

Togrel

Levomepromazina

Vía oral

Comprimidos recubiertos

Fórmulas

Togrel 2 Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Levomepromazina 2 mg (como Levomepromazina maleato). Excipientes: Lactosa monohidrato; Carbonato de calcio liviano; Croscarmellosa sódica; Cellactose 80 (75% lactosa y 25% celulosa microcristalina); Estearato de magnesio; Opadyr II 85F 28751 white.

Togrel 25 Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Levomepromazina 25 mg (como Levomepromazina maleato). Excipientes: Lactosa monohidrato; Carbonato de calcio liviano; Croscarmellosa sódica; Cellactose 80 (75% lactosa y 25% celulosa microcristalina); Estearato de magnesio; Opadyr II 85F 28751 white.

Acción terapéutica

La Levomepromazina es un neuroléptico perteneciente al grupo de las fenotiazinas de características similares a la clorpromazina, con acción antipsicótica, antidelirante y alucinolítica. Posee además acción sedante, ansiolítica y antiemética.

Indicaciones

Togrel 2 Comprimidos recubiertos:

Tratamiento de la ansiedad de corta duración en casos de fracaso de la terapéutica habitual.

Togrel 25 Comprimidos recubiertos:

Estados de excitación psicomotriz, esquizofrenia, psicosis cónicas con alucinaciones, estados de excitación maniaca, ansiedad refractaria en cuadros neuróticos severos, estados depresivos donde predomine la ansiedad, así como en los casos de agresividad en el contexto de deficiencia mental.

Acción farmacológica

Los neurolépticos tienen la capacidad de antagonizar las acciones de la dopamina como neurotransmisor en los ganglios basales y en las porciones límbicas del cerebro. Este efecto está mediado a través del bloqueo altamente selectivo de los receptores dopaminérgicos D₁, D₂ y D₃, con variable afinidad por los D₄.

Otras acciones farmacológicas de la Levomepromazina incluyen:

Bloqueo de receptores dopaminérgicos D₂ en hipotálamo que se asocia a un incremento en la secreción de prolactina y en la zona quimiorreceptora gatillo bulbar, asociándose a un efecto antiemético.

Acciones sobre el sistema nervioso autónomo que incluyen potente bloqueo de los receptores α -adrenérgicos, así como un más débil bloqueo de los receptores serotoninérgicos tipo 2, histaminérgicos tipo 1, y muscarínicos.

Farmacocinética:

Los neurolépticos son drogas altamente lipofílicas, con una alta capacidad de unión a membranas y proteínas, y que se acumulan en el cerebro, pulmón y otros tejidos muy irrigados. También aparecen en la circulación fetal y en la leche materna.

La absorción oral es errática e imprevisible siendo modificada imprevisiblemente por los alimentos y disminuida por los antiácidos. La concentración plasmática pico se alcanza a las 2 - 4 horas. La vida media de eliminación es de 20 a 40 horas y los efectos biológicos de una dosis de Levomepromazina generalmente persisten durante al menos 24 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en un 85%. El metabolismo es hepático a través de procesos de oxidación microsomal y conjugación.

Posología y forma de administración

Existen variaciones considerables, de paciente a paciente, en cantidad de medicación requerida para el tratamiento. Como ocurre con todas las drogas antipsicóticas, la dosis deberá ser individual, de acuerdo con las necesidades y la respuesta de cada paciente. Los ajustes de dosis, en más o en menos, deberán ser realizados rápidamente para lograr un control terapéutico óptimo. Para determinar la dosis inicial, se deberá considerar la edad del paciente, la severidad de la enfermedad, la respuesta previa a otras drogas antipsicóticas y cualquier medicación o estado de enfermedad.

Los niños, los pacientes debilitados y los ancianos, así como aquellos con antecedentes de reacciones adversas a las drogas antipsicóticas, podrían requerir una menor dosis. La respuesta óptima en estos pacientes se obtiene con ajustes de dosis más graduales, recomendándose los niveles más bajos. En los cuadros de ansiedad refractaria a la terapéutica convencional, la duración del tratamiento no deberá superar las 4 semanas. La experiencia clínica sugiere la siguiente recomendación:

Togrel 2 Comprimidos recubiertos:

Reservado para los adultos y niños mayores de 6 años.

- Adultos: 6 a 12 mg por día. La dosis podrá administrarse por la noche o separada en tres tomas diarias con las comidas.

- Niños mayores de 6 años: La dosis es de 0,5 a 2 mg / kg / día.

Togrel 25 comprimidos recubiertos:

Reservado para uso exclusivo en adultos.

Desórdenes psicóticos:

La dosis varía entre 25 y 50 mg divididos en 2 ó 4 tomas diarias.

Se recomienda comenzar con la menor dosis posible e incrementarla hasta que los síntomas sean controlados. La máxima mejoría puede aparecer luego de semanas o aún meses después de comenzado el tratamiento. Una vez alcanzada, continuar con dicha dosis por 2 semanas y luego disminuirla gradualmente hasta alcanzar la menor dosis efectiva de mantenimiento.

En pacientes ancianos o debilitados se debe comenzar con la menor dosis posible e incrementarla más gradualmente.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la Levomepromazina o a alguno de sus componentes.

Riesgo de glaucoma de ángulo estrecho.

Riesgo de retención urinaria vinculada a alteraciones uretrales o prostáticas.

Antecedentes de agranulocitosis.

Porfiria. Leucopenia. Esclerosis múltiple. Miastenia gravis. Hemiplejía.

Intoxicación por agentes depresores del sistema nervioso central o alcohol.

Tratamiento con agentes antiparkinsonianos dopaminérgicos.

Asociación con sultopride o alcohol.

Mujeres durante el embarazo y el período de lactancia.

Precauciones

Debe llamarse la atención de los pacientes sobre el riesgo de potenciación de los efectos del alcohol.

Debido a la disminución del umbral epileptógeno deberá reforzarse la vigilancia clínica y eventualmente electroencefalográfica de los pacientes epilépticos, así como de los sujetos añosos debido a su importante sensibilidad (especialmente a la sedación e hipotensión) y al incremento del riesgo de afecciones intercurrentes.

Deberá controlarse estrictamente a los pacientes insuficientes renales y hepáticos debido al riesgo de sobredosificación.

La Levomepromazina debe administrarse con cautela en pacientes:

- Con graves trastornos cardiovasculares debido a la posibilidad de hipotensión transitoria y/o isquemia miocárdica.
- Que reciben medicación anticonvulsiva con antecedentes de convulsiones o anomalías en el EEG, ya que la Levomepromazina puede reducir el umbral convulsivo. De estar indicado debe mantenerse concomitantemente un adecuado tratamiento anticonvulsivo.
- Con alergias conocidas o antecedentes de reacciones alérgicas a drogas.
- La Levomepromazina disminuye el efecto de los anticoagulantes orales.
- Debido a su efecto depresor sobre el sistema nervioso central, la Levomepromazina debe usarse con cuidado en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas tales como asma severa y enfisema, o en infecciones respiratorias agudas, especialmente en niños. Como la Levomepromazina puede suprimir el reflejo de la tos, es posible la broncoaspiración del vómito.
- En caso de requerirse una medicación antiparkinsoniana concomitante ésta deberá continuarse después de la discontinuación de Levomepromazina debido al diferente ritmo de eliminación; si ambos se discontinúan simultáneamente pueden producirse síntomas extrapiramidales. La presión intraocular puede incrementarse cuando concomitantemente se administran anticolinérgicos con Levomepromazina. Cuando Levomepromazina se administra en manía, en trastornos bipolares puede asistir a un rápido cambio del humor hacia la depresión. En pacientes con tirotoxicosis tratados con medicación antipsicótica, incluyendo Levomepromazina, puede producirse grave neurotoxicidad (rigidez, imposibilidad para caminar o hablar). Los antipsicóticos elevan los niveles de prolactina; la elevación persiste durante la administración crónica. Los experimentos de cultivo tisular indican que aproximadamente un tercio del cáncer de mama humano es prolactino dependiente *in vitro*, factor de potencial importancia si se contempla la prescripción de estas drogas en una paciente con cáncer de mama previamente detectado. Aunque se informó acerca de alteraciones como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en la mayor parte de los pacientes se desconoce la importancia clínica de los elevados niveles de prolactina sérica. Después de la administración crónica de antipsicóticos se detectó un incremento de neoplasmas mamarios en roedores. No obstante, ni los estudios clínicos ni los epidemiológicos realizados hasta el momento mostraron una asociación entre la administración crónica de estas drogas y la carcinogénesis; las evidencias disponibles se consideran demasiado limitadas para ser concluyentes.
- Embarazo: Aún no se determinó la inocuidad del uso en el embarazo o en mujeres con posibilidad de embarazarse; administrar únicamente cuando el beneficio justifica indudablemente los riesgos potenciales sobre el feto.
- Lactancia: No debe amamantarse a los niños durante el tratamiento medicamentoso.
- Uso pediátrico: La experiencia con el uso de Levomepromazina en este grupo etario es limitada. Los niños pueden ser más susceptibles a los efectos depresores centrales y hemodinámicos del fármaco.

Interacciones medicamentosas

Los pacientes que reciben litio más Levomepromazina deben monitorearse más estrechamente en cuanto a evidencias precoces de toxicidad neurológica y deberá discontinuarse rápidamente el tratamiento en caso de aparición de dichos signos. Como con otros agentes antipsicóticos, debe tenerse en cuenta que Levomepromazina puede potenciar a los depresores del SNC, tales como anestésicos, opiáceos y alcohol. La Levomepromazina no intensifica la acción anticonvulsivante de los barbitúricos. De tal modo la dosis de los anticonvulsivantes (incluyendo barbitúricos) no debe ser reducida. La administración conjunta con propranolol incrementa los niveles plasmáticos de ambas drogas. La administración conjunta con diuréticos tiazídicos puede acentuar la hipotensión ortostática.

Advertencias

Discinesia tardía:

Síndrome que consiste en movimientos discinéticos involuntarios y potencialmente irreversibles que puede desarrollarse en pacientes tratados con antipsicóticos. Aunque la frecuencia de este síndrome puede ser mayor entre los pacientes añosos y, particularmente mujeres añosas, es imposible confiar en estimaciones de frecuencia para predecir al comienzo del tratamiento antipsicótico, los cuáles son los pacientes con probabilidades de desarrollar el síndrome. Se desconoce si los antipsicóticos difieren en su potencialidad para causar discinesia tardía. Tanto el riesgo de desarrollo de discinesia tardía como la posibilidad de que se torne irreversible supuestamente se incrementan en la medida en que se incrementa la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de drogas antipsicóticas administradas al paciente. No obstante, el síndrome puede desarrollarse, aunque con frecuencia marcadamente menor, después de períodos relativamente breves de tratamiento a dosis bajas. Se desconoce la existencia de tratamiento alguno de los casos establecidos de discinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir parcial -o totalmente- con la supresión del tratamiento antipsicótico. No obstante, el tratamiento antipsicótico mismo puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y con ello enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce igualmente el efecto de la supresión sintomática sobre la evolución prolongada del síndrome. Teniendo en cuenta estas consideraciones los antipsicóticos deberán prescribirse de manera tal de contar con la mayor posibilidad de minimizar la aparición de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente debe reservarse a pacientes que padecen una patología crónica:

- 1) Conocida por responder a drogas antipsicóticas, y
- 2) para los cuales no se cuenta con tratamientos alternativos igualmente efectivos, aunque potencialmente menos nocivos.

En los pacientes que requieren tratamiento crónico deberá buscarse la dosis más baja y la menor duración del tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. Periódicamente debe confirmarse la necesidad del tratamiento continuo.

A la aparición de signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con antipsicóticos debe considerarse la discontinuación de la droga. No obstante, algunos pacientes pueden necesitar el tratamiento pese a la presencia del síndrome. (Para la información adicional sobre la descripción de la discinesia tardía y su detección clínica ver Reacciones adversas).

Síndrome neuroléptico maligno:

Se señaló un complejo de síntomas potencialmente fatales a veces denominado síndrome neuroléptico maligno (SNM) asociado con antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones del estado mental (incluyendo signos catatónicos) y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión sanguínea irregulares, taquicardia, diaforesis y arritmias cardíacas). Los signos adicionales pueden incluir la elevación de la CPK, mioglobinuria (por rhabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es complicada. Al llegar a un diagnóstico es importante identificar los casos en los que la presentación clínica incluye graves patologías médicas, (por ej.: Neumonía, infección sistémica, etc.) con signos y síntomas extrapiramidales no tratados o inadecuadamente tratados. Otras consideraciones importantes del diagnóstico diferencial incluyen toxicidad

anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa y patología primaria del sistema nervioso central (SNC). El manejo de SNM debe incluir:

- 1) La inmediata discontinuación de las drogas antipsicóticas y otras drogas no esenciales para el tratamiento coincidente.
- 2) Tratamiento sintomático y monitoreo médico intensivo, y
- 3) el tratamiento de todo problema médico serio para el que se cuente con una terapia específica.

No existe un acuerdo general sobre regímenes de tratamiento farmacológico específico para SNM no complicados. Si un paciente requiere tratamiento con drogas antipsicóticas después de recuperado del SNM la potencial reintroducción del tratamiento medicamentoso debe considerarse con cautela.

El paciente debe ser controlado cuidadosamente, ya que se describieron recidivas de SNM. Con Levomepromazina, también se señaló hiperpirexia y golpe de calor no asociados con el complejo de síntomas que antecede.

Uso combinado de Levomepromazina con litio:

En algunos pacientes tratados con litio y Levomepromazina se produjo un síndrome encefalopático (caracterizado por debilidad, letargo, fiebre, ansiedad y confusión), síntomas extrapiramidales, leucocitosis, elevadas enzimas séricas, BUN y FBS) seguidos de daño cerebral irreversible. No se estableció una relación causal entre éstos hechos y la administración concomitante de litio y Levomepromazina. No obstante, los pacientes sometidos a este tratamiento combinado deberían monitorearse más estrechamente en cuanto a la precoz evidencia de toxicidad neurológica y la rápida interrupción del tratamiento en caso de tales signos.

Generales:

La bronconeumonía, a veces fatal, siguió al uso de antipsicóticos, incluyendo Levomepromazina. En caso de deshidratación, hemoconcentración o reducida ventilación pulmonar, y, particularmente en los pacientes añosos, deberá instituirse rápidamente un tratamiento reparador. Aunque no con Levomepromazina, se dio cuenta de una disminución del colesterol sérico y/o alteraciones cutáneas y oculares con drogas químicamente emparentadas. Ni los estudios clínicos, ni los epidemiológicos realizados hasta el momento evidenciaron una asociación entre la administración de drogas antipsicóticas y una carcinogénesis mamaria, por ahora la evidencia disponible se considera excesivamente limitada para ser concluyente.

Reacciones adversas

Efectos sobre el SNC:

Síntomas extrapiramidales (SEP): Frecuentemente se describieron SEP durante la administración de Levomepromazina a menudo durante los primeros días de tratamiento.

Los SEP generalmente pueden caracterizarse como síntomas parkinsonianos, acatisia o distonía (incluyendo opistótonos y crisis oculogíras). Mientras que todos pueden presentarse a dosis relativamente bajas, se los observa con mayor frecuencia y gravedad con dosis más altas. Estos síntomas pueden controlarse con la reducción de la dosis o la administración de antiparkinsonianos tales como la benzotropina mesilato USP o trihexifenidilo clorhidrato USP. Cabe hacer notar que se señalaron persistentes SEP en cuyos casos deberá discontinuarse la medicación.

Signos neurológicos de supresión:

Los pacientes que recibieron esta medicación por cortos períodos de tiempo no presentaron problemas con la discontinuación brusca del antipsicótico. No obstante, algunos pacientes bajo tratamiento de mantenimiento padecen signos discinéticos transitorios después de la brusca interrupción. En algunos casos estos no se distinguen de la discinesia tardía excepto en su duración.

Se desconoce aún si la supresión gradual podría reducir la aparición de estos signos aunque hasta que no se cuente con experiencia adicional, la Levomepromazina debería discontinuarse gradualmente.

Discinesia tardía:

Como con todos los antipsicóticos, la Levomepromazina se asoció con persistentes discinesias. La discinesia tardía es un síndrome que consiste en movimientos potencialmente irreversibles, involuntarios, discinéticos, que pueden observarse en algunos pacientes bajo tratamiento prolongado o después de la discontinuación del tratamiento medicamentoso. El riesgo parece ser mayor en pacientes añosos bajo tratamiento con dosis elevadas, particularmente en mujeres. Los síntomas son persistentes y en algunos pacientes se muestran irreversibles. El síndrome se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, el rostro, la boca o las fauces (por ej.: Protrusión de la lengua, hinchamiento de mejillas, pliegue de la boca, movimientos de masticación). A veces se acompaña de movimientos involuntarios de las extremidades y el tronco. Se desconoce si existe un tratamiento efectivo de la discinesia tardía, ya que los antiparkinsonianos habitualmente no alivian los síntomas de este síndrome. Se sugiere que todos los antipsicóticos deben discontinuarse en caso de aparición de estos síntomas. En caso de necesitarse la reanudación del tratamiento o el incremento de la dosificación o el cambio por otro antipsicótico, este síndrome puede estar enmascarado.

Se señaló que los finos movimientos vermiformes de la lengua pueden ser un signo precoz de discinesia tardía y que si en ese momento se interrumpe la medicación puede no desarrollarse el síndrome completo.

Distonía tardía:

También se mencionó la distonía tardía no asociada con el síndrome que antecede. La distonía se caracteriza por una lentificación de la instauración de los movimientos distónicos, frecuentemente es persistente y puede tornarse irreversible.

Otros efectos sobre el SNC:

Insomnio, inquietud, ansiedad, euforia, agitación, somnolencia, depresión, letargo, jaqueca, confusión, vértigo, convulsiones tipo Grand Mal y exacerbación de los síntomas psicóticos, incluyendo alucinaciones y estados de comportamiento de tipo catatónico que pueden responder a la supresión de la droga y/o el tratamiento con anticolinérgicos (benzotropina, trihexifenidilo).

Generales:

Con Levomepromazina se describió el síndrome neuroléptico maligno (SNM), hiperpirexia y golpe de calor (ver Advertencias para información adicional respecto de SNM). Efectos cardiovasculares:

Taquicardia, hipotensión, hipertensión y alteraciones del ECG, incluyendo prolongación del intervalo QT y arritmias asociadas a QT largo como la taquicardia ventricular polimorfa o torsades de pointes.

Efectos hematológicos:

Se informa acerca de leucopenia leve y habitualmente transitoria, caída mínima del recuento de glóbulos rojos, anemia o tendencia hacia la linfomonocitosis, raramente agranulocitosis o sólo en asociación con otra medicación, leucocitosis.

Efectos sobre el hígado:

Deterioro de la función hepática y/o ictericia.

Reacciones dermatológicas:

Reacciones maculopapulares y acneiformes, casos aislados de fotosensibilidad, caída del cabello.

Trastornos endócrinos:

Lactancia, congestión mamaria, mastalgias, irregularidades menstruales, ginecomastia, impotencia, incremento de la libido, hiperglucemia, hipoglucemia e hiponatremia.

Efectos gastrointestinales:

Anorexia, constipación, diarrea, hipersalivación, dispepsia, náuseas y vómitos.

Reacciones autonómicas:

Sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria, diaforesis y priapismo.

Efectos respiratorios:

Laringoespasmos, broncoespasmo e incremento de la ventilación.

Oculares:

Cataratas, retinopatía y trastornos visuales.

Otros:

Se informó acerca de casos de muerte súbita e inesperada asociada a la administración de Levomepromazina. La naturaleza de la evidencia hace imposible determinar definitivamente el papel -si lo hubiere- de Levomepromazina sobre el resultado de los casos señalados. Por supuesto, no puede excluirse la posibilidad de que Levomepromazina causara la muerte, aunque cabe tener en cuenta que la muerte súbita e inesperada puede producirse en los pacientes psicóticos sin tratamiento o cuando se los trata con otros antipsicóticos.

Sobredosificación

Manifestaciones:

Por lo general, los síntomas de sobredosis serán un agravamiento de las reacciones adversas y efectos farmacológicos conocidos. Se encuentran entre los más importantes:

- Reacciones extrapiramidales graves.
- Hipotensión.
- Sedación.

El paciente podría presentarse comatoso, con depresión respiratoria e hipotensión, síntomas que podrían resultar tan severos como para provocar un estado similar al de shock. Las reacciones extrapiramidales se manifestarán como debilidad muscular o rigidez y temblor generalizado o localizado, del tipo akinético o agitante respectivamente. Por sobredosis accidental se produjo hipertensión en vez de hipotensión en un niño de 2 años de edad. Deberá considerarse el riesgo de cambios en el ECG asociados con torsades de pointes. (Para mayor información con referencia a las torsades de pointes, ver Reacciones adversas).

Tratamiento:

El lavado gástrico o la emesis inducida deberían ser llevados a cabo en forma inmediata y seguida de la administración de carbón activado. Dado que no existe un antídoto específico, el tratamiento es principalmente de sostén. Se deberá instaurar una vía aérea permeable. Se contrarrestará la depresión respiratoria con la asistencia de respiradores mecánicos. La hipotensión y el colapso circulatorio se controlarán con la administración de líquidos intravenosos, plasma o albúmina concentrada y vasopresores como metaraminol, fenilefrina y norepinefrina. No deberá utilizarse epinefrina. En caso de síntomas extrapiramidales severos, se administrarán antiparkinsonianos que deberán continuarse durante varias semanas y discontinuarse gradualmente hasta controlar la aparición de dichos síntomas. Deberá monitorearse el ECG y los signos vitales, especialmente por prolongación de QT o arritmias asociadas y continuar con el monitoreo hasta la normalización del ECG. Deberán utilizarse antiarrítmicos en caso de arritmias.

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 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentaciones

Togrel 2 Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 50 comprimidos recubiertos.



Comprimidos redondos, color blanco, codificados 2 en ambas caras.

Togrel 25 Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 50 comprimidos recubiertos.



Comprimidos redondos, color blanco, birranurados "+" en una cara y liso en la otra.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Venta bajo receta archivada. Psi IV.

Industria Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.765.

Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo, Farmacéutica.

Elaborado en Int. Amaro Ávalos N° 4208, Munro, Provincia de Buenos Aires.

Fecha de última actualización: Junio de 2002.

Producto medicinal.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C.

Información a profesionales y usuarios: ☎ 0-800-333-5658

Roemmers S.A.I.C.F.

Fray J. Sarmiento 2350,

B1636AKJ Olivios,

Pcia. de Buenos Aires.

www.roemmers.com.ar

B 1138403840
14925 0125



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA