

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SINOGAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

Ref: CCSI-01

SINOGAN ®-Comprimidos recubiertos 25 mg
Levomepromazina maleato

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

~~Comprimidos conteniendo maleato de levomepromazina 33,80 mg (equivalente a 25 mg de levomepromazina).~~ Excipientes c.s.: lactosa monohidrato, almidón de maíz, dióxido de silicio coloidal, dextrina, estearato de magnesio, Macrogol 20.000, hipromelosa, ~~es-~~

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antisicótico neuroléptico.

INDICACIONES

Sinogan ® es un neuroléptico fenotiazínico, está indicado en las siguientes condiciones:

- Estados sicóticos agudos.
- Estados sicóticos crónicos (~~esquizofrenias; delirios crónicos no esquizofrénicos; delirios paranoicos, psicosis alucinatorias crónicas~~).
- ~~En asociación con un antidepresivo: tratamiento de corta duración de ciertas formas severas de episodio depresivo mayor. Esta asociación sólo puede hacerse durante el período inicial del tratamiento (primeras 4 a 6 semanas).~~

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION

La dosis debe ser ajustada de acuerdo a la indicación y a las necesidades individuales del paciente. Si la sedación durante el día es muy pronunciada, debe darse dosis menores durante el día y mayores durante la noche.

Adultos: 25 a 200 mg/día.

~~En ciertos casos excepcionales, la posología podrá aumentarse hasta los 400 mg/día como máximo.~~

La dosis diaria deberá ingerirse a la noche antes de acostarse, o bien distribuida en 3 tomas con las comidas

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a la levomepromazina o a alguno de excipientes.
- Riesgo de glaucoma de ángulo cerrado.
- Riesgo de retención urinaria vinculado a trastornos uretro-prostáticos.
- Antecedentes de agranulocitosis.
- En combinación con agonistas dopaminérgicos no parkinsonianos (cabergolina, quinagolida) ver "Interacciones".

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SINOGAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

Ref: CCSI-01

ADVERTENCIAS

- El paciente debe estar informado de que ante la aparición de fiebre, angina o infección deberá consultar sin demora al médico y controlar inmediatamente el hemograma. En caso de franca modificación de este último (hiperleucocitosis, neutropenia), el tratamiento con levomepromazina deberá ser interrumpido.
- *Síndrome neuroléptico maligno.* En caso de hipertermia injustificada, es imperativo suspender el tratamiento, pues este signo puede ser uno de los elementos del síndrome maligno descrito con los neurolépticos (palidez, hipertermia, trastornos vegetativos, alteración de la conciencia, rigidez muscular). Los signos de disfunción vegetativa, tales como sudoración e inestabilidad arterial, pueden preceder a la aparición de la hipertermia y constituir -por consiguiente- signos precoces de alerta. Aunque este efecto de los neurolépticos puede tener un origen idiosincrásico, ciertos factores de riesgo (como la deshidratación o ataques orgánicos cerebrales) parecen predisponer a él.
- *Prolongación del intervalo QT.* Los neurolépticos de la clase de la fenotiazinas pueden prolongar el intervalo QT. Este efecto (conocido por aumentar el riesgo de aparición de arritmias ventriculares graves del tipo de *torsades de pointes*) potencialmente fatal (muerte súbita) se ve incrementado en caso de bradicardia, hipocalcemia, o un QT prolongado congénito o adquirido (asociación a un medicamento que aumenta el intervalo QT).

Siempre que la situación clínica lo permita, realizar evaluaciones médicas y de laboratorio para descartar posibles factores de riesgo antes de iniciar el tratamiento con el neuroléptico, y luego tanto como se lo juzgue necesario durante la terapia, considerando:

 - bradicardia inferior a 55 latidos por minuto,
 - hipocalcemia,
 - prolongación congénita del intervalo QT,
 - tratamiento en curso con un medicamento susceptible de provocar bradicardia marcada (<55 latidos por minuto), hipocalcemia, disminución de la velocidad de la conducción intracardíaca, alargamiento del intervalo QT.

Excepto en situaciones de urgencia, se recomienda efectuar un ECG en la evaluación inicial de los pacientes que deban ser tratados con un neuroléptico.

- *Accidente Cerebrovascular (ACV):* en estudios clínicos randomizados vs. placebo, realizados en pacientes ancianos portadores de demencia y tratados con ciertas drogas antipsicóticas atípicas; se observó un aumento de tres veces el riesgo de eventos cerebrovasculares. El mecanismo responsable de tal incremento no es conocido. Un incremento del riesgo con otros antipsicóticos y/o en otras poblaciones no puede ser excluido. En consecuencia, SINOGAN® debería utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para ACV.
- *Pacientes ancianos con demencia:* los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. Aunque las causas de muerte en los ensayos clínicos con antipsicóticos atípicos fueron variadas, la mayoría de las muertes parecían ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SINOGAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

Ref: CCSI-01

Los estudios observacionales sugieren que, al igual que con los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con los antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. La medida en que los resultados del aumento de la mortalidad en los estudios observacionales se puede atribuir a las drogas antipsicóticas frente a alguna característica de los pacientes, no está clara.

- Se ha informado casos de tromboembolismo venoso, algunas veces fatal, con drogas antipsicóticos. Por lo tanto, **Sinogan** debe ser usado con precaución en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo (véase también REACCIONES ADVERSAS).
- Salvo por situaciones excepcionales, este medicamento no deberá ser utilizado en caso de enfermedad de Parkinson.
- La aparición de íleo paralítico, que puede iniciarse con distensión y dolores abdominales, requiere atención urgente.

PRECAUCIONES

La supervisión del tratamiento con periciazina debe reforzarse:

- en pacientes epilépticos por la posibilidad de descenso del umbral epileptógeno (la aparición de crisis convulsivas impone el cese del tratamiento);
- en ancianos que presenten:
 - mayor sensibilidad a la hipotensión ortostática, a la sedación y a los efectos extrapiramidales,
 - constipación crónica (riesgo de íleo paralítico),
 - eventual hipertrofia prostática;
- en pacientes que padezcan ciertas afecciones cardiovasculares, debido a los efectos quinidínicos, taquicardizantes e hipotensivos de esta clase de productos;
- en caso de insuficiencia hepática y/o renal severa, por el riesgo de acumulación.
- Se desaconseja la ingesta de alcohol, levodopa, medicamentos antiparkinsonianos dopaminérgicos, antiparasitarios con posibilidades de inducir torsades de pointes. Metadona, otros neurolépticos y medicamentos con posibilidades de inducir torsades de pointes.
- Los comprimidos contienen lactosa. No se recomienda el uso en pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia lactasa Lapp o síndrome de mala absorción a la glucosa o galactosa.
- Conducción de vehículos y utilización de máquinas: riesgos de somnolencia, especialmente al inicio del tratamiento
- *Hiperglicemia*: se ha reportado hiperglicemia o intolerancia a la glucosa en pacientes tratados con Sinogan.

Pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus o con factores de riesgo para desarrollar diabetes que iniciarán tratamiento con Sinogan, deberían tener un adecuado control glicémico durante el tratamiento. (Ver reacciones adversas).

- Levomepromazina puede reducir el umbral epiléptico (ver reacciones adversas) y debe utilizarse con precaución en pacientes con epilepsia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SINOGAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

Ref: CCSI-01

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Asociaciones contraindicadas

- Agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapona, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) en pacientes no parkinsonianos: antagonismo recíproco entre el agonista dopaminérgico y los neurolépticos. En caso de síndrome extrapiramidal inducido por los neurolépticos, no administrar un antiparkinsoniano dopaminérgico (bloqueo de los receptores dopaminérgicos por los neurolépticos) sino un anticolinérgico.
- Medicamentos que puedan inducir *torsades de pointes* (sultoprida, neurolépticos benzamidas); riesgo importante de arritmias ventricular.

Asociaciones desaconsejadas

- Alcohol: aumenta el efecto sedante de los neurolépticos (la alteración de la vigilancia puede convertir en peligroso el hecho de manejar vehículos o utilizar máquinas). Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.
- *Levodopa*: antagonismo recíproco entre la levodopa y los neurolépticos. En caso de pacientes parkinsonianos, utilizar las dosis mínimas eficaces de cada uno de los dos medicamentos.
- Agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapona, lisurida, pergolide, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) en caso de paciente parkinsoniano: antagonismo recíproco entre el agonista dopaminérgico y los neurolépticos. Los agonistas dopaminérgicos pueden provocar agravamiento de los trastornos psicóticos. En caso de necesitar un tratamiento con neurolépticos entre los pacientes parkinsonianos tratados con agonistas dopaminérgicos, estos últimos deben retirarse progresivamente (ya que la suspensión brusca de los dopaminérgicos expone al riesgo del síndrome maligno de los neurolépticos).
- Medicamentos que podrían inducir *torsades de pointes*: antiarrítmicos clase Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); antiarrítmicos clase III (amiodarona, dofetilida, ibutilida, sotalol); ciertos neurolépticos: (tioridazina, clorpromazina, trifluoperacina, ciamemacina, sulpirida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol); y otros medicamentos tales como bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina I.V., mizolastina, vincamicina I.V.: riesgo importante de trastornos del ritmo ventricular, especialmente de *torsades de pointes*
- Halofantrina, moxifloxacina, pentamidina, sparfloxacina, espiramicina I.V.: riesgo importante de trastornos del ritmo ventricular, especialmente de *torsades de pointes*. Si esto sucede, interrumpir el medicamento torsadogénico. Si no se puede evitar la asociación, controlar previamente el QT y realizar ECGs de seguimiento.

Asociaciones con precaución en el uso

- Tópicos gastrointestinales (sales, óxidos e hidróxidos de magnesio, de aluminio y de calcio): disminución de la absorción digestiva de los neurolépticos fenotiazínicos. Ingerir los tópicos gastrointestinales una vez transcurridas unas horas desde la toma de neurolépticos fenotiazínicos (más de 2 horas, en caso de ser posible).
- Medicamentos que inducen bradicardia (antagonistas del calcio bradicardizantes: diltiazem, verapamilo; betabloqueantes (excepto sotalol); clonidina; guanfacina;

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SINOGAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

Ref: CCSI-01

digitálicos): riesgo importante de trastornos del ritmo ventricular, especialmente de *torsades de pointes*. Implementar vigilancia clínica y electrocardiográfica.

- Medicamentos hipocalemiantes (diuréticos hipocalemiantes, laxantes, anfotericina B (por vía I.V.), glucocorticoides, tetracosactido): riesgo importante de trastornos del ritmo ventricular, especialmente de *torsades de pointes*. Corregir la hipocalcemia antes de administrar levomepromazina, y luego realizar seguimiento clínico, electrolítico y electrocardiográfico.

Asociaciones a tener en cuenta

- Antihipertensivos: aumento del efecto antihipertensor y riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo). Por guanetidina: ver a continuación.
 - Guanetidina: se produce inhibición del efecto antihipertensivo de esta droga (inhibición de la entrada de guanetidina en la fibra simpática, su sitio de acción).
 - Betabloqueadores en insuficiencia cardíaca (bisoprolol, carvedilol, metoprolol): efecto vasodilatador con riesgo de hipotensión, principalmente ortostática (efecto aditivo).
 - Atropina y otras sustancias atropínicas (antidepresivos imipramínicos, antihistamínicos H1 sedantes, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida): adición de los efectos no deseados atropínicos como la retención urinaria, constipación y sequedad de la boca.
 - Otros depresores del sistema nervioso central: incremento de la depresión central. Entre ellos: derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos y tratamientos de sustitución), neurolépticos, barbitúricos, benzodiacepinas, ansiolíticos no benzodiacepínicos (carbamatos, captodiamina, etifoxina), antidepresivos sedativos (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), antihistamínicos H1 sedativos, antihipertensores centrales, baclofeno, pizotifeno y talidomida.
- La alteración de la vigilancia puede volver peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de máquinas.

Otras interacciones

La levomepromazina y sus metabolitos no hidroxilados inhiben al CYP2D6. Por lo tanto, coadministrarla con otros fármacos que son primariamente metabolizados por el sistema enzimático de dicho citocromo puede tener como consecuencia el aumento de la concentración de tales drogas. Monitorear a los pacientes que presenten reacciones adversas dosis dependiente asociadas con sustratos tales como Amitriptilina/ óxido de Amitriptilina

EMBARAZO

Este medicamento puede causar daño al feto.

Sinogan no se recomienda durante el embarazo y en mujeres con potencial de embarazarse que no estén usando un método anticonceptivo.

En neonatos expuestos a fenotiazina durante el tercer trimestre del embarazo, se han reportado los siguientes efectos (en la vigilancia post comercialización):

-diversos grados de desórdenes respiratorios que van desde taquipnea a distress respiratorio, bradicardia e hipotonía. Siendo más frecuente, cuando otras drogas tales como psicotrópicos o anti-muscarínicos fueron co-administradas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SINOGAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

Ref: CCSI-01

- signos relacionados a las propiedades atropínicas de las fenotiazinas, tales como íleo mecónico, retardo en el paso del meconio, dificultades iniciales para la alimentación, hinchazón abdominal, taquicardia;
- trastornos neurológicos tal como síntomas extra piramidales incluyendo temblor e hipertonía, somnolencia, agitación.
- Se recomienda una monitorización y tratamiento adecuado del recién nacido de una madre tratada con Sinogan.

LACTANCIA

~~Está desaconsejado amamantar durante el tratamiento debido a la ausencia de datos sobre el paso de la droga a la leche materna.~~

Levomepromazina es excretada en la leche materna en baja cantidad en la leche humana. No puede excluirse un riesgo para el lactante. **El médico evaluará si suspender la lactancia o discontinuar /abstenerse el tratamiento con Sinogan, considerando el beneficio de la lactancia para el niño o el beneficio del tratamiento para la madre.**

Fertilidad

Algunos datos sugieren que el tratamiento con levomepromazina puede asociarse con deterioro en la fertilidad en la mujer y en el hombre.

REACCIONES ADVERSAS

a) En dosis bajas

- Trastornos neurovegetativos
 - Hipotensión ortostática.
 - Efectos anticolinérgicos tales como sequedad de la boca, constipación, íleo paralítico (ver "Advertencias" y "Precauciones"), trastornos de la acomodación, riesgo de retención urinaria.
- Trastornos neuropsiquiátricos
 - Sedación o somnolencia, más marcada al inicio del tratamiento.
 - Indiferencia, reacciones de ansiedad, variación del estado tímico.

b) En dosis más elevadas

- Disquinesias precoces (tortícolis espasmódicas, crisis oculogíricas, trismus, etc.)
- Síndrome extrapiramidal:
 - aquinético con o sin hipertonía y que cede parcialmente a los antiparkinsonianos anticolinérgicos,
 - hiperquineto-hipertonía, excitación motora
 - acatisia.
- Disquinesias tardías, sobre todo en tratamientos prolongados. Estas disquinesias aparecen a veces con la interrupción del neuroléptico y desaparecen al reiniciar o aumentar la posología.

Los antiparkinsonianos anticolinérgicos no tienen acción o pueden provocar exacerbación.

- Trastornos endocrinos y metabólicos
 - Hiperprolactinemia: amenorrea, galactorrea, ginecomastia, impotencia, frigidez.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SINOGAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

Ref: CCSI-01

- Aumento de peso.
- Desregulación térmica.
- Intolerancia a la glucosa, hiperglicemia (Ver Precauciones).
- c) *De manera menos frecuente y según la dosis*
 - *Problemas cardíacos*
 - Prolongación del intervalo QT.
 - Casos aislados de Torsades de pointe
- d) *Muy raramente y no dependientes de la dosis*
 - Trastornos cutáneos
 - Reacciones cutáneas alérgicas.
 - Foto sensibilización.
 - Trastornos hematológicos
 - Agranulocitosis excepcional: se recomiendan controles regulares de la fórmula sanguínea.
 - Leucopenia.
 - Trastornos oftalmológicos
 - Depósitos de color café en el segmento anterior del ojo debidos a la acumulación del producto, en general sin repercusión sobre la visión.
 - Otros trastornos observados
 - Positividad de anticuerpos antinucleares sin lupus eritematoso clínico
 - Posibilidad de ictericia colestática.
 - Síndrome neuroléptico maligno (ver "Advertencias" y "Precauciones").
- e) *Otras*
 - Muy raramente:
 - Enterocolitis necrotizante, que puede ser fatal
 - Priapismo.
 - Casos aislados de muerte súbita de posible origen cardíaco (ver "Advertencias") y también de muerte súbita no explicable (en pacientes que estaban recibiendo neurolépticos fenotiazínicos).
 - Se han reportado casos de tromboembolismo venoso, incluyendo casos de embolia pulmonar, a veces fatales, y casos de trombosis venosa profunda con fármacos antipsicóticos (véase también ADVERTENCIAS).
 - Trastornos del sistema nervioso central:
 - Estados de confusión, delirio.
 - Convulsiones.
 - Trastornos hepatobiliares:
 - Hepatocelular, daño hepático colestásico y mixto
 - Trastornos del metabolismo y la nutrición:
 - Hiponatremia, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés).

SOBREDOSIS.

Los síntomas de sobredosis de neurolépticos incluyen somnolencia, o pérdida de conciencia, hipotensión, taquicardia, cambios en ECG, arritmias ventriculares, e hipotermia. Pueden ocurrir diskinesias extrapiramidales graves. Convulsiones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SINOGAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

Ref: CCSI-01

Si el paciente es visto hasta 6 horas después de la ingestión de una dosis tóxica, se puede intentar un lavado gástrico, la inducción farmacológica de emesis no es muy útil. Se debe dar carbón activado. No hay un antídoto específico. El tratamiento es de soporte. Una vasodilatación generalizada puede resultar en un colapso circulatorio, puede ser suficiente elevar las piernas del paciente, en casos más graves, pueden requerirse fluidos intravenosos. Los fluidos de infusión deben calentarse previo a la administración para no agravar la hipotermia.

Agentes inotrópicos positivos como la dopamina pueden intentarse si el reemplazo de fluidos es insuficiente para corregir el colapso circulatorio; evitar el uso de adrenalina.

Las taquiarritmias ventriculares o supraventriculares generalmente responden a la normalización de la temperatura corporal, y corrección de los disturbios circulatorios o metabólicos. Si persiste o hay amenaza de la vida, se puede considerar una terapia antiarrítmica adecuada. Evitar la lidocaína, y lo más posible las drogas antiarrítmicas de larga actividad.

Depresión pronunciada del SNC requiere de mantención de la vía aérea o, en circunstancias extremas, respiración asistida. Una reacción distónica grave generalmente responde a procididina (5-10 mg) u orfenadrina (20-40 mg) administrado por vía intramuscular o intravenoso. Las convulsiones deben tratarse con diazepam intravenoso.

PRECAUCIONES FARMACÉUTICAS:

Conservar en el envase original protegido de la luz, calor y humedad.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Código ATC: **N05A A02**

Grupo terapéutico: Fenotiazinas con cadena lateral alifática

FARMACODINAMIA

Antisicótico neuroléptico, es una fenotiazina de cadena alifática. Los antisicóticos neurolépticos poseen propiedades antidopaminérgicas responsables:

- del efecto antisicótico buscado en la terapéutica,
- de los efectos secundarios (síndrome extrapiramidal, disquinesias, hiperprolactinemia).

En el caso de levomepromazina, esta actividad antidopaminérgica tiene una importancia media: la actividad antisicótica es baja; los efectos extrapiramidales son muy moderados. La molécula posee igualmente propiedades antihistamínicas (como - por ejemplo - sedación, en general buscada en la clínica), adrenolíticas y anticolinérgicas relevantes. La levomepromazina tiene efecto antiemético y refuerza la acción de los anestésicos.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La biodisponibilidad oral de la levomepromazina oscila entre un 30 y un 70%. Las concentraciones séricas máximas (C máx) se alcanzan, en promedio, entre una y tres horas después de una toma oral, y de 30 a 90 minutos después de una inyección intramuscular.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SINOGAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

Ref: ~~CCSI-01~~Distribución

La levomepromazina se distribuye en forma generalizada siendo su volumen de distribución (Vd) aproximadamente 20-45 l/kg. Los niveles del estado estacionario se alcanzan luego de 4-7 días. La vida media ($t_{1/2}$) de la levomepromazina es de 15 a 30 horas.

Metabolismo y excreción

El fármaco se metaboliza fundamentalmente a nivel hepático siguiendo procesos de sulfoxidación, desmetilación, hidroxilación, O-metilación, N-oxidación. Algunos metabolitos pueden ser farmacológicamente activos (desmetil levomepromazina).

La excreción se realiza por orina y heces.

PRESENTACION

Caja por 20 comprimidos

Venta bajo receta médica

Mayor información disponible en el Dpto. Médico de Sanofi-aventis Tel. 22336 7014