



330383



330383

Aseptobrón

Dextrometorfano - Clorfeniramina

jarabe

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA: Cada 100 ml contiene:

Bromhidrato de Dextrometorfano	0,100 g
Maleato de Clorfeniramina	0,040 g
Excipientes: Metilparabeno 0,180 g, Propilparabeno 0,020 g, Esencia artificial de frutilla 1,00 ml, Colorante rojo 30-175 0,15 ml, Azúcar 50,00 g, Alcohol etílico 2,5 ml, Glicerina 1,5 g, Agua destilada c.s.p. 100 ml.	

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antitusivo. Antialérgico. Código ATC: R05DA09.

INDICACIONES:

Tratamiento sintomático de corto plazo de tos no productiva asociada a procesos alérgicos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Acción Farmacológica:

Propiedades farmacodinámicas:

Dextrometorfano:

El Dextrometorfano es el isómero dextro del levorfanol, un análogo de codeína. Actúa a nivel central, produciendo la depresión del centro medular de la tos al disminuir la producción de taquicinas, los principales neurotransmisores de las fibras C, que constituyen dicho centro de control. Se desconoce cómo ejerce dicho efecto. Presenta un efecto antitusivo similar al de la codeína, pero al contrario que ésta, carece de efectos narcóticos y sobre el sistema respiratorio.

El principal metabolito, dextrorfano, se une con gran afinidad a los receptores σ para producir el efecto antitusivo sin los efectos de los opiáceos que ocurren por unión con los receptores μ y δ . También se une a los receptores serotoninérgicos y ha demostrado aumentar la actividad de la serotonina inhibiendo la recaptación de serotonina. En dosis mayores de las terapéuticas, el dextrorfano es también un antagonista de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA).

Clorfeniramina:

La Clorfeniramina es un antihistamínico antagonista histaminérgico H-1, que inhibe competitivamente estos receptores. Clorfeniramina pertenece al grupo de las alquilaminas. Además, tiene acción anticolinérgica por la que se impiden las respuestas a la acetilcolina mediadas vía receptores muscarínicos. Así, tiene un efecto secante de la mucosa nasal, proporcionando alivio de la rinorrea.



Propiedades farmacocinéticas:

Dextrometorfano:

Absorción: Tras la administración oral se absorbe en el tracto gastrointestinal, alcanzándose la C_{max} alrededor de las 2 horas. Los efectos comienzan a los 15-30 minutos, y se prolongan durante 6 horas.

Metabolismo: El Dextrometorfano sufre un rápido y extenso metabolismo de primer paso en el hígado después de la administración oral. La O-desmetilación (CYP2D6) está determinada genéticamente y es el principal factor de la farmacocinética del Dextrometorfano en voluntarios humanos. Parece que hay distintos fenotipos para este proceso de oxidación, lo que da lugar a una farmacocinética muy variable entre los pacientes. El Dextrometorfano no metabolizado, junto con los tres metabolitos morfínicos desmetilados, el Dextrometorfano (también conocido como 3-hidroxi-N-metilmorfino), el 3-hidroxi morfino y el 3-metoximorfino, han sido identificados como productos conjugados en la orina.

El Dextrometorfano, que también tiene acción antitusiva, es el metabolito principal. En algunos individuos, el metabolismo transcurre más lentamente y el Dextrometorfano inalterado predomina en la sangre y la orina.

Excreción: El Dextrometorfano se excreta en orina, de forma inalterada o como metabolitos desmetilados. La semivida de eliminación del Dextrometorfano es de 3,4 a 5,6 horas.

Farmacocinética en situaciones especiales:

Metabolizadores lentos. Alrededor del 6% de la población carece del gen que codifica las enzimas que metabolizan el Dextrometorfano, que se hereda con patrón autosómico recesivo, presentando unos niveles plasmáticos hasta 20 veces superiores a los normales. La semivida de eliminación puede llegar hasta 45 horas.

Clorfeniramina (como maleato):

Clorfeniramina se absorbe de manera relativamente lenta, a partir del tracto gastrointestinal, alcanzándose las máximas concentraciones plasmáticas entre 2,5 a 6 horas tras la administración oral. La biodisponibilidad es baja, del 25 al 50%.

Parece sufrir un considerable mecanismo de primer paso. Aproximadamente el 70% de la Clorfeniramina circulante se une a proteínas plasmáticas. Existe una variabilidad interindividual en la farmacocinética de la Clorfeniramina; se han comunicado valores de vida media entre 2-43 horas. La Clorfeniramina se metaboliza de forma extensiva. Los metabolitos incluyen desmetil y didesmetil Clorfeniramina. El medicamento inalterado y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina; dependiendo la excreción del pH urinario y de la velocidad de flujo. Se ha comunicado una duración de acción de 4 a 6 horas, que es más corta de la que se puede prever a partir de los parámetros farmacocinéticos.

En niños se ha observado una rápida y extensiva absorción, un rápido aclaramiento y una vida media más corta.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Dextrometorfano:

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

A dosis elevadas y a largo plazo, se produjeron alteraciones histológicas en hígado, riñón y pulmón, reducción de la curva de crecimiento, reducción de la ganancia de peso corporal y anemia transitoria en ratas tratadas con Dextrometorfano por vía oral.

No se dispone de estudios de carcinogénesis.

Clorfeniramina:

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en ratas y ratones se observó somnolencia y temblor a dosis superiores a la dosis máxima recomendada en humanos basándose en el área de superficie corporal.

En los estudios de genotoxicidad no se detectaron riesgos especiales para los seres humanos. No hubo evidencia de potencial carcinogénico en los estudios realizados en ratas y ratones, sin embargo, en ratones hembra se detectó en la glándula tiroides hiperplasia y un aumento en la incidencia de quistes de células foliculares. Respecto a los estudios de reproducción y desarrollo en ratas y conejos, a dosis muy superiores a la dosis máxima recomendada en humanos basándose en el área de superficie corporal no se encontraron evidencias de daños en el feto ni en la fertilidad, sin embargo, se observó una disminución de la supervivencia postnatal en ratas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos y niños mayores de 12 años:

1-2 cucharaditas de té (5-10 ml) cada 6 u 8 horas.

Niños de 6-11 años:

Una cucharada de té (5 ml) cada 8 horas.

REACCIONES ADVERSDAS:

Se incluyen las reacciones adversas identificadas durante la experiencia postcomercialización de Clorfeniramina, Dextrometorfano o su combinación.

Las frecuencias se fijan de acuerdo con la siguiente convención:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$).
- Frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$).
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$).
- Raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$).
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico: *Frecuencia no conocida:* Reacción anafiláctica; Hipersensibilidad.

Trastornos psiquiátricos: *Frecuencia no conocida:* Insomnio.

Trastornos del sistema nervioso: *Frecuencia no conocida:* Hiperactividad psicomotora.

Trastornos gastrointestinales: *Frecuencia no conocida:* Dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: *Frecuencia no conocida:* Exantema fijo medicamentoso, angioedema, prurito, rash, rash prurito, urticaria y erupción cutánea.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita (011) 6344-1300 a través del Sistema Nacional de notificación en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos.
- Tos asmática.
- Tos productiva.
- Insuficiencia respiratoria. Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal severa o hemodiálisis. Tratamiento, concomitante o en las 2 semanas precedentes, con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs). Existe un riesgo de síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de Dextrometorfano e IMAOs y con el uso concomitante de estas medicinas se puede causar un aumento de la presión sanguínea o una crisis hipertensiva.
- Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS).
- Bupropión.
- Linezolid.
- Procarbazina.
- Selegilina.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Dextrometorfano:

En pacientes con enfermedades hepáticas se puede alterar el metabolismo del Dextrometorfano, lo que se deberá tener en cuenta a la hora de establecer la pauta posológica de estos pacientes. No se debe administrar en caso de pacientes sedados, debilitados o encamados.

Pacientes con una condición respiratoria persistente como enfisema, bronquitis crónica, asma bronquial, o en la cual padecen tos acompañada de excesivas secreciones, glaucoma, dificultad al orinar debido a una hiperplasia de próstata, se recomienda que consulten al médico antes de usar este producto.

La administración de Dextrometorfano puede estar asociada a la liberación de histamina, por lo que se deberá evitar en el caso de pacientes con dermatitis atópica.

Se han notificado casos de consumo excesivo de Dextrometorfano y dependencia asociada. Por lo tanto, se debe tener en cuenta esta posibilidad debido a que se pueden ocasionar efectos adversos graves. Se recomienda especial precaución en adolescentes y adultos jóvenes, así como en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o sustancias psicoactivas.

El Dextrometorfano se metaboliza por el citocromo hepático P450 2D6. La actividad de esta enzima está determinada genéticamente. Alrededor del 10% de la población general son metabolizadores lentos de CYP2D6 o usan inhibidores de CYP2D6. Los pacientes con metabolismo lento y los pacientes que usan de manera concomitante de inhibidores de CYP2D6 pueden experimentar efectos prolongados y/o exagerados del Dextrometorfano. Se recomienda precaución en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6 o usan inhibidores de CYP2D6.

Clorfeniramina:

Se recomienda administrar este medicamento con precaución en pacientes con hipertensión, glaucoma, obstrucción del cuello vesical, hipertiroidismo, e hiperplasia prostática sintomática o retención urinaria (los efectos anticolinérgicos de la Clorfeniramina pueden precipitarla o agravarla). Se recomienda evaluar la situación clínica antes de administrar el medicamento en pacientes con una enfermedad respiratoria persistente, como puede ser enfisema, bronquitis crónica, asma bronquial o cuando la tos va acompañada de secreción excesiva.

Se recomienda evaluar la situación clínica antes de administrar el medicamento en pacientes alérgicos a otros antihistamínicos ya que puede producirse sensibilidad cruzada.

Este medicamento puede producir somnolencia.

En niños y pacientes de edad avanzada sometidos a tratamiento con antihistamínicos puede producirse una reacción paradójica caracterizada por hiperexcitabilidad.

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a los efectos anticolinérgicos que producen los antihistamínicos, como son: mareo, sedación, confusión, hipotensión, sequedad de boca.

Tomando este medicamento, los pacientes deben evitar las bebidas alcohólicas y consultar a su doctor o farmacéutico antes de tomar depresores del sistema nervioso central.

Clorfeniramina puede incrementar los efectos sedativos de los depresores del sistema nervioso central incluyendo alcohol, sedantes y tranquilizantes.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Dextrometorfano:

- AINEs inhibidores de la COX-2 (Coxib). En estudios farmacocinéticos se ha podido observar que las concentraciones plasmáticas de Dextrometorfano podrían verse aumentadas al administrar junto con celecoxib, parecoxib o valdecoxib por la inhibición del metabolismo hepático del Dextrometorfano.

330383



- Antiarrítmicos (amiodarona o quinidina). Aumentan las concentraciones plasmáticas de Dextrometorfano pudiendo alcanzarse niveles tóxicos. Podría ser necesario un reajuste de dosis.
- Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) como moclobemida, y tranilcipromina; Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) como fluoxetina y paroxetina; fármacos serotoninérgicos como bupropión y otros medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) como procarbazona, selegilina, así como el antibacteriano linezolid: se han producido graves reacciones adversas, caracterizadas por un síndrome serotoninérgico con excitación, sudoración, rigidez e hipertensión. Este cuadro podría deberse a la inhibición del metabolismo hepático del Dextrometorfano. Por lo tanto, se recomienda evitar la asociación y no administrar Dextrometorfano hasta pasados al menos 14 días del tratamiento con alguno de estos medicamentos.
- Depresores del SNC incluyendo psicotrópicos, antihistamínicos, o medicamentos antiparkinsonianos: posible potenciación de los efectos depresores sobre el SNC.
- Expectoantes y mucolíticos. La inhibición del reflejo de la tos podría dar lugar a una obstrucción pulmonar en caso de aumento del volumen o de la fluidez de las secreciones bronquiales.
- Haloperidol: como inhibe la isoenzima CYP2D6 puede incrementar los niveles plasmáticos de Dextrometorfano por lo que es probable una exacerbación de sus efectos adversos.
- El consumo de alcohol durante el tratamiento con Dextrometorfano puede aumentar la aparición de reacciones adversas, por lo que no se deben ingerir bebidas alcohólicas durante el mismo. Inhibidores de CYP2D6: el Dextrometorfano se metaboliza por el CYP2D6 y tiene un elevado metabolismo de primer paso. El uso concomitante de inhibidores potentes de la enzima CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de Dextrometorfano en el cuerpo a niveles varias veces por encima de lo normal. Esto aumenta el riesgo del paciente de padecer efectos tóxicos del Dextrometorfano (agitación, confusión, temblor, insomnio, diarrea y depresión respiratoria) y síndrome serotoninérgico. La fluoxetina, paroxetina, quinidina y terbinafina son inhibidores potentes de la enzima CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas del Dextrometorfano aumentan hasta 20 veces con el uso concomitante de quinidina, lo que incrementa los efectos adversos del medicamento en el SNC. La amiodarona, flecainida, propafenona, sertralina, bupropión, metadona, cinacalcet, haloperidol, perfenazina y tioridazina también tienen efectos similares en el metabolismo del Dextrometorfano. Si es necesario el uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y Dextrometorfano el paciente debe ser controlado y puede ser necesario reducir la dosis de Dextrometorfano. El metoprolol, sustrato de CYP2D6, administrado concomitantemente con Dextrometorfano provoca la prolongación de su metabolismo. El isovuconazol, inhibidor moderado de CYP3A4 e inductor de CYP2B6, cuando se administra concomitantemente con Dextrometorfano incrementa su AUC y Cmax un 18 y 17%, respectivamente. No administrar conjuntamente con zumo de pomelo o de naranja amarga, ya que pueden incrementar los niveles plasmáticos de Dextrometorfano al actuar como inhibidores del citocromo P-450 (CYP2D6 y CYP3A4).

Clorfeniramina:

- Alcohol o medicamentos que producen depresión sobre el sistema nervioso central: se pueden potenciar los efectos depresores de estos medicamentos o de los antihistamínicos como Clorfeniramina, pudiendo provocar síntomas de sobredosificación.
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), incluyendo furazolidona (antibacteriano) y procarbazona (anticanceroso): su uso simultáneo no se recomienda porque pueden prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos y depresores del sistema nervioso central de los antihistamínicos.
- Antidepresivos tricíclicos o maprotilina (antidepresivo tetracíclico) u otros medicamentos con acción anticolinérgica: se pueden potenciar los efectos anticolinérgicos de estos medicamentos o de los antihistamínicos como Clorfeniramina. Si aparecen problemas gastrointestinales debe advertirse a los pacientes que lo comuniquen lo antes posible al médico, ya que podría producirse íleo paralítico.

- Medicamentos ototóxicos: se pueden enmascarar los síntomas de ototoxicidad como tinnitus, mareo y vértigo.
- Medicamentos fotosensibilizantes: se pueden causar efectos fotosensibilizantes aditivos.

Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Dextrometorfano: No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. No obstante, puede aceptarse la utilización de este medicamento en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras, y siempre que los beneficios superen los posibles riesgos. Los estudios realizados en animales no han demostrado toxicidad para la reproducción.

Clorfeniramina: Se desconoce si la Clorfeniramina o sus metabolitos atraviesan la placenta. En los estudios en animales no se han demostrado efectos teratogénicos, pero sí una disminución de la supervivencia postnatal a dosis más altas que las utilizadas a nivel clínico.

Lactancia:

Dextrometorfano: No se dispone de datos sobre la excreción de Dextrometorfano por la leche materna, aunque no se han demostrado problemas en humanos.

Clorfeniramina: Dado que en la leche materna se excretan pequeñas cantidades de antihistamínicos, existe riesgo de que se produzcan en el niño efectos adversos como excitación no habitual y la Clorfeniramina puede inhibir la lactación debido a sus acciones anticolinérgicas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Este medicamento puede producir somnolencia alterando la capacidad requerida para la realización de actividades potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el manejo de máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

SOBREDOSIS:

Con dosis muy altas puede esperarse la aparición de depresión respiratoria.

Signos de sobredosis: Confusión, excitación, nerviosismo, inquietud o irritabilidad no habituales, torpeza, sequedad de boca o nariz, sofoco, enrojecimiento de la cara, alucinaciones, crisis convulsivas, insomnio.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-6666/9247.

Hospital A. Posadas:

(011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 150 ml.

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 4987.

Elaborado en Laboratorios Temis Lostaló S.A., Zepita 3178 (C1285ABF); Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Director Técnico: Pablo Stahl, Farmacéutico.

Fecha de la Última Revisión: 11/04/2024

