, hidroxicloroquina, mefloquina: existe un aumento del riesgo de miopatía, cardiomiopatía.

-Sustancias inmunosupresoras: incremento de la susceptibilidad a padecer infecciones y potencial exacerbación o manifestación de infecciones latentes (p. ej: infecciones víricas, bacterianas, fúngicas, parasitarias y oportunistas).

Además, en caso de ciclosporina pueden elevarse lo niveles de ciclosporina en sangre, lo que provoca un alto riesgo de sufrir convulsiones cerebrales.

-Relajantes musculares no despolarizante (rocuronio, vecuronio): puede prolongarse la relajación muscular.

-Protirelina: la administración de glucocorticoides puede reducir el aumento de TSH.

-Fluoroquinolonas: puede incrementar el riesgo de alteraciones del tendón.

-Somatropina: puede verse atenuado su efecto en caso de tratamiento a largo plazo con corticoides.

-Antiácidos (p. ej: hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio): el uso concomitante puede reducir la absorción de glucocorticoides y provocar la reducción de la eficacia de este medicamento. Por tanto, la toma de estos medicamentos debe espaciarse 2 horas.

SOBREDOSIFICACION:

Clorfeniramina: la dosis letal estimada de clorfeniramina es de 25 a 50mg/kg peso. Los signos y síntomas incluyen sedación, excitación paradojal del SNC, psicosis tóxica, convulsiones, apnea, efectos anticolinérgicos, reacciones distónicas, colapso cardiovascular incluyendo arritmias. El tratamiento debe incluir medidas de rescate del producto, tratamiento sintomático y medidas de soporte dirigidas especialmente hacia las funciones cardiovasculares, respiratorias, renales y hepáticas y hacia el mantenimiento del balance hidroeléctrico.

Dexametasona: raros casos de toxicidad o muerte por sobredosis. En caso de sobredosis, al no existir terapia o antídoto especifico, el tratamiento es de soporte y sintomático.

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:

Trastornos de la fertilidad:

Los esteroides pueden aumentar o disminuir la movilidad y el número de espermatozoides en algunos pacientes.

Embarazo:

Clorfeniramina: debido a que la seguridad de esta droga en embarazadas no se ha establecido se recomienda su uso solo cuando los beneficios justifiquen los riesgos potenciales. La Clorfeniramina utilizada durante el último trimestre puede producir efectos adversos en el neonato.

Dexametasona: la dexametasona atraviesa la barrera placentaria. En el embarazo, especialmente durante el primer trimestre se deberá iniciar el tratamiento solo después de valorar los posibles riesgos y beneficios del mismo. La semivida de eliminación de la dexametasona puede verse prolongada.

No se puede descartar alteraciones del crecimiento fetal en los tratamientos de larga duración con corticoides durante el embarazo. La administración de corticosteroides a animales preñados puede causar anormalidades en el desarrollo fetal incluyendo fisura palatina, retraso intrauterino y efecto en el crecimiento y desarrollo cerebral. No hay evidencia de que los corticoides resulten en un incremento de la incidencia de anormalidades congénitas como fisura palatina/labio leporino en humanos.

Si el tratamiento con glucocorticoides se produce al final del embarazo, existe un riesgo de atrofia del córtex adrenal del feto que puede requerir una terapia sustitutoria de reducción gradual en el neonato.

Lactancia:

Clorfeniramina: es excretada en la leche materna por lo cual no se recomienda su uso durante la lactancia debido al riesgo potencial de producir efectos adversos en el lactante. Está descripto que los antihistamínicos pueden inhibir la lactancia.

Dexametasona: los corticoides son secretados en la leche materna. Se recomienda prescribir este medicamento durante el periodo de lactancia únicamente en aquellos casos en los que se considere imprescindible.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La clorfeniramina puede provocar somnolencia, mareo, visión borrosa e incoordinación y puede afectar negativamente la habilidad de manejar vehículos o utilizar maquinaria. Se recomienda no utilizar en pacientes que manejan vehículos o máquinas.

No debe realizarse ninguna tarea peligrosa (conducir, trepar, nadar, etc.) por lo menos hasta conocer la respuesta individual de la medicación.

CONSERVACION:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30°C

PRESENTACION:

Caja conteniendo 1 frasco con 100 mL de Jarabe.

Paquete de 50 cajas conteniendo 1 frasco con 100mL de Jarabe.

(Presentación Hospitalaria)

Este medicamento debe ser usado 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 quien lo consuma.

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

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS