



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **4287**

BUENOS AIRES, 22 JUN 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018032-06-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MEDIPHARMA S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto TIORIDAZINA TRB PHARMA / TIORIDAZINA, autorizado por el Certificado N° 44.798.

J. Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 159 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



DISPOSICIÓN N° 4287

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 114 a 158 para la Especialidad Medicinal denominada TIORIDAZINA TRB PHARMA / TIORIDAZINA, propiedad de la firma MEDIPHARMA S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.798 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-018032-06-4

DISPOSICION N° 4287

m.b.

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

MEDIPHARMA



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

PROYECTO DE PROSPECTO

TIORIDAZINA T.R.B. PHARMA
TIORIDAZINA CLORHIDRATO
Comprimidos de Acción prolongada
Grageas
Suspensión oral
Gotas orales

Venta bajo receta archivada- Lista IV

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada gragea x 10 mg contiene:

Tioridazina clorhidrato	0,010 g
Almidón de maíz	0,060 g
Lactosa	0,118 g
PVP K 30	0,008 g
Estearato de magnesio	0,004 g

Cubierta:

Azúcar	0,0795 g
Talco	0,0200 g
Tartrazina	0,0005 g

Cada gragea x 25 mg contiene:

Tioridazina clorhidrato	0,025 g
Almidón de maíz	0,060 g
Lactosa	0,103 g
PVP K 30	0,008 g
Estearato de magnesio	0,004 g

Cubierta:

Azúcar	0,0795 g
Talco	0,0200 g
Rojo punzó 4 R	0,0005 g

Cada comprimido A.P. contiene:


Tioridazina clorhidrato	0,200 g
Almidón de maíz	0,150 g
Lactosa	0,120 g
PVP K 30	0,020 g
Estearato de magnesio	0,010 g


Cubierta:

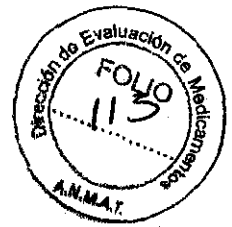
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,049 g
Dióxido de titanio	0,001 g

Cada 100 ml de suspensión al 0,2 % contiene:

Tioridazina clorhidrato	0,200 g
-------------------------	---------


MEDIPHARMA S.A.
Farm. Silvio R. Fiorentino
Director Técnico


MEDIPHARMA S.A.
Dra. Noemi Kaplan Casuto
Apoderada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

Sílice coloidal	1,000 g
Metilparabeno sódico	0,120 g
Propilparabeno sódico	0,020 g
Tween 80	0,010 g
Sacarina sódica	0,005 g
Ciclamato de sodio	0,050 g
Azúcar	20,000 g
Esencia de vainilla	0,100 g
Celulosa microcristalina	3,000 g
Agua destilada c.s.p.	100,000 ml

Cada 100 ml de gotas orales al 3,0 % contiene:

Tioridazina clorhidrato	3,000 g
Metilparabeno sódico	0,120 g
Propilparabeno sódico	0,020 g
Sacarina sódica	0,005 g
Ciclamato de sodio	0,050 g
Azúcar	20,000 g
Esencia de vainilla	0,100 g
Agua destilada c.s.p.	100,000 ml

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

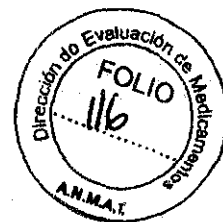
La actividad farmacológica básica de la Tioridazina, es similar al de otras fenotiazinas, pero se asocia con una mínima estimulación extrapiramidal.

La Tioridazina ha demostrado prolongar el intervalo QTc en forma dosis dependiente. Este efecto puede aumentar el riesgo de graves y potencialmente fatales arritmias ventriculares, tales como arritmias del tipo Torsade de pointes. Debido a este riesgo, la Tioridazina está indicada únicamente para pacientes con esquizofrenia que no han respondido o no toleran otros agentes antipsicóticos (ver Advertencias y Contraindicaciones). Sin embargo, el prescriptor debe saber que la Tioridazina no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos clínicos controlados durante el tratamiento de pacientes esquizofrénicos refractarios y su eficacia en tales pacientes no se conoce.

ANTIPSIKOTICO

INDICACIONES Y USO

Tioridazina está indicado en pacientes esquizofrénicos que no respondieron adecuadamente al tratamiento con otros fármacos antipsicóticos. Debido a los efectos pro arrítmicos y su potencialmente significativa amenaza de vida, la Tioridazina debe reservarse para su uso en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos que no hayan respondido de manera adecuada con otros fármacos antipsicóticos, ya sea por una eficacia insuficiente o por una incapacidad de alcanzar una dosis efectiva debido a efectos adversos intolerables a tales medicamentos. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

con Tioridazina, se recomienda que el paciente sea tratado con por lo menos dos esquemas, cada uno con un fármaco antipsicótico diferente, en una dosis adecuada, y por una duración adecuada (ver Advertencias y Contraindicaciones). Sin embargo, el prescriptor debe saber que la Tioridazina no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos clínicos controlados durante el tratamiento de pacientes esquizofrénicos refractarios y su eficacia en tales pacientes no se conoce.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Dado que la Tioridazina se asocia con una prolongación de intervalo QTc dosis-dependiente, lo que es un evento potencialmente mortal, su uso debe reservarse para los pacientes esquizofrénicos que no responden adecuadamente al tratamiento con otros fármacos antipsicóticos.

La posología debe ajustarse en forma individual y determinarse la dosis efectiva mínima para cada paciente (Ver Indicaciones y Advertencias).

Adultos: La dosis habitual inicial para pacientes adultos con esquizofrenia es de 50 mg a 100 mg tres veces al día, con un incremento gradual hasta un máximo de 800 mg al día si es necesario. Una vez que se ha alcanzado el control efectivo de los síntomas, la dosis puede ser reducida gradualmente para determinar la dosis de mínima de mantenimiento. El rango de dosis total diaria es de 200 mg a 800 mg divididos en dos a cuatro dosis.

Pacientes pediátricos: Para los pacientes pediátricos con esquizofrenia que no responden a otros fármacos, la dosis inicial recomendada es de 0,5 mg/kg/día en dosis divididas. La dosis puede aumentarse gradualmente hasta que el efecto terapéutico óptimo se obtiene o es alcanzada la dosis máxima de 3 mg/kg/día.

CONTRAINDICACIONES

Se debe evitar el uso de Tioridazina en combinación con otros fármacos que se sabe prolongan el intervalo QTc y en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito o con antecedentes de arritmias cardíacas.

Fármacos que inhiben la isoenzima 2D6 del citocromo P450 (por ejemplo, fluoxetina y paroxetina) y ciertos fármacos (por ejemplo, fluvoxamina, propanolol y pindolol) parecen inhibir apreciablemente el metabolismo de Tioridazina. Los resultantes niveles elevados de Tioridazina pueden aumentar la prolongación del intervalo QTc asociada con el fármaco e incrementar el riesgo de graves y potencialmente fatales, arritmias cardíacas, como arritmias tipo Torsade de pointes. Este mayor riesgo puede resultar también del efecto aditivo de la coadministración de Tioridazina con otros fármacos que prolongan el intervalo QTc. Por lo tanto, la administración de Tioridazina junto con estos fármacos

MEDIPHARMA



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

se encuentra contraindicada, así como en pacientes, aproximadamente el 7% de la población normal, que se sabe presentan un defecto genético que conduce a niveles reducidos de actividad de la isoenzima 2D6 del citocromo P450 (ver Advertencias y Precauciones).

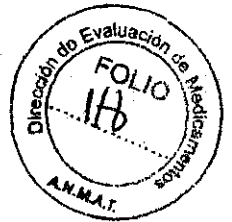
La Tioridazina, al igual que otras fenotiazinas, está contraindicada en la depresión grave del sistema nervioso central o estados comatosos de cualquier causa, incluyendo la depresión del sistema nervioso central inducida por fármacos (ver Advertencias). También hay que señalar que la enfermedad cardíaca hipertensiva o hipotensiva de grado extremo es una contraindicación para la administración de fenotiazinas.

ADVERTENCIAS

ADVERTENCIA

Se ha demostrado que la Tioridazina prolonga el intervalo QTc de manera dosis dependiente y las drogas con este potencial, incluyendo la Tioridazina, han sido asociadas con arritmias tipo Torsade de pointes y muerte súbita. Debido a los efectos pro arritmicos y su potencialmente significativa amenaza de vida, la Tioridazina debe reservarse para su uso en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos que no hayan respondido de manera adecuada con otros fármacos antipsicóticos, ya sea por una eficacia insuficiente o por una incapacidad de alcanzar una dosis efectiva debido a efectos adversos intolerables a tales medicamentos (ver Advertencias, Contraindicaciones e Indicaciones).

Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia: Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con medicamentos antipsicóticos presentan un mayor riesgo de muerte. Los análisis de diecisiete ensayos controlados con placebo (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 respecto a pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo típico controlado de 10 semanas, 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 fueron variadas, la mayor parte de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovasculares (p.ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosas (p.ej., la neumonía). Estudios observacionales sugieren que, de la misma manera que el tratamiento con medicamentos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con medicamentos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No está claro hasta que punto, los resultados del aumento de la mortalidad en los estudios



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

observacionales pueden atribuirse al medicamento antipsicótico o a algunas de las características de los pacientes. Tioridazina clorhidrato no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (ver Advertencias).

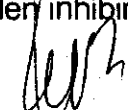
Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:
Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con medicamentos antipsicóticos presentan un mayor riesgo de muerte. Tioridazina clorhidrato no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (ver Box Advertencias).

Efectos proarrítmicos potenciales: DEBIDO A LOS EFECTOS PRO ARRÍTMICOS Y SU POTENCIALMENTE SIGNIFICATIVA AMENAZA DE VIDA, LA TIORIDAZINA DEBE RESERVARSE PARA SU USO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS QUE NO HAYAN RESPONDIDO DE MANERA ADECUADA CON OTROS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS, YA SEA POR UNA EFICACIA INSUFICIENTE O POR LA INCAPACIDAD DE ALCANZAR UNA DOSIS EFECTIVA DEBIDO A EFECTOS ADVERSOS INTOLERABLES A TALES MEDICAMENTOS. POR LO TANTO, ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON TIORIDAZINA, SE RECOMIENDA QUE EL PACIENTE SEA TRATADO CON POR LO MENOS DOS ESQUEMAS, CADA UNO CON UN FÁRMACO ANTIPSICÓTICO DIFERENTE, EN UNA DOSIS ADECUADA, Y POR UNA DURACIÓN ADECUADA. TIORIDAZINA NO SE HA EVALUADO SISTEMÁTICAMENTE EN ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS DURANTE EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS REFRACTARIOS Y SU EFICACIA EN TALES PACIENTES NO SE CONOCE.

Un estudio cruzado en nueve hombres sanos comparando dosis únicas de Tioridazina 10 mg y 50 mg con placebo demostró una prolongación del intervalo QTc relacionada con la dosis. El aumento medio máximo en el intervalo QTc después de la dosis de 50 mg fue de aproximadamente 23 milisegundos, una mayor prolongación puede ser observada en el tratamiento clínico de los pacientes no controlados. La prolongación del intervalo QTc se ha asociado con la capacidad de causar arritmias de tipo Torsade de pointes, una taquicardia ventricular polimórfica potencialmente fatal, y muerte súbita. Existen varios casos publicados de Torsade de pointes y muerte súbita asociados con el tratamiento de Tioridazina. La relación de causalidad entre estos eventos y la terapia con Tioridazina no se ha establecido, pero dada la capacidad de la Tioridazina de prolongar el intervalo QTc, tal relación es posible.

Ciertas circunstancias pueden aumentar el riesgo de Torsades de pointes y/o muerte súbita en asociación con el uso de fármacos que prolongan el intervalo QTc, incluyendo: 1) bradicardia, 2) hipopotasemia, 3) el uso concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QTc, 4) presencia de prolongación del intervalo QT congénita y 5) para la Tioridazina en particular, su uso en pacientes con actividad reducida del citocromo P450 2D6 o su administración conjunta con medicamentos que pueden inhibir la


MEDIPHARMA S.A.
Farm. Silvio R. Fiorentino
Director Técnico


MEDIPHARMA S.A.
Dra. Noemí Kaplan Casuto
Aprobada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

isoenzima 2D6 del citocromo P450 o por algún otro mecanismo que interfiera con la eliminación de la Tioridazina (ver Contraindicaciones y Precauciones).

Se recomienda realizar a los pacientes candidatos a un tratamiento con Tioridazina un ECG basal y medir los niveles de potasio sérico. La potasemia debe normalizarse antes de iniciar un tratamiento y los pacientes con un intervalo QTc mayor de 450 mseg no deben recibir Tioridazina. Son recomendables las mediciones periódicas de potasemia durante el tratamiento, así como la realización de ECG, especialmente durante el período de ajuste de dosis. El tratamiento debe interrumpirse cuando el paciente presente un intervalo QTc superior a 500 mseg. En pacientes bajo tratamiento con Tioridazina que experimentan síntomas que pueden estar asociados con la aparición de Torsade de pointes (por ejemplo, mareos, palpitaciones o síncope) se justifica la realización de una nueva evaluación cardíaca; en particular se debe considerar el monitoreo Holter.

Disquinesia tardía: Síndrome de movimientos disquinéticos involuntarios, potencialmente irreversible, en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos. Aunque la prevalencia de este síndrome parece ser más alta entre los pacientes de edad avanzada, especialmente en mujeres ancianas, es difícil de predecir, al comienzo del tratamiento antipsicótico, qué paciente es más propenso a desarrollar el síndrome. Se desconoce si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial de provocar disquinesia tardía.

Se piensa que el riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que ésta se vuelva irreversible aumenta a medida que la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de los medicamentos antipsicóticos aumentan. Sin embargo, el síndrome se puede desarrollar, aunque mucho menos comúnmente, después de períodos de tratamiento relativamente breves a dosis bajas.

Se desconoce un tratamiento específico para manejar casos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o completamente, con la suspensión del tratamiento antipsicótico. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico por sí mismo puede suprimir (o parcialmente suprimir) los signos y síntomas del síndrome y, de ese modo, puede enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática sobre el curso del síndrome a largo plazo. De acuerdo a estas consideraciones, los medicamentos antipsicóticos deben ser prescritos de manera que sea más probable minimizar la ocurrencia de disquinesia tardía.

Generalmente, el tratamiento antipsicótico crónico debe reservarse para pacientes que sufren una enfermedad crónica que: 1) responderá con certeza a los medicamentos antipsicóticos, y 2) los tratamientos alternativos, equivalentemente eficaces, pero potencialmente menos dañinos, no están disponibles o no son apropiados.

En pacientes que requieren un tratamiento crónico, se debe recurrir a la dosis más pequeña y a la menor duración del tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de continuidad del tratamiento debe ser re-evaluada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

periódicamente. Si los signos y síntomas de disquinesia tardía aparecen en un paciente que toma antipsicóticos, se debe considerar la discontinuación del medicamento. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento, a pesar de la presencia del síndrome.


(Para más información sobre la descripción de la disquinesia tardía y su detección clínica, por favor consulte las secciones de Información para pacientes y Reacciones Adversas).


Se ha sugerido, que las personas que han mostrado una reacción de hipersensibilidad (por ejemplo, discrasias sanguíneas, ictericia) a una fenotiazina pueden ser más propensas a mostrar una reacción a las demás. Debe prestarse atención al hecho de que las fenotiazinas son capaces de potenciar los depresores del sistema nervioso (por ejemplo, anestésicos, opiáceos, alcohol, etc), así como como a la atropina e insecticidas fosforados. Los médicos deben considerar cuidadosamente los riesgos frente a los beneficios en el tratamiento de los trastornos menos graves.

Los estudios de reproducción en animales y la experiencia clínica hasta la fecha no han demostrado un efecto teratogénico con Tioridazina. Sin embargo, en vista de la conveniencia de minimizar la administración de todos los medicamentos durante el embarazo, la Tioridazina debe administrarse sólo cuando los beneficios derivados del tratamiento superan los posibles riesgos para la madre y el feto.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): un complejo de síntomas potencialmente fatales se ha reportado en asociación con drogas antipsicóticas. Las manifestaciones de SNM clínicas son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidente inestabilidad autónoma (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmias cardíacas). La evaluación del diagnóstico en pacientes con este síndrome es complicado. Con el fin de arribar a un diagnóstico, es importante identificar los casos donde la presentación clínica incluye ambas patologías serias (por ej. neumonía, infección sistémica, etc.) y signos y síntomas extrapiramidales no tratados o tratados de manera inadecuada. Otras consideraciones de importancia en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, colapso cardíaco, fiebre medicamentosa y patología primaria del Sistema nervioso central.

El manejo de SNM incluye: 1) la suspensión inmediata de fármacos antipsicóticos y otras drogas no esenciales en la terapia concurrente, 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico y 3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para el cual exista un tratamiento específico. No hay un acuerdo general sobre los regímenes de tratamiento farmacológico específico para el SNM no-complicado. Si un paciente requiere un tratamiento antipsicótico después de la recuperación del SNM, debe ser cuidadosamente considerada la potencial reintroducción de la terapia medicamentosa. El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado, ya que han sido reportadas recurrencias del SNM.


MEDIPHARMA S.A.
Farm. Silvio E. Fiorentino
Director Técnico


MEDIPHARMA S.A.
Dra. Noemí Kaplan Casuto
Apoderada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

Depresores del Sistema nervioso: Como es el caso de otras fenotiazinas, Tioridazina es capaz de potenciar los efectos de los depresores del Sistema nervioso ventral (por ej. alcohol, anestésicos, barbitúricos, narcóticos, opiáceos, otras drogas psicoactivas, etc.) como también de la atropina y los insecticidas fosforados. Se ha reportado severa depresión respiratoria y paro respiratorio cuando se administró concomitantemente fenotiazina y altas dosis de barbitúricos.

PRECAUCIONES

Se han reportado aunque de manera infrecuente leucopenia y/o agranulocitosis y convulsiones. En pacientes esquizofrénicos con epilepsia, la medicación anticonvulsiva debe mantenerse durante el tratamiento con Tioridazina. Se han observado casos de retinopatías pigmentarias en pacientes que han ingerido dosis superiores a las recomendadas, éstas se caracterizan por disminución de la agudeza visual, visión amarronada e impedimento de la visión nocturna; se observa depósitos de pigmento cuando se realiza un examen del fundus ocular. Se disminuye la posibilidad de complicaciones al reducir la dosis a los valores recomendados.

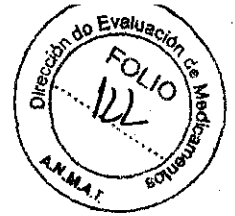
Debe administrarse con precaución y aumentar la dosis gradualmente en pacientes que realizan actividades que demandan alta concentración (por ejemplo, conducir un vehículo). Las mujeres parecen tener mayor tendencia a presentar hipotensión ortostática. La administración de epinefrina debe evitarse en los casos de hipotensión inducida por medicamentos debido a que las fenotiazinas pueden inducir un efecto contrario a ésta. En caso de requerirse el uso de un vasoconstrictor se recomienda levarterenol y fenilefrina.

Los medicamentos antipsicóticos elevan los niveles de prolactina, la elevación persiste durante la administración crónica. Los experimentos en cultivos tisulares indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos son dependientes de la prolactina in vitro, factor de potencial importancia si se contempla la prescripción de estas medicaciones en una paciente con un cáncer de mama previamente detectado. Aunque se han descrito trastornos como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia, el significado clínico de las concentraciones séricas elevadas de prolactina es desconocido. Se ha informado un incremento de neoplasmas en roedores luego de la administración crónica de neurolepticos. Sin embargo, ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos llevados a cabo hasta la fecha, han demostrado una asociación entre la administración crónica de estas medicaciones y la tumorigénesis mamaria; las pruebas disponibles se consideran demasiado limitadas para ser concluyentes en este momento.

Interacciones medicamentosas: Actividad reducida del citocromo P450 2D6, fármacos que inhiben la isoenzima 2D6 del citocromo P450 (por ejemplo, fluoxetina y paroxetina) y ciertos fármacos (por ejemplo, fluvoxamina, propranolol y pindolol) parecen inhibir apreciablemente el metabolismo de Tioridazina. Los resultantes niveles elevados de Tioridazina pueden aumentar la prolongación del intervalo QTc asociada con la Tioridazina e incrementar el riesgo de graves y potencialmente fatales, arritmias

SRF
MEDIPHARMA S.A.
Farm. Silvio R. Fiorentino
Director Técnico

MEDIPHARMA S.A.
Dra. Noemi Kaplan Casuto
Apoderada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

cardíacas, como arritmias tipo Torsade de pointes. Este mayor riesgo puede resultar también del efecto aditivo de la coadministración de Tioridazina con otros fármacos que prolongan el intervalo QTc. Por lo tanto, la administración de Tioridazina junto con estos fármacos se encuentra contraindicada, así como en pacientes, aproximadamente el 7% de la población normal, que se sabe presentan un defecto genético que conduce a niveles reducidos de actividad de la isoenzima 2D6 del citocromo P450 (ver Advertencias y Contraindicaciones).

Drogas que inhiben el citocromo P450 2D6: En un estudio con 19 hombres, que incluía 6 metabolizadores lentos y 13 rápidos respecto a la hidroxilación de debrisoquina, una sola dosis de 25 mg por vía oral de Tioridazina produce un Cmax 2.4 veces mayor y un AUC 4,5 veces mayor para Tioridazina en los metabolizadores lentos en comparación con los metabolizadores rápidos. La tasa de hidroxilación de debrisoquina depende del nivel de actividad del isoenzima citocromo P450 2D6. En este estudio se sugiere que la administración conjunta de Tioridazina con otros fármacos que inhiban P450 2D6 o la presencia de actividad reducida de la isoenzima puede ocasionar una elevación sustancial en los niveles plasmáticos de Tioridazina. Por lo tanto, se encuentra contraindicada la administración concomitante de fármacos que inhiben P450 2D6 con Tioridazina y el uso de Tioridazina en pacientes que se sabe presentan actividad reducida de P450 2D6.

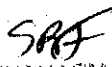
Medicamentos que reducen la eliminación de Tioridazina a través de otros mecanismos:

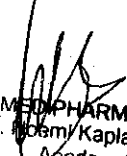
Fluvoxamina: El efecto de fluvoxamina (25 mg, 2 veces al día durante 1 semana) en las concentraciones estables de Tioridazina fue evaluado en 10 pacientes masculinos con esquizofrenia. Las concentraciones plasmáticas de Tioridazina y de sus dos metabolitos activos, mesoridazina y sulforidazina se incrementaron 3 veces después de la administración simultánea con fluvoxamina. Fluvoxamina y Tioridazina no deben ser coadministrados.

Propranolol: Se ha informado que la administración concomitante de propranolol (100 mg a 800 mg al día) puede producir incrementos en los niveles plasmáticos de Tioridazina (aproximadamente el 50% a 400%) y sus metabolitos (aproximadamente 80% a 300%). Propranolol y Tioridazina no debe ser administrado conjuntamente.

Pindolol: La administración concomitante con Tioridazina ha resultado en incrementos moderados dosis dependiente en los niveles séricos de Tioridazina y dos de sus metabolitos, como así también de los niveles séricos de Pindolol. Pindolol y Tioridazina no debe ser coadministrados.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc: No hay estudios hasta el momento sobre la coadministración de Tioridazina y otros fármacos que prolongan el intervalo QTc.


MEDIPHARMA S.A.
Farm. Silvio B. Fiorentino
Director Técnico


MEDIPHARMA S.A.
Dra. Rosam Kaplan Casuto
Apoderada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

Sin embargo, se espera que dicha administración conjunta produzca una prolongación aditiva del intervalo QTc y por tanto su uso está contraindicado.

Información para el paciente: Se debe informar a los pacientes sobre la asociación de la Tioridazina con alteraciones del ritmo cardíaco potencialmente mortales. El riesgo de tales eventos puede aumentar cuando ciertos fármacos se administran junto con Tioridazina. Por lo tanto, los pacientes deben avisar al médico que están tomando Tioridazina antes de tomar cualquier medicamento nuevo. Dada la probabilidad de que algunos pacientes bajo tratamiento crónico con antipsicóticos desarrollen disquinesia tardía, se aconseja que todos los pacientes en los que el uso crónico es contemplado, sean informados acerca de este riesgo. La decisión de informar a los pacientes y / o sus tutores legales, debe tener en cuenta las circunstancias clínicas y la competencia del paciente para comprender la información proporcionada.

Uso pediátrico: Ver Dosificación y Administración: Pacientes pediátricos.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis: Han sido informados en ensayos clínicos y en la experiencia post- comercialización, eventos de leucopenia / neutropenia y agranulocitosis temporalmente relacionados con los agentes antipsicóticos.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia / neutropenia incluyen bajo recuento de glóbulos blancos preexistente o antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. Los pacientes con bajo recuento de glóbulos blancos preexistente o antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos deben monitorear frecuentemente su recuento sanguíneo completo (CSC) durante los primeros meses de terapia y suspender el tratamiento con Tioridazina a la primera señal de una disminución de glóbulos blancos en ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y recibir tratamiento de inmediato si aparecen tales síntomas. Los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$) deben discontinuar el uso de Tioridazina y controlar el recuento de glóbulos blancos hasta su recuperación.

REACCIONES ADVERSAS

La mayoría eventos adversos son leves y transitorios dentro de los rangos de dosis recomendados.

Sistema nervioso central: Se puede presentar somnolencia en alguna ocasión, sobre todo cuando altas dosis son administradas al inicio del tratamiento. En general, este efecto tiende a disminuir al continuar el tratamiento o al reducir la dosis. Pueden aparecer

SRE
MEDIPHARMA S.A.
Farm. SIMO R. Fiorentino
Director Técnico

[Signature]
MEDIPHARMA S.A.
Dra. Noemi Kaplan Casuto
Apoderada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

pseudoparkinsonismo y otros síntomas extrapiramidales pero son poco frecuentes. Se han informado raramente confusión nocturna, hiperactividad, letargia, reacciones psicóticas, inquietud y dolor de cabeza.

Sistema nervioso autónomo: Sequedad de boca, visión borrosa, constipación, náuseas, vómitos, diarrea, congestión nasal y palidez.

Sistema endócrino: Galactorrea, congestión mamaria, amenorrea, inhibición de la eyaculación y edema periférico.

Piel: Se han observado infrecuentemente dermatitis y erupciones cutáneas del tipo de urticaria. La fotosensibilidad es extremadamente rara.

Sistema cardiovascular: Tioridazina produce una prolongación del intervalo QTc dosis-dependiente, que se asocia con la capacidad de causar arritmias tipo Torsade de pointes, una taquicardia ventricular polimórfica potencialmente fatal y muerte súbita (ver Advertencias). Existen varios casos publicados de Torsade de pointes y muerte súbita asociados con el tratamiento de la Tioridazina. No se ha establecido la relación de causalidad entre estos eventos y la terapia con Tioridazina, pero dada la capacidad de la Tioridazina de prolongar el intervalo QTc, tal relación es posible. Se han reportado otros cambios del ECG (véase Derivados Fenotiazínicos: Efectos cardiovasculares).

Otros: Raramente se describen casos de tumefacción parotídea tras la administración de Tioridazina.

Reportes post-comercialización: Eventos adversos informados de manera voluntaria temporalmente asociados con el uso de Tioridazina que pueden no tener relación de causalidad con la administración del medicamento: priapismo.

Derivados Fenotiazínicos: Cabe señalar que la eficacia, indicaciones y efectos adversos varían entre las diferentes fenotiazinas. Se ha informado que la vejez disminuye la tolerancia a las fenotiazinas. Los efectos secundarios neurológicos más frecuentes en estos pacientes son el parkinsonismo y la acatisia. Es probable que haya un mayor riesgo de agranulocitosis y leucopenia en la población geriátrica. El médico debe ser informado si alguno de los siguientes eventos se han producido con una o más fenotiazinas y lo debe considerar siempre que uno de estos fármacos son empleados:

Reacciones autonómicas: Miosis, estreñimiento, anorexia, íleo paralítico.

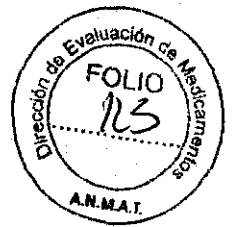
Reacciones cutáneas: Eritema, dermatitis exfoliativa, dermatitis de contacto.

Discrasias sanguíneas: Agranulocitosis, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia, anemia aplásica, pancitopenia.

Reacciones alérgicas: Fiebre, edema laríngeo, edema angioneurótico, asma.

SRF
MEDIPHARMA S.A.
Farm. Silvio R. Fiorentino
Director Técnico

MEDIPHARMA S.A.
Dra. Noemí Kaplan Casuto
Apoderada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

Hepatotoxicidad: Ictericia, estasis biliar.

Efectos cardiovasculares: Se han observado en pacientes bajo tratamiento con fenotiazina, incluyendo Tioridazina, cambios en la porción terminal del electrocardiograma como la prolongación del intervalo QT, depresión e inversión de la onda T y la aparición de una onda tentativamente identificada como onda T bifida o una onda U. Hasta el momento, esto parece ser causado por una repolarización alterada reversible, no relacionada con daño miocárdico. Sin embargo, la prolongación significativa del intervalo QT se ha asociado con arritmias ventriculares graves y muerte súbita (ver Advertencias). Se ha reportado hipotensión que raramente resulta en un paro cardíaco.

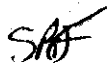
Síntomas extrapiramidales: Acatisia, agitación, agitación motora, reacciones distónicas, trismo, tortícolis, opistótonos, crisis oculógiras, temblores, rigidez muscular, acinesia.


Disquinesia tardía: El uso crónico de antipsicóticos puede estar asociado con el desarrollo de disquinesia tardía. Las principales características de este síndrome se describen en la sección de Advertencias y posteriores. El síndrome se caracteriza por movimientos coreoatetoides involuntarios que involucran a la lengua, cara, boca, labios o mandíbula (por ejemplo, protrusión de la lengua, mejillas infladas, boca fruncida, movimientos de masticación), tronco y extremidades. La severidad del síndrome y el grado de alteración producida varía ampliamente. El síndrome puede hacerse aparente clínicamente durante el tratamiento, al reducir la dosis, o al suspender el tratamiento. Los movimientos pueden disminuir en intensidad y desaparecer por completo si el tratamiento con antipsicóticos es continuado. Generalmente se cree que la reversibilidad es más probable tras un tratamiento corto con antipsicóticos a diferencia de un tratamiento a largo plazo. La detección temprana de la disquinesia tardía es importante. Para aumentar la probabilidad de detectar el síndrome lo más temprano posible la dosis del neuroléptico debe reducirse periódicamente (si es clínicamente posible) vigilando al paciente para detectar signos de este trastorno. Esta maniobra es crítica ya que los neurolépticos pueden enmascarar los signos del síndrome.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): El uso crónico de antipsicóticos se puede asociar con el desarrollo del Síndrome neuroléptico maligno. Las principales características de este síndrome se describen en la sección de Advertencias y posteriores. Las manifestaciones clínicas son: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso y presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y arritmias cardíacas).

Alteraciones endócrinas: Irregularidades menstruales, alteración de la libido, ginecomastia y aumento de peso, edema. Han sido reportados resultados falsos positivos en pruebas de embarazo.

Alteraciones urinarias: Retención, incontinencia.


MEDIPHARMA S.A.
Farm. Silvio R. Fiorentino
Director Técnico


MEDIPHARMA S.A.
Dra. Noé Kaplan Casuto
Agoderada



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

Otros: Hiperpirexia. Se ha informado efectos conductuales que sugieren una reacción paradójica. Estos incluyen excitación, sueños extraños, agravamiento de la psicosis y estados de confusión tóxica. Más recientemente, un síndrome peculiar en la piel de los ojos ha sido reconocido como un efecto secundario tras el tratamiento a largo plazo con fenotiazinas. Esta reacción se caracteriza por la progresiva pigmentación en áreas de la piel o la conjuntiva y/o es acompañada por una decoloración de la esclerótica y la córnea. Se han reportado opacidad del cristalino y la córnea descritas con formas irregulares o estrelladas. Síndrome similar al lupus eritematoso sistémico.

SOBREDOSIFICACIÓN

Muchos de los síntomas observados son extensión de los efectos adversos descritos en la sección Reacciones Adversas. La Tioridazina puede ser tóxica en caso de sobredosis, particularmente cardiopélica. Se recomienda en pacientes con sobredosis monitorear los signos vitales y realizar frecuentes ECG. Se requiere la observación durante varios días debido a la posibilidad de efectos tardíos.

Signos y síntomas: Los efectos y complicaciones clínicas de una sobredosis aguda pueden involucrar:

Cardiovascular: Arritmias cardíacas, hipotensión, shock, cambios en ECG, incremento de los intervalos QT y PR, cambios en las ondas ST y T, bradicardia, taquicardia sinusal, bloqueo atrioventricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, Torsade de pointes, depresión miocárdica.

Sistema Nervioso central: Sedación, efectos extrapiramidales, confusión, agitación, hipotermia, hipertermia, inquietud, convulsiones, arreflexia, coma.


Sistema Nervioso autónomo: Midriasis, miosis, piel seca, sequedad bucal, congestión nasal, retención urinaria, visión borrosa.


Sistema respiratorio: Depresión respiratoria, apnea, edema pulmonar.

Gastrointestinal: Hipomotilidad, constipación, íleo.

Renal: Oliguria, uremia.

La dosis tóxica y los rangos de concentración sanguínea de las fenotiazinas no se han establecido firmemente. Se ha sugerido que las concentraciones sanguíneas tóxicas de Tioridazina comienzan de 1,0 mg./ dl. y que 2 – 8 mg./ dl. es el rango de concentración letal.


MEDIPHARMA S.A.
Farm. Silvio R. Fiorentino
Director Técnico


MEDIPHARMA S.A.
Dra. Noemi Kaplan Casuto
ApoDERADA



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

Tratamiento: Debe establecerse y mantenerse una vía respiratoria adecuada, asegurándose ventilación y oxigenación adecuada.

El monitoreo cardiovascular debe comenzar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. El tratamiento puede incluir uno o más de los siguientes procedimientos: corrección de las alteraciones de electrolitos y balance ácido-base, lidocaína, fenitoína, isoproterenol, regulación del ritmo ventricular y defibrilación. Debe evitarse el uso de disopiramida, procainamida y quinidina ya que pueden provocar un efecto aditivo en la prolongación QT en pacientes con sobredosis aguda de Tioridazina (ver Advertencias y Contraindicaciones). La administración de lidocaína debe realizarse con precaución por el riesgo de desarrollar convulsiones.

El tratamiento de la hipotensión requiere fluidos intravenosos y vasopresores. Se recomienda el empleo de fenilefrina, levarterenol o metaraminol para el tratamiento de la hipotensión refractaria. La potente propiedad bloqueante α -adrenérgica de las fenotiazinas hace inapropiado el uso de vasopresores con propiedades agonistas mixtas α y β adrenérgica, incluyendo la adrenalina y dopamina. Paradójicamente puede provocar vasodilatación. Además, es razonable esperar que la propiedad bloqueante α -adrenérgica del Bretilio sea aditiva con aquella de la Tioridazina, resultando en hipotensión.

En el manejo de la sobredosis, el médico debe considerar siempre la posibilidad del uso de múltiples medicamentos asociados. Debe considerarse el lavado gástrico y la administración de carbón activado. La inducción de la emesis está menos indicada debido al riesgo de distonía y la potencial aspiración del vómito.

Los síntomas agudos extrapiramidales pueden ser tratados con difenhidramina clorhidrato o mesilato de benzotropina.

Debe evitarse el uso de barbitúricos para el control de las convulsiones debido a que pueden potenciar la depresión respiratoria inducida por las fenotiazinas.

La diuresis forzada, hemoperfusión, hemodiálisis y la manipulación de pH de la orina son de beneficio improbable en el tratamiento de la sobredosis de fenotiazina debido a su gran volumen de distribución y la unión a proteína plasmática elevada.

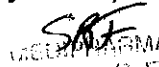
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4821-6666

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30 °C), al abrigo de la luz


MEDIPHARMA S.A.
Farm. SINDO P. Fiorentino
Director Técnico


MEDIPHARMA S.A.

MEDIPHARMA



Medipharma S.A. Especialidades Medicinales

Presentaciones:

Grageas x 10 mg y x 25 mg: Envases conteniendo 25 y 500 grageas (siendo el último para uso exclusivo hospitalario).

Comprimidos AP x 200 mg: Envases conteniendo 20 y 500 comprimidos AP (siendo el último para uso exclusivo hospitalario).

Suspensión 0,2 %: Frascos x 100 ml.

Gotas orales 3,0 %: Frascos gotero x 10 ml.

DIRECTOR TÉCNICO:

Fiorentino Silvio Rubén - Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 44.798

LABORATORIOS MEDIPHARMA S.A.

Calle 143 N° 1435 - La Plata - Pcia. De Buenos Aires.

**MANTENER ESTE MEDICAMENTO ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

Última revisión: Mayo 2011

MEDIPHARMA S.A.
Farm. Silvio R. Fiorentino
Director Técnico

MEDIPHARMA S.A.
Noemí Kaplan Casuto
ApoDERada