



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

2483

BUENOS AIRES, 01 ABR 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004301-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto KARILE 10 / NORTRIPTILINA CLORHIDRATO - PERFENAZINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, NORTRIPTILINA CLORHIDRATO 10 mg - PERFENAZINA 2 mg, KARILE 20 / NORTRIPTILINA CLORHIDRATO - PERFENAZINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, NORTRIPTILINA CLORHIDRATO 20 mg - PERFENAZINA 2 mg, KARILE 40 / NORTRIPTILINA CLORHIDRATO - PERFENAZINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, NORTRIPTILINA CLORHIDRATO 40 mg - PERFENAZINA 2 mg, autorizado por el Certificado Nº 34.600.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

1
R. P. 13



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2483

Que a fojas 163 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 102 a 137, desglosando de fojas 102 a 113, para la Especialidad Medicinal denominada KARILE 10 / NORTRIPTILINA CLORHIDRATO - PERFENAZINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, NORTRIPTILINA CLORHIDRATO 10 mg - PERFENAZINA 2 mg, KARILE 20 / NORTRIPTILINA CLORHIDRATO - PERFENAZINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, NORTRIPTILINA CLORHIDRATO 20 mg - PERFENAZINA 2 mg, KARILE 40 / NORTRIPTILINA CLORHIDRATO - PERFENAZINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, NORTRIPTILINA CLORHIDRATO 40 mg - PERFENAZINA 2 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2483

N° 34.600 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.


ARTICULO 3°. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-004301-12-1

DISPOSICIÓN N° 2483

nc

MS
/ Ep
f.


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

01 ABR 2015



PROYECTO DE PROSPECTO

KARILE 10/20/40
NORTRIPTILINA CLORHIDRATO
PERFENAZINA
Comprimidos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada (Lista IV)

Fórmula

Cada comprimido de KARILE 10 contiene:

Clorhidrato de nortriptilina 10 mg, Perfenazina 2 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato 89,0 mg, almidón de maíz 45,4 mg, polivinilpirrolidona K-30 8,0 mg, celulosa microcristalina 101 10,0 mg, dióxido de silicio coloidal 0,8 mg, croscarmelosa sódica 4,0 mg, estearato de magnesio 1,8 mg, talco 4,0 mg.

Cada comprimido de KARILE 20 contiene:

Clorhidrato de nortriptilina 20 mg, Perfenazina 2 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato 80,0 mg, almidón de maíz 44,0 mg, polivinilpirrolidona K-30 8,0 mg, celulosa microcristalina 101 9,35 mg, dióxido de silicio coloidal 0,8 mg, croscarmelosa sódica 5,0 mg, estearato de magnesio 1,8 mg, amarillo de quinolina 0,025 mg, talco 4,0 mg.

Cada comprimido de KARILE 40 contiene:

Clorhidrato de nortriptilina 40 mg, Perfenazina 2 mg.

Excipientes: talco 6,0 mg, dióxido de silicio coloidal 0,9 mg, coprecipitado lactosa-celulosa microcristalina (75%-25%) Kompressor 125,5 mg, estearato de magnesio 1,6 mg, croscarmelosa sódica 4,0 mg.

Acción terapéutica

Antidepresivo. Antipsicótico.

Código ATC: N05AB03.

N06AA10.

Indicaciones

Trastornos depresivos asociados a ansiedad y/o agitación moderada a severa (DSM IV).

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica


La *nortriptilina* es un antidepresivo tricíclico derivado de la amitriptilina, su mecanismo de acción antidepresivo aún no está completamente dilucidado, pero se cree que aumentaría la concentración de noradrenalina en el sistema nervioso central al inhibir su recaptación presináptica.

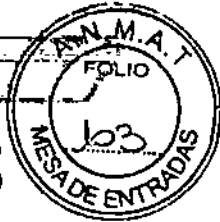
La *perfenazina* es un antipsicótico perteneciente a la familia de las fenotiazinas que actúa bloqueando los receptores D₂ dopaminérgicos.

Tanto los antidepresivos tricíclicos como los antipsicóticos fenotiazínicos poseen además efectos antimuscarínicos, antihistamínicos y adrenolíticos que se relacionan con gran parte de sus efectos adversos.

Farmacocinética

MS


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica / M.P. 19259



2483

Absorción

Perfenazina

Se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal.

Distribución

Nortriptilina

La nortriptilina se distribuye ampliamente en todo el cuerpo y se une extensamente a las proteínas plasmáticas y tisulares. Las concentraciones plasmáticas de nortriptilina varían ampliamente entre los individuos y no se ha establecido una correlación simple con la respuesta terapéutica.

Perfenazina

Se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, y atraviesa la placenta.

Metabolismo

Nortriptilina

Es metabolizada parcialmente por hidroxilación (posiblemente a metabolitos activos), N-oxidación y conjugación con ácido glucurónico.

Perfenazina

Se metaboliza ampliamente por sulfo-oxidación, desmetilación, hidroxilación, N-oxidación, conjugación con ácido glucurónico, y posiblemente por fisión del anillo.

Eliminación

Perfenazina

Del 20 al 70% se excreta en la orina, muy poco sin cambios. El 5% se excreta en las heces.

Posología y modo de administración

Adultos

Dosis inicial: se recomienda comenzar con bajas dosis (2 mg de perfenazina – 20 mg de nortriptilina por día). En caso necesario, incrementar gradualmente la dosis de nortriptilina hasta un máximo de 120 mg por día. En ningún caso la dosis de perfenazina podrá exceder 16 mg.

En pacientes ancianos y en aquellos que presentan trastornos renales y/o hepáticos es aconsejable comenzar con una dosis inicial menor.

Dosis de mantenimiento: una vez obtenida la respuesta terapéutica, se recomienda continuar con la menor dosis que resulte efectiva para el alivio de la sintomatología.

El período máximo de tratamiento no debe exceder los tres meses. No debe iniciarse un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el paciente se haya realizado un examen clínico completo, incluyendo un electrocardiograma (ECG).

No debe administrarse a niños menores de 18 años.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la nortriptilina o perfenazina o a cualquiera de los excipientes.

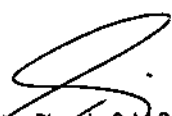
Embarazo. Lactancia.

Infarto de miocardio reciente, cualquier grado de bloqueo u otras arritmias cardíacas.

Enfermedad hepática grave.

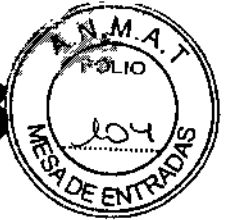
Manía.

No debe administrarse a pacientes con leucopenia, en asociación con medicamentos que puedan causar depresión de la médula ósea, en pacientes en estado comatoso o en depresión del Sistema Nervioso Central (SNC) por las drogas (barbitúricos, alcohol, narcóticos, analgésicos, antihistamínicos). Bajo ninguna circunstancia debe administrarse concomitantemente con el tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, o dentro de dos semanas de haberlo


Laboratorios Phoenix S.M.C.F.
Victoria Carolina Martínez
C. Directora General I.M.P. 19259



2483



PHOENIX

suspendido. Cuando en dichas combinaciones se administraron antidepresivos tricíclicos similares, tuvieron lugar crisis hiperpiréticas, convulsiones severas y casos fatales.

No debe administrarse con agentes simpaticomiméticos tales como la adrenalina, efedrina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina y fenilpropanolamina.

Ver también "Interacciones medicamentosas".

Advertencias y precauciones

Síntomas de abstinencia

Después de la interrupción brusca se describieron síntomas agudos de abstinencia como náuseas, vómitos, sudoración, irritabilidad, sudoración excesiva e insomnio. Puede manifestarse también la recurrencia de los síntomas psicóticos y se reportó la aparición de trastornos de los movimientos involuntarios (por ejemplo, acatisia, distonía y disquinesia). Por lo tanto se recomienda que el retiro sea gradual.

Suicidio, ideación suicida o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Debido a que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrictamente controlados hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las etapas iniciales de la recuperación.

Los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con el suicidio, o quienes antes de comenzar el tratamiento exhiban un grado significativo de ideación suicida tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio y deben recibir un control estricto durante el tratamiento.

En estudios a corto plazo del trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos en niños, adolescentes y adultos jóvenes, los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida en comparación con placebo. De considerarse necesario el uso de antidepresivos en niños, adolescentes o jóvenes adultos debe evaluarse el riesgo con la necesidad clínica. Estudios a corto plazo en adultos mayores de 24 años no mostraron un aumento en el riesgo de suicidio con antidepresivos frente a placebo. En adultos mayores de 65 años se observó una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos frente a placebo.

El tratamiento farmacológico inicial y luego de cambios de dosis, debe acompañarse de un estricto seguimiento de los pacientes y, en particular, de aquellos de alto riesgo. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentasen estos síntomas.

Después de la iniciación del tratamiento de un paciente deprimido, queda en pie la posibilidad de un intento de suicidio. Esta posibilidad debe considerarse en relación con la cantidad de medicamento dispensada en todo momento.

Nortriptilina

El uso de nortriptilina en pacientes esquizofrénicos puede dar lugar a una exacerbación de la psicosis o puede activar los síntomas de esquizofrenia latente. Si se administra a pacientes hiperactivos o agitados, puede ocurrir aumento de la ansiedad y la agitación. En pacientes maníaco-depresivos, la nortriptilina puede provocar síntomas de surrimiento de la fase maníaca.

Existe la posibilidad de sensibilidad cruzada entre la nortriptilina y otros antidepresivos tricíclicos.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
C. - Directora Técnica / M.P. 19259



En pacientes con enfermedad cardiovascular, la nortriptilina se debe administrar sólo bajo estrecha supervisión debido a la tendencia de la droga para producir taquicardia sinusal y prolongar el tiempo de conducción. Se han producido infarto de miocardio, arritmias y accidentes cerebrovasculares. La nortriptilina debe administrarse con suma precaución a pacientes con hipertiroidismo o a quienes recibieron medicamentos tiroideos, ya que pueden desarrollar arritmias cardíacas.

El uso de nortriptilina se debe evitar, si es posible, en pacientes con antecedentes de epilepsia. Sin embargo, si se la utiliza, los pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante el inicio del tratamiento, porque es sabido que la nortriptilina baja el umbral convulsivo.

Los ancianos son especialmente susceptibles a sufrir reacciones adversas, especialmente agitación, confusión e hipotensión ortostática.

El uso de nortriptilina puede despertar problemas de hostilidad en los pacientes.

Si es posible, el uso de nortriptilina debe evitarse en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o síntomas sugestivos de hipertrofia prostática.

Cuando fuese necesario, la nortriptilina podrá administrarse junto con la terapia electroconvulsiva, aunque pueden incrementarse los riesgos.

Se ha comunicado tanto la elevación como el descenso de los niveles de azúcar en la sangre. Se registró hipoglucemia significativa en un paciente diabético tipo II mantenido con clorpropamida (250 mg/día), después del agregado de nortriptilina (125 mg/día).

Perfenazina

La perfenazina debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática, enfermedad respiratoria grave, insuficiencia renal, epilepsia y las condiciones que predisponen a la epilepsia, como la abstinencia de alcohol o daño cerebral, enfermedad de Parkinson, en pacientes que han mostrado sensibilidad a otras fenotiazinas con antecedentes personales o familiares de glaucoma de ángulo estrecho, hipotiroidismo, miastenia gravis, feocromocitoma o hipertrofia prostática.

La perfenazina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, tales como arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva y antecedentes personales o familiares de prolongación del intervalo QT.

Puesto que la regulación de la temperatura puede verse afectada, se debe tener cuidado ante condiciones climáticas muy cálidas o frías, especialmente en los pacientes ancianos y frágiles, por el riesgo de hipotermia.

Con la administración de fármacos antipsicóticos se han comunicado casos de tromboembolismo venoso (TEV). Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos suelen presentar factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso, todos los posibles factores de riesgo de TEV deben ser identificados antes y durante el tratamiento con perfenazina y deben ser adoptadas medidas preventivas.

La perfenazina no está aprobada para el tratamiento de trastornos de conducta asociados con demencia. *Aumento de la mortalidad en personas mayores con demencia:*

Los datos de dos grandes estudios observacionales mostraron que las personas de edad avanzada con demencia tratada con antipsicóticos, tienen un pequeño aumento del riesgo de muerte en comparación con aquellos que no reciben tratamiento. No hay datos suficientes para una estimación precisa de la magnitud del riesgo y la causa del aumento del riesgo no se conoce.

Interacciones medicamentosas

- Otros depresores del sistema nervioso central (derivados morfínicos, barbitúricos, antihistamínicos H₁, ansiolíticos, hipnóticos, alcohol).

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica I.M.P. 19259



- Alcohol: aumenta el riesgo de sufrir acatisia y distonía, e incrementa el efecto sedativo. El efecto potenciador del consumo excesivo de alcohol puede conducir al incremento de intentos suicidas o sobredosis, especialmente en pacientes con antecedentes de trastornos emocionales o ideación suicida.
- IMAO: bajo ninguna circunstancia debe administrarse concomitantemente con el tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), o dentro de dos semanas de haberlo suspendido. Cuando en dichas combinaciones se administraron antidepresivos tricíclicos similares, tuvieron lugar crisis hiperpiréticas, convulsiones severas y casos fatales.
- Antiácidos: los compuestos del calcio y aluminio disminuyen la absorción intestinal de la fenotiazinas. Si el paciente requiere la administración de ambos fármacos, los antiácidos deben ser tomados 2 a 4 horas después que el antipsicótico.
- Antiarrítmicos: el riesgo de arritmias aumenta cuando KARILE es administrado junto a drogas que prolongan el intervalo QT (especialmente amiodarona, procainamida, y quinidina).
- Antidiabéticos: dado que los antipsicóticos pueden producir hiperglucemia, las dosis de hipoglucemiantes orales o de insulina deben ser incrementadas en algunos pacientes diabéticos.
- Antiepilépticos: la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína son potentes inductores enzimáticos, y la administración concomitante puede reducir las concentraciones plasmáticas del antipsicótico y antidepresivo. Puede necesitarse un ajuste de dosis de antiepiléptico, para el control de las convulsiones, cuando se administra junto a un antidepresivo tricíclico.
- Levodopa: los antipsicóticos al bloquear los receptores dopaminérgicos, antagonizan el efecto antiparkinsoniano de la levodopa.
- Clonidina – Guanetidina – Desbrisoquina - Betanidina: puede disminuir el efecto antihipertensivo de estos fármacos.
- Antihipertensivos (excepto clonidina y guanetidina): el efecto antihipertensivo y el riesgo de hipotensión ortostática se incrementan. Durante el tratamiento con antidepresivos tricíclicos sería aconsejable reevaluar todos los tratamientos antihipertensivos.
- Atropina y otra sustancias atropínicas (antidepresivos tricíclicos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antihistamínicos H₁, antiespasmódicos atropínicos): aumentan aún más los efectos indeseables anticolinérgicos.
- Simpaticomiméticos: aumenta el riesgo de arritmias, taquicardia e hipertensión severa.
- Cimetidina: puede incrementar las concentraciones plasmáticas del antidepresivo al inhibir su metabolismo hepático.
- Drogas metabolizadas por el P450 2D6:
La actividad bioquímica de la isoenzima citocromo P450 2D6 (debrisoquina hidroxilasa) se encuentra reducida en una subpoblación dentro de la población caucásica (entre 7%-10% de los caucásicos son denominados "pobres metabolizadores"); no hay todavía disponibles estimadores confiables de la prevalencia de la reducción de la actividad de la isoenzima P450 2D6 entre asiáticos, africanos y otras poblaciones.
Los pobres metabolizadores tienen concentraciones plasmáticas de antidepresivos tricíclicos (ATC) más altas que las esperadas, con las dosis usuales. Dependiendo de la fracción de la droga metabolizada por la P450 2D6, el aumento de la concentración plasmática puede ser pequeña o grande [8 veces aumentada la concentración plasmática del ABC (área bajo la curva) de los ATC].
Además, ciertas drogas inhiben la actividad de ésta isoenzima y hace que metabolizadores normales parezcan pobres metabolizadores. Un individuo que permanece estable ante una dosis determinada de ATC puede convertirse abruptamente en tóxica al administrar concomitantemente una de éstas drogas inhibitorias. Las drogas que inhiben el citocromo P450

Victoria Carolina Martínez
Directora Técnica F.M.P. 19759

ND



2483

PHOENIX

2D6 incluyen algunas que no son metabolizadas por la enzima (quinidina, cimetidina) y muchas que son sustratos para la P450 2D6 (otros antidepresivos, fenotiazinas, y antiarrítmicos Tipo 1C, como propafenona y flecainide). Mientras que todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés), por ejemplo, fluoxetina, sertralina, y paroxetina, inhiben la P450 2D6, ellos pueden variar en parte la inhibición. La medida en la cual las interacciones de los ATC SSRI pueden presentar problemas clínicos dependerá del grado de inhibición y de la farmacocinética de los SSRI involucrados. Sin embargo, se indica precaución en la coadministración de ATC con cualquiera de los SSRI y también en el caso de cambiar de una clase a otra. Otro aspecto de particular importancia, debe transcurrir un lapso de tiempo antes de iniciar el tratamiento con ATC en pacientes a los que se les ha suspendido la fluoxetina, debido a la prolongada vida media de la droga y de su metabolito activo (se necesitan por lo menos 5 semanas).

El uso concomitante de antidepresivos tricíclicos con drogas que pueden inhibir el citocromo P450 2D6 pueden requerir dosis más bajas de las que usualmente se prescriben, tanto para los antidepresivos tricíclicos como para otras drogas. Además, cada vez que una de estas drogas es suspendida de la coadministración, debe incrementarse la dosis del antidepresivo tricíclico. Es conveniente monitorear los niveles plasmáticos de ATC cada vez que vayan a ser coadministrados con otras drogas, las cuales tengan un conocido efecto inhibitorio de la P450 2D6.

Perfenazina

Los pacientes sometidos a cirugía, y que consumen altas dosis de fenotiazina, deben ser controlados cuidadosamente, por la posibilidad de fenómenos hipotensivos. Además, puede ser necesario reducir la cantidad de anestésicos o depresores del SNC.

Como las fenotiazinas y los depresores del SNC (opioides, analgésicos, antihistamínicos, barbitúricos) pueden potenciarse mutuamente, se recomienda utilizar una dosificación menor a la habitual, y precaución al administrarlas concomitantemente.

Se deben usar con cautela en pacientes que están recibiendo atropina o drogas relacionadas, ante la posibilidad de efectos anticolinérgicos agregados; también en pacientes que serán expuestos a situaciones de calor extremo o a insecticidas organofosforados.

Debe evitarse el uso de alcohol, ya que pueden potenciar los efectos de la droga e hipotensión. Los pacientes deberán ser advertidos de que su respuesta al alcohol puede ser aumentada mientras están siendo tratados con KARILE.

El metabolismo de la perfenazina se inhibe cuando se administra con paroxetina.

La memantina puede reducir los efectos de la perfenazina.

El tramadol cuando se administra con perfenazina puede aumentar el riesgo de convulsiones.


Las fenotiazinas pueden aumentar la absorción de los corticosteroides y de la digoxina.

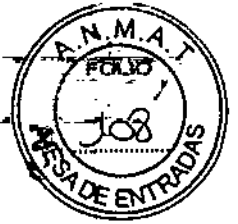
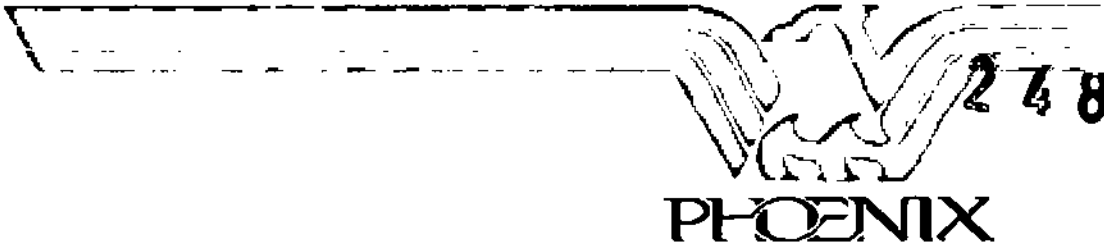
La perfenazina puede afectar la acción de los anticoagulantes y aumentar el tiempo de sangría.

Existe un aumento del riesgo de toxicidad cuando la perfenazina es administrada con medicamentos mielosupresores.

No se recomienda el uso concomitante con fármacos que prolongan el intervalo QT, con medicamentos que inhiben el metabolismo de la perfenazina, y con los fármacos que causan un desequilibrio electrolítico. Si se considera que el beneficio sobrepasa al riesgo en un paciente individual, la administración debe realizarse con precaución y debe ser considerado el control con el ECG.

Nortriptilina


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Co - Directora Técnica / M.P. 19259



Cuando se administran drogas antidepresivas junto con agentes anticolinérgicos o drogas simpaticomiméticas, incluyendo epinefrina combinada con anestésicos locales, se requiere una minuciosa supervisión y el ajuste de las dosis.

Puede ocurrir ileo paráltico en pacientes que consumen ATC en combinación con drogas anticolinérgicas. Debe tenerse precaución en el uso concomitante de nortriptilina con dosis elevadas de etclorvinol, debido a que se han reportado casos de delirio transitorio en pacientes que han recibido ésta combinación.

Esta droga puede aumentar la respuesta del alcohol, y los efectos de los barbitúricos y de otros depresores del SNC.

La administración concomitante de antidepresivos con terapia electroconvulsivante puede aumentar riesgos de ésta terapia. Este tratamiento debe limitarse en pacientes para quienes es esencial.

Si es posible, suspender la droga varios días antes de una cirugía programada.

La administración concomitante de ATC y cimetidina puede provocar aumentos clínicamente significativos de las concentraciones plasmáticas de ATC. Se han asociado síntomas anticolinérgicos severos (boca seca, retención urinaria, visión borrosa), con elevaciones de los niveles séricos de ATC, cuando se agrega cimetidina al régimen terapéutico. Adicionalmente, cuando se inicia la terapia en pacientes que recibían cimetidina, se observan concentraciones plasmáticas de ATC superiores a las estables esperadas. Alternativamente, en pacientes bajo estricto control a los que se les discontinuó la administración de cimetidina, se reportaron disminuciones en los niveles séricos estables de ATC. La eficacia terapéutica de los ATC puede comprometerse en éstos pacientes cuando la cimetidina es discontinuada.

Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

Debe advertirse a los pacientes que no manejen vehículos u operen maquinarias.

Nortriptilina

Nortriptilina puede alterar la capacidad mental y/o física requerida para el desempeño de tareas peligrosas, como manejar maquinarias o conducir un automóvil.

Perfenazina

Perfenazina puede afectar el alerta, particularmente cuando se inicia el tratamiento. Esto puede potenciarse por el alcohol. Perfenazina puede ocasionar sedación.

Embarazo

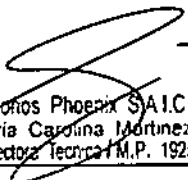
No se ha establecido la seguridad del uso de este medicamento durante el embarazo, ni hay evidencias de estudios en animales que se encuentre libre de riesgos; en consecuencia el medicamento no debe ser administrado a mujeres embarazadas o con edad para procrear a menos que los beneficios potenciales superen claramente a todo riesgo potencial.

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo perfenazina) durante el tercer trimestre del embarazo se encuentran en riesgo de reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que puede variar en severidad y duración después del parto. Se han notificado casos de agitación, hipertonia, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno de la alimentación. En consecuencia, los recién nacidos deben ser cuidadosamente monitoreados.

Lactancia

Este medicamento está contraindicado en madres que amamantan.

La perfenazina puede ser secretada en la leche materna. Durante el tratamiento debe suspenderse la lactancia.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
C. - Director Técnico M.P. 19259

PHOENIX



Uso en pediatría

No debe administrarse a niños menores de 18 años.

Uso en ancianos

Aumento de la mortalidad en personas mayores con demencia:

En pacientes ancianos es aconsejable administrar dosis inferiores a las habituales.

Los datos de dos grandes estudios observacionales mostraron que las personas de edad avanzada con demencia tratada con antipsicóticos, tienen un pequeño aumento del riesgo de muerte en comparación con aquellos que no reciben tratamiento. No hay datos suficientes para una estimación precisa de la magnitud del riesgo y la causa del aumento del riesgo no se conoce.

Uso en insuficiencia hepática y renal

En pacientes que presentan trastornos renales y/o hepáticos es aconsejable administrar dosis inferiores a las habituales.

Reacciones adversas

En la siguiente lista se incluyen algunas reacciones adversas que no han sido reportadas específicamente con estos fármacos. Sin embargo, las similitudes farmacológicas entre la nortriptilina y otros medicamentos antidepressivos tricíclicos y entre la perfenazina con otros derivados de la fenotiazina requieren que cada una de las reacciones deba tenerse en cuenta cuando se administra este medicamento.

Nortriptilina

Cardiovasculares: hipotensión, hipertensión, taquicardia, palpitaciones, infarto de miocardio, arritmias, trastornos de la conducción cardíaca, accidente cerebrovascular, bloqueo cardíaco y apoplejía.

Psiquiátricas: estados de confusión (especialmente en los ancianos) con alucinaciones, alteraciones en la concentración, desorientación, ilusión, delirios, ansiedad, inquietud, agitación, insomnio, pánico, pesadillas, aturdimiento, hipomanía, exacerbación de la psicosis. Durante el tratamiento con nortriptilina o luego de la interrupción del tratamiento inicial, se notificaron casos de ideación y comportamiento suicida.

Neurológicas: entumecimiento, hormigueo, parestesias de las extremidades; incoordinación, ataxia, temblores, neuropatía periférica, síntomas extrapiramidales, convulsiones, alteración de los patrones del electroencefalograma (EEG), tinnitus, vértigo, disartria.

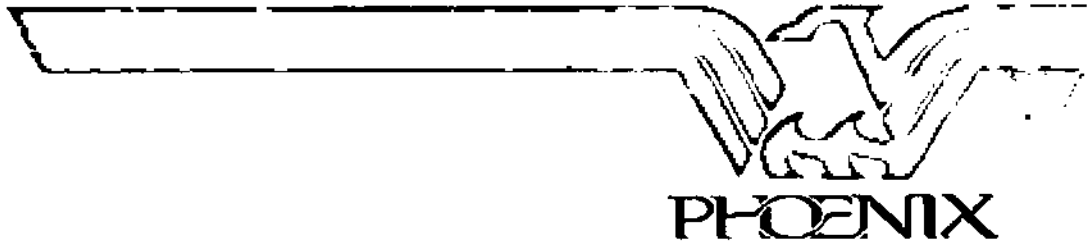
Anticolinérgicas: sequedad de boca y, raramente, adenitis sublingual o gingivitis asociada, visión borrosa, trastornos de la acomodación, midriasis, constipación, íleo paralítico, retención urinaria, micción dificultosa, dilatación del tracto urinario, hiperpirexia.

Alérgicas: erupción, petequias, urticaria, prurito, fotosensibilización (evitar la exposición excesiva a la luz solar), edema (general o de la cara y la lengua), fiebre medicamentosa, sensibilidad cruzada con otros fármacos tricíclicos.

Hematológicas: depresión de la médula ósea, incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, púrpura, trombocitopenia, leucopenia.

Gastrointestinales: náuseas y vómitos, anorexia, malestar epigástrico, diarrea, sabor peculiar, estomatitis, calambres abdominales, lengua negra, constipación, íleo paralítico, ictericia, inflamación parotídea. Raramente ha ocurrido hepatitis (incluyendo alteración de la función hepática e ictericia).

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica I.M.P. 19259



Endócrinas: ginecomastia en el hombre; ginecomastia y galactorrea en mujeres, aumento o disminución de la libido, impotencia, inflamación testicular, aumento o disminución de los niveles de glucemia, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Otros: ictericia (simulando obstructiva), alteración de la función hepática, hepatitis y necrosis hepática, aumento o pérdida de peso, sudoración, eritema, aumento de la frecuencia urinaria, nocturia, somnolencia, mareos, debilidad, fatiga, cefaleas, inflamación de las parótidas, alopecia, midriasis, polaquiuria.

Síntomas de abstinencia: aunque estos no son indicativos de adicción, la interrupción brusca del tratamiento después de la terapia prolongada puede producir náuseas, cefaleas y malestar general.

Efectos de clase: los estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de 50 años de edad o más, muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en los pacientes que recibieron estimulantes de la recaptación de serotonina y antidepresivos tricíclicos. Se desconoce el mecanismo que lleva a este riesgo.

Perfenazina

Muchos de los efectos secundarios pueden ser prevenidos por una reducción en la dosis. Con el grupo piperazina (de los cuales la perfenazina es un ejemplo), son más comunes los síntomas extrapiramidales como opistótonos, trismus, tortícolis, tortícolis posterior, dolor y entumecimiento de las extremidades, inquietud motora, crisis oculógiras, hiperreflexia, distonía, incluyendo la protrusión, decoloración, dolor y el abovedamiento de la lengua, el espasmo tónico de los músculos masticatorios, sensación de opresión en la garganta, disartria, disfagia, acatisia, disquinesias, parkinsonismo y ataxia, y otros son menos frecuentes (por ejemplo, sedación, ictericia, discrasias sanguíneas).

No se ha definido la frecuencia de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs), sin embargo, han sido reportadas las RAMs mencionadas a continuación:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis, leucopenia transitoria, eosinofilia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica y pancitopenia. Muchos casos de agranulocitosis han ocurrido entre la cuarta y la décima semana de tratamiento. Los pacientes deben controlarse minuciosamente, en especial durante este período, por la aparición súbita de inflamación traqueal o signos de infección. Si los leucocitos y el conteo diferencial de células muestran una depresión celular significativa, se debe discontinuar la administración de la droga e iniciar la terapia apropiada. De todos modos una leve disminución en los leucocitos no es en sí misma indicación de suspender el tratamiento.

Trastornos cardíacos: taquicardia, arritmias ventriculares, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular. Muerte súbita inexplicable, paro cardíaco y Torsade de pointes, prolongación del intervalo QT. Hipertensión, hipotensión y cambios ocasionales en el rango del pulso. Hipotensión ortostática, bradicardia, desmayo, mareos. Ocasionalmente, el efecto hipotensivo puede producir un estado similar al shock. En pacientes que han recibido antipsicóticos, se han observado cambios en el ECG, no específicos (semejantes a los producidos por quinidina), usualmente reversibles.

Se ha reportado muerte súbita en pacientes que han recibido fenotiazinas. En algunos casos, la muerte se debió a paro cardíaco, y en otras a asfixia debido a falla en el reflejo de la tos. En los casos en que la causa de muerte no pudo determinarse, se estableció que fue por efecto de la fenotiazina.

Trastornos endocrinos: hiperprolactinemia, hiperglucemia, hipoglucemia, glucosuria, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Trastornos oculares: crisis oculógiras, trastornos visuales como visión borrosa, miosis, midriasis, glaucoma. Depósitos en la córnea y el cristalino; retinopatía pigmentaria.

Laboratorios Phoenix S.A.T.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Co. Directora Técnica I.M.P., 19269



PHOENIX

Trastornos gastrointestinales: náuseas, sequedad de boca y alteración de la saliva, vómitos, diarrea, anorexia. Atonía gastrointestinal y trastornos de hipomotilidad incluyendo constipación, íleo paralítico.

Trastornos generales: fatiga, edemas, aumento de peso, transpiración. Edema laríngeo y edema angioneurótico

Trastornos hepatobiliares: colestasis e ictericia, ictericia obstructiva.

Trastornos del sistema inmunológico: anticuerpos antinucleares, lupus eritematoso sistémico (LES). Raramente idiosincrasia individual o hipersensibilidad a las fenotiazinas que provocó edema cerebral, colapso circulatorio y muerte. Asma, reacciones anafilácticas.

Análisis de laboratorio: hiperglucemia, falso-positivo en las pruebas de embarazo, colesterol sérico elevado.

Trastornos neurológicos: cefaleas, movimientos coreiformes de las extremidades, trastornos del movimiento y disquinesias incluyendo acatisia, disquinesia orofacial, trastornos extrapiramidales y disquinesia tardía, distonía, hiperreflexia, alteraciones en la conciencia como somnolencia, estupor, mareos. Parkinsonismo, temblores, ataques epilépticos, alteraciones de las proteínas del líquido cefalorraquídeo (LCR), alteraciones de la regulación de la temperatura corporal. En pacientes tratados con fármacos neurolépticos se ha observado el síndrome neuroléptico maligno. Es un síndrome relativamente poco frecuente, potencialmente letal, caracterizado por disfunción extrapiramidal grave, rigidez y eventual estupor o coma, hipertermia y trastornos autonómicos, incluidos efectos cardiovasculares.

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión, agitación, excitación, insomnio.

Trastornos renales y urinarios: dificultad para orinar o retención urinaria, incontinencia, poliuria, polaquiuria, parálisis vesical.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disminución de la hemorragia menstrual, amenorrea, disfunción eréctil, alteraciones de la eyaculación. Ginecomastia, galactorrea.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: congestión nasal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: fotosensibilidad, erupciones cutáneas, hiperhidrosis, urticaria, eritema, eczema, dermatitis exfoliativa, prurito, dermatitis de contacto en las enfermeras que manipulan la droga.

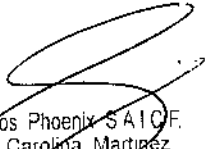
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales: síndrome de abstinencia medicamentosa neonatal (véase *Precauciones y Advertencias - Embarazo*) – Frecuencia no conocida.

Trastornos vasculares: hipotensión. Con las drogas antipsicóticas se han reportado casos de tromboembolismo venoso, incluyendo casos de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, cuya frecuencia es desconocida.

Otros efectos: en terapias a largo plazo se han observado, pigmentación de la piel, principalmente en las áreas expuestas, cambios oculares consistentes en depósitos finos en córnea y cristalino, progresión de las opacidades de cristalino del tipo forma de estrella, queratopatías epiteliales y retinopatía pigmentaria. También, edema periférico, efecto inverso de la epinefrina, aumento de la PBI no atribuible a aumentos de la tiroxina, inflamación parotídea (raro), hiperpirexia, síndrome similar lupus eritematoso sistémico, aumento del apetito y del peso, polifagia, fotofobia y debilidad muscular. Daño hepático (estasis biliar). Puede ocurrir ictericia, usualmente entre la segunda y la cuarta semana de tratamiento, puede deberse a una reacción de hipersensibilidad, su incidencia es baja. El cuadro clínico semeja una infección hepática, pero los hallazgos de laboratorio indican una ictericia obstructiva. Generalmente es reversible; pero se han reportado casos de ictericia crónica.

Sobredosificación

Nortriptilina


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Dc - Directora Técnica I.M.P. 19259



PHOENIX

Síntomas y signos: en un niño, 50 mg de un antidepresivo tricíclico pueden constituir una sobredosis. Entre los pacientes que están vivos en el comienzo del cuadro, se ha comunicado una mortalidad de 0-15%. Los síntomas pueden comenzar luego de varias horas de la ingestión y pueden incluir visión borrosa, confusión, inquietud, mareos, hipotermia, hipertermia, agitación, vómitos, reflejos hiperactivos, pupilas dilatadas, fiebre, taquicardia, disminución de los ruidos intestinales, boca seca, dificultad para orinar, contracciones mioclónicas, convulsiones, depresión respiratoria, insuficiencia renal mioglobínica, nistagmus, ataxia, disartria, coreoatetosis, coma, hipotensión y arritmias cardíacas. La conducción cardíaca puede ser retardada, con la prolongación de los intervalos QRS y QT, bloqueo de rama derecha y bloqueo AV, taquiarritmias ventriculares (incluyendo Torsade de pointes y fibrilación) y la muerte. La prolongación de la duración del QRS a más de 100 mseg es predictiva de toxicidad más severa. La ausencia de taquicardia sinusal no garantiza un curso benigno. La hipotensión puede ser causada por vasodilatación, bloqueo alfa-adrenérgico central y periférico y depresión cardíaca. En una persona joven, sana, la reanimación prolongada puede ser eficaz; una paciente sobrevivió a 5 horas de masaje cardíaco.

Tratamiento: se recomienda tratamiento sintomático y de apoyo. Para reducir la absorción, el carbón activado puede ser más eficaz que la emesis o el lavado gástrico. El lavado gástrico se debe considerar hasta 2 horas después de la ingestión. Es poco probable que los eméticos sean eficaces, porque la perfenazina es un potente antiemético.

Las arritmias ventriculares, especialmente cuando se acompañan de prolongación del intervalo QRS, pueden responder a la alcalinización por hiperventilación o a la administración de bicarbonato de sodio. Los electrolitos séricos deben ser monitoreados y administrados según fuese necesario. Las arritmias refractarias pueden responder al propranolol, bretilio o lidocaína. La quinidina y la procainamida por lo general no se deben utilizar, ya que pueden agravar a las arritmias y afectar la conducción ya enlentecida por la sobredosis.

Si la hipotensión fuese severa, puede ser necesaria la infusión de líquidos.

Las convulsiones pueden responder al diazepam. La fenitoina puede tratar las convulsiones y alteraciones del ritmo cardíaco. La fisostigmina puede antagonizar la taquicardia auricular, la inmovilidad intestinal, las contracciones mioclónicas y la somnolencia. Los efectos de la fisostigmina pueden ser de corta duración.

La depresión del sistema nervioso central debe ser tratada de manera conservadora. Debe ser controlada la temperatura para detectar la hipotermia, y esta debe ser tratada adecuadamente.

La diuresis y la diálisis tienen poco efecto. La hemoperfusión no ha sido probada. El monitoreo electrocardiográfico debe continuar hasta que se normalice la duración del QRS, por lo menos 48 horas, para detectar irregularidades del ritmo o del intervalo QT.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

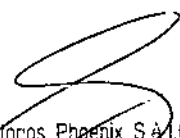
Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

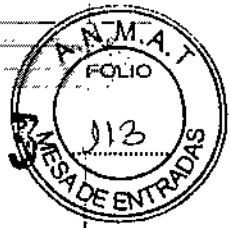
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación

Conservar a temperaturas no mayores de 30 °C.

Presentación


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Co-Directora Técnica M.P. 19259



Se presenta en envases con 20, 30, 50, 100 y 500 comprimidos, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

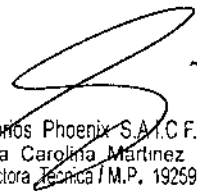
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 34.600.
Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.
Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.
Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.
e-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión:/...../..... - Disp. N°.....



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Dc - Directora Técnica / M.P. 19259

