**MANDRAX®**

**DEXAMETASONA 0,25mg + CLORFENIRAMINA 2 mg**

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Dexametasona………………………………. 0,25 mg

Maleato de Clorfeniramina………………….. 2 mg

Excipientes…………………………………… c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA:

Corticoesteroide y antihistamínico para uso sistémico.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:

Clorfeniramina: la Clorfeniramina es un derivado de la propilamina, que compite con la histamina por los receptores H1 presentes en las células efectoras. Por consiguiente evita pero no revierte las respuestas mediadas sólo por la histamina. Impide las respuestas a la acetilcolina mediada por receptores muscarinicos. Las acciones antimuscarínicas producen un efecto secante en la mucosa oral. Atraviesa la barrera hematoencefálica y produce sedación debida a la ocupación de receptores H1 cerebrales, que están implicados en el control de los estados de vigilia.

Dexametasona: Los corticoesteroides difunden a través de la membrana celular y se unen a receptores citoplasmáticos específicos. Luego este complejo entra al núcleo, donde se une 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.

Propiedades Farmacocinéticas

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 del 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 la orina.

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 300minutos y la vida biológica es de 36 a 54 hs. Se metaboliza en el hígado y sus metabolitos son excretados principalmente por la orina.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

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

CONTRAINDICACIONES:

-Hipersensibilidad a uno de los principios activos o a algunos de los excipientes.

-Pacientes que hayan sido tratados durante los últimos 15 días o estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Miastenia gravis. Glaucoma de ángulo estrecho. Úlcera duodenal. Úlcera péptica estenosante. Obstrucción píloro-duodenal. Obstrucción del cuello vesical. Hipertrofia prostática. Todo estado infeccioso donde no haya indicación específica. Ciertas virosis en evolución (eje. Hepatitis, herpes, varicela-zóster). Vacunas a virus vivos. Estados psicóticos no controlados aun con tratamiento. Menores de 12 años. Pacientes con infecciones micóticas sistémicas. Hipertensión. Asma bronquial. Hipertiroidismo. Enfermedad cardiovascular. Administración concomitante con depresores del sistema nervioso central. Alcoholismo. Osteoporosis. Tuberculosis (TBC) activa. Diabetes. Predisposición a la retención urinaria.

POSOLOGIA Y MODO DE USO:

Vía oral. La posología debe determinarse individualmente y ajustarse de acuerdo con la afección tratada y la respuesta obtenida.

Adultos y mayores de 12 años: 1 comprimido recubierto cada 6 u 8 horas.

A medida que se observa mejoría, se debe ir reduciendo la dosis a nivel mínimo de mantenimiento y descontinuarse cuando sea necesario.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Precauciones

Clorfeniramina: Puede causar somnolencia, vértigo, visión borrosa y trastornos psicomotores lo cual puede afectar seriamente la habilidad para manejar máquinas y conducir vehículos. Al igual que con cualquier otra droga con propiedades anticolinérgicas deben 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 paralitico). Pacientes con predisposición a desarrollar hipotensión ortostática. Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal severa (riesgo de acumulación de la droga).

-Uso en Pediatría: No se recomienda en recién nacidos ni en nacidos por pretérmino. Puede producir en niños síntomas de estimulación del SNC por lo cual su uso no se aconseja. En niños mayores puede producirse una reacción paradójica, caracterizada por hiperexcitabilidad.

-Uso en geriatría: en pacientes de edad avanzada es muy probable que aparezcan mareos, sedación, confusión e hipotensión- son más sensibles a los efectos antimuscarínicos (sequedad de boca y retención urinaria)

- Alteraciones de las pruebas de laboratorio: Los corticoides pueden causar falsos negativos en el test de nitroazul tetrazolium usado para detectar infecciones bacterianas.

Advertencias

Clorfeniramina: Se pueden presentar casos de discrasias sanguíneas que incluyen agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica y anemia hemolítica. Los antihistamínicos pueden causar mareos, efectos sedantes e hipotensión en pacientes mayores de 60 años. Se debe advertir a los pacientes sobre la somnolencia que provoca la Clorfeniramina.

Dexametasona: en pacientes bajo corticoterapia sometidos a un estrés inusual está indicada la suplementación con corticoides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante.

El rápido retiro de una terapia corticoide puede inducir insuficiencia suprarrenal secundaria, por lo cual se ha establecido que la interrupción debe ser gradual si la duración del tratamiento fue mayor de 5 a 7 días; de todos modos un estado de insuficiencia suprarrenal relativa puede persistir por varios meses luego de discontinuar la terapia, entonces cualquier situación de estrés que ocurra en ese periodo requiere reinstituir la corticoterapia o aumentar la dosis. Ya que la secreción mineralocorticoide puede estar afectada, sal y/o mineralocorticoides deberían administrarse concomitantemente.

Los corticoides pueden enmascarar algunos signos de infección y nuevas infecciones pueden aparecer durante su uso. Se recomienda descartar cualquier infección activa o latente antes de iniciar la corticoterapia. Puede haber una resistencia disminuida y una incapacidad para localizar la infección. Pacientes que reciben corticoides pueden tener una mayor susceptibilidad a infecciones que los individuos sanos debido a la supresión de la respuesta inmune que estas drogas producen. Por ejemplo sarampión y varicela pueden tener un curso serio e incluso fatal en estos pacientes; aquellos que no las hayan padecido deben evitar la exposición a estas enfermedades. El riesgo de desarrollar la enfermedad diseminada varía entre individuos y depende de la dosis, vía y duración de la terapia así como de la enfermedad subyacente. En caso de exposición a varicela, la inmunoglobulina anti varicela-zóster puede estar indicada y si se desarrolla la enfermedad debe considerarse la terapia antiviral. En caso de exposición a sarampión puede estar indicada inmunoglobulina humana.

Similarmente los corticoesteroides deben usarse con gran cuidado en pacientes con estrongiloidiasis conocida o sospechada debido al riesgo de hiperinfección y migración larvaria diseminada, frecuentemente acompañada de severa enterocolitis y sepsis por gran negativo potencialmente fatal.

El uso de dexametasona en la tuberculosis activa debe restringirse a aquellos casos fulminantes o diseminados junto con la terapia antituberculosa apropiada. Si los corticoesteroides están indicados en pacientes con tuberculosis latente o con prueba cutánea de tuberculina positiva, estrecha observación es necesaria ya que la enfermedad puede reactivarse; estos pacientes deberían recibir quimioprofilaxis.

La administración de vacunas con virus vivos está contraindicada en pacientes recibiendo dosis inmunosupresoras de corticoesteroides. Si se administran vacunas virales o bacterianas inactivadas puede que no se logre la respuesta de anticuerpos esperada. De todos modos puede intentarse vacunación de sujetos que reciben corticoides como reemplazo por ejemplo en enfermedad de Addison.

El uso prolongado de corticoides puede causar cataratas subcapsulares posteriores, glaucoma con posible daño de los nervios ópticos y puede favorecer el establecimiento de las infecciones oculares virales o fúngicas.

Dosis altas de hidrocortisona y cortisona por periodos prolongados puede causar hipertensión, retención hidrosafina y pérdida de potasio. Estos efectos son menos probables con los derivados sintéticos como dexametasona excepto cuando se usan dosis elevadas. Puede ser necesario restringir el sodio en la dieta y suplementar potasio. Todos los corticoides aumentan la excreción de calcio.

Reportes en la literatura sugieren una aparente asociación entre el uso de corticoesteroides sistémicos y ruptura de la pared libre ventricular en pacientes con infarto reciente, por lo cual deberían usarse con gran precaución en estos pacientes.

Los corticoesteroides deben ser usados con precaución en pacientes con herpes simple ocular ya que puede ocurrir perforación corneal.

Debe usarse la dosis más baja posible que permita el control de la enfermedad en tratamiento y cuando la reducción de la dosis sea posible, debe hacerse gradualmente.

La corticoterapia puede favorecer la aparición de diversas complicaciones infecciosas especialmente bacterianas, por levaduras y parasitarias. Antes de iniciar la terapia descartar cualquier foco infeccioso visceral, principalmente tuberculoso, y durante el tratamiento controlar la aparición de patología infecciosa. En el caso de una tuberculosis antigua, si existen secuelas radiográficas importantes o si no se puede comprobar que el paciente recibió el tratamiento adecuado, se debe realizar profilaxis. Durante el uso de corticoides pueden aparecer desordenes psíquicos tales como euforia, insomnio, cambios de humor, cambios de personalidad e incluso depresión severa o manifestaciones psicóticas. También tendencias psicóticas preexistentes o inestabilidad emocional puede ser agravadas con su uso. Los esteroides deben usarse con cuidado en: colitis ulcerosa inespecífica, cuando haya chance de perforación inminente, absceso u otra infección piógena, así como en diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipertensión, osteoporosis y miastenia gravis. En caso de úlcera gastroduodenal la corticoterapia no está contraindicada si un tratamiento antiulceroso es asociado. Cuando se administran grandes dosis, la administración de antiácidos entre las comidas puede ayudar a prevenir la úlcera péptica.

Los signos de irritación peritoneal luego de una perforación intestinal pueden ser mínimo o estar ausentes en pacientes que reciben grandes dosis de corticoides. Embolia grasa se ha reportado como una complicación posible del hipercorticismo.

En el caso de uso prolongado régimen hipoglucidico e hiperproteico debe ser asociado en razón del efecto hiperglucemiante, catabolismo proteico y balance nitrogenado negativo. La retención hidrosalina es habitual y responsable de la eventual elevación de la presión arterial; el aporte de sodio será reducido cuando la dosis supere a aquella equivalente a 15-20 gramos de prednisona. Deben evitarse los aportes de calcio y vitamina D. Evitar la ingestión de alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (SNC).

Puede enmascarar los efectos ototóxicos producidos por dosis elevadas de salicilatos.

No sobrepasar las dosis recomendadas.

Advertencias sobre excipientes

-Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

-Clorfeniramina:

Frecuentes: Sedación, mas marcada al inicio del tratamiento, que varía desde leve somnolencia hasta sueño profundo.

Ocasionales: 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, trastornos del equilibrio, vértigo, tinnitus, trastornos de memoria y concentración, incorporación motora, temblor, cefaleas, debilidad muscular, confusión mental, alucinaciones, depresión, irritabilidad, pesadillas nocturnas, descompensación del glaucoma, reacciones de hipersensibilidad, excitación paradojal en niños. Discrasias sanguíneas, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y anemia hemolítica. Esta descripción la afectación del gusto y olfato y disquinesias con el uso de clorfeniramina.

Fotosensibilidad, incoordinación.

Durante el uso a largo plazo puede darse: ardor abdominal, Melena. Síndrome de Cushing. Hipertensión. Calambres. Mialgias. Náuseas, Vómitos. Debilidad muscular. Miopatías por esteroides. Depresión del sistema nervioso central y ocasionalmente temblores y contusiones.

Dexametasona:

-Desordenes de electrolitos y fluidos: Retención de sodio, retención de fluidos, insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes susceptibles, pérdida de potasio, alcalosis hipokalemica; hipertensión.

-Musculoesquelético: Debilidad muscular, miopatía esteroidea, pérdida de masa muscular, osteoporosis, compresión (fractura) 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 de intestino delgado y grueso, especialmente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal; Pancreatitis; Distensión abdominal; Esofagitis ulcerativa.

-Dermatológicas: Cicatrización deteriorada, piel delgada y frágil, petequias y equimosis, eritema, sudoración aumentada, supresión de test cutáneo (falsos negativos). Otras reacciones cutáneas como dermatitis alérgica, urticaria, o edema angioneurótico.

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

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

-Oftálmicas: Cataratas subcapsular posterior, aumento de la presión intraocular, glaucoma, exoftalmos.

-Metabólicas: Balance nitrogenado negativo por catabolismo proteico.

-Cardiovasculares: Ruptura miocárdica consecutiva a infarto de miocardio reciente. (Ver precauciones y Advertencias)

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

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:

-Clorfeniramina: El uso concomitante de alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos y cualquier otro depresor del SNC potenciará su efecto sedante. El efecto anticolinérgico de la clorfeniramina es intensificado 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 Luego de una terapia prolongada el retiro de los corticoesteroides puede resultar en un síndrome de supresión consistente en fiebre, mialgias, artralgia y malestar general. Esto puede ocurrir incluso en pacientes sin evidencia de insuficiencia suprarrenal. La Dexametasona aumenta el riesgo de hepatotoxicidad cuando se emplea simultáneamente con dosis elevadas de paracetamol o en tratamiento crónicos.

El uso concomitante con estrógenos puede llevar a un incremento de los efectos del corticosteroide.

Hay un efecto corticoideo aumentado en pacientes con hipotiroidismo o con cirrosis. Si bien la Dexametasona no tiene mucho efecto mineralocorticoide, el riesgo de hipopotasemia existe y debe ser tenido en cuenta especialmente en las siguientes situaciones:

-Cuando se administra concomitantemente diuréticos ahorradores de potasio, laxantes o anfotericina B o cuando el paciente sufra vómitos y diarrea.

-Cuando el paciente recibe concomitantemente alguna medicación cuya toxicidad aumenta por hipopotasemia como digoxina o agente bloqueantes neuromusculares.

-Cuando existe riesgo de torsión de punta, por ejemplo en pacientes con QT prolongado, administración concomitante de otras medicaciones productoras de torsión de punta (cisapride, astemizol, terfenadina, amiodarona, quinidina, bepridil, eritromicina IV, halofantrina, pentamidina, sparfloxacina, sultoprida, vincamina, bretilio, disopiramida, sotalol, etc.)

En presencia de hipoprotombinemia debe tenerse cuidado si se asocian aspirina y corticoide por el riesgo aumentado de sangrado.

Los corticoides pueden aumentar el metabolismo de la aspirina por el cual se debería aumentar la dosis, inversamente se debería disminuir la dosis al suspender los corticoides.

Fenitoína, fenobarbital, efedrina, carbamazepina, rifabutina, primidona y rifampicina pueden aumentar el clearance metabólico de los corticoesteroides requiriendo ajuste de dosis.

El tiempo de protrombina debe ser chequeado frecuentemente en pacientes recibiendo corticoesteroides y anticoagulantes orales, concomitantemente debido a la posible alteración de la respuesta a estos últimos; esta alteración consiste en disminución del efecto anticoagulante, aunque ha habido reportes de potenciación del efecto.

Los corticoides (especialmente en dosis altas o prolongadas) pueden producir aumento del riesgo de hemorragia en pacientes tratados con heparina o anticoagulantes orales por fragilidad vascular o gastritis.

Interacción con hipoglucemiante/insulina: requiere ajustes de la dosis del tratamiento antidiabético.

Se ha descripto que prednisona puede aumentar el metabolismo hepático de isoniazida y disminuir sus concentraciones.

En caso de usarse aminoglutetimida es común que se requiera suplementar corticoides; en tal caso es preferible no usar dexametasona porque aminoglutetimida disminuye la vida media de este corticoide (en cambio es preferible usar hidrocortisona),

Por retención de hidrosalina puede disminuir el efecto de los antihipertensivos.

Pueden disminuir la acción del interferón alfa.

Puede disminuir la concentración de prazicuantel.

Aumentar el metabolismo de mexilentina, disminuyendo su concentración plasmática.

Vacunas a virus vivos; (ver Precauciones y Advertencias).

El uso junto con glucósidos digitálicos aumenta la posibilidad de arritmias.

Los antiácidos disminuyen la absorción de corticoides y este hecho puede hacer necesario un ajuste de dosis, especialmente en los pacientes que reciben bajas dosis.

SOBREDOSIFICACION:

Clorfeniramina: la dosis letal estimada de clorfeniramina es de 25 a 50 mg/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 hidroelectrolítico.

Dexametasona: Raros casos de toxicidad o muerte por sobredosis, en caso de sobredosis, al no existir terapia o antídoto específico del 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 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: dado que no se ha hecho estudios adecuados en humanos, el uso de esta droga durante el embarazo solo debe contemplarse cuando los beneficios justifiquen los riesgos potenciales para el embrión o feto.

Los niños recién nacidos de madres que han recibido corticoesteroides en el embarazo deben ser cuidadosamente observados en búsqueda de signos de hipoadrenalismo.

Lactancia:

Clorfeniramina: se excreta 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. Esta descripto que los antihistamínicos pueden inhibir la lactancia.

Dexametasona: los corticoides son secretados en la leche materna y pueden causar disminución del crecimiento, interferencia con la secreción adrenal endógena u otros efectos adversos. Su indicación debe estar seguida de la interrupción del amamantamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento puede afectar negativamente la habilidad para manejar vehículos o utilizar maquinaria. La Clorfeniramina puede provocar somnolencia. Se recomienda no utilizar en pacientes que manejan vehículos y maquinarias.

CONSERVACION:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30°C

PRESENTACION:

-Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

-Caja conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

-Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Paquete de 100 cajas conteniendo 20 comprimidos recubiertos. (Presentación Hospitalaria)

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.

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Profesional Nº.: 4.142

Autorizado por D.N.V.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS