Acetaminofén + Tizanidina MK® Cápsulas



Composición

Cada **Cápsula Blanda** contiene Acetaminofén 350 mg, Tizanidina Clorhidrato equivalente a Tizanidina base 2 mg; excipientes c.s.

Presentaciones

Acetaminofén + Tizanidina MK® 350 mg + 2 mg, cajax 20 Cápsulas blandas.

Posología

1 cápsula blanda cada 6 horas.

Indicaciones

Analgésico y relajante muscular de acción central.

Eventos Adversos

Acetaminofén: Los efectos adversos del acetaminofén son poco frecuentes y por lo general leves, aunque se ha informado de reacciones hematológicas ocasionales que incluyen trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia. neutropenia y agranulocitosis. Se han descrito casos de agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustolisis exantematosa aguda generalizada, hepatitis citolítica, las cuales algunas veces pueden llevar a falla hepática aguda. En ocasiones pueden sobrevenir erupciones cutáneas y otras reacciones de hipersensibilidad. Se han informado algunos casos de hipotensión y taquicardia.

La sobredosis de acetaminofén puede dar lugar al daño hepático grave y en ocasiones necrosis aguda de los tubos renales. El tratamiento pronto con N-Acetilcisteína o metionina es esencial y se examina en el aparte dedicado a sobredosis.

Ocurrencia rara: Pancreatitis. Desordenes del sistema inmune.

Frecuencia no conocida: shock anafiláctico. Angioedema.

En casos aislados, después de la ingesta de acetaminofén, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, náuseas, sudoración, edema angioneurótico, dificultad respiratoria y caída de la presión arterial.

Tizanidina: Las reacciones adversas de los ensayos clínicos e informes espontáneos se clasifican de acuerdo al sistema de órganos de MedDRA. Dentro de cada clase de sistema de órganos, las reacciones adversas se clasifican por frecuencias: muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100); raras (> 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de gravedad.

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, angioedema y urticaria.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: Insomnio, trastornos del sueño.

Frecuencia no conocida: Alucinaciones, estado confusional.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Somnolencia, mareos.

Frecuencia no conocida: Disartria, vértigo.

Trastornos oculares:

Frecuencia no conocida: Visión borrosa.

Trastornos cardiacos:

Poco frecuentes: Bradicardia.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipotensión.

Frecuencia no conocida: Síncope.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Alteraciones gastrointestinales, sequedad de boca.

Frecuentes: Náuseas.

Frecuencia no conocida: Dolor abdominal, vómitos.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuencia no conocida: Hepatitis, falla hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia no conocida: Erupción cutánea, eritema, prurito, exantema, dermatitis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy frecuentes: Debilidad muscular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga.

Frecuencia no conocida: Astenia, síndrome de retirada.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Disminución de la presión sanguínea, aumento de las transaminasas.

Con dosis bajas, como las recomendadas para los espasmos musculares dolorosos, las reacciones adversas son normalmente leves y transitorias: fatiga, somnolencia, mareos, hipotensión, sequedad de boca, náuseas, trastornos gastrointestinales, aumentos de las transaminasas.

Síndrome de retirada: Se ha observado hipertensión de rebote y taquicardia tras la interrupción brusca con tizanidina. En casos extremos, la hipertensión de rebote puede provocar un accidente cerebrovascular. Tizanidina no debe interrumpirse de forma brusca, sino de forma gradual.

Interacciones Farmacológicas

Interacciones farmacológicas: El uso concomitante con ciprofloxacina o fluvoxamina eleva peligrosamente los niveles séricos de tizanidina, la toxicidad del fármaco e incrementa el riesgo de sedación e hipotensión. La terapia concomitante con un antihipertensivo incrementa el riesgo de hipotensión. El uso concomitante con inhibidores del CYP1A2, puede elevar los niveles séricos de tizanidina, incrementando la toxicidad del fármaco y elevando el riesgo de los efectos secundarios.

Advertencias sobre excipientes: Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de propilo sal de sodio (E-217) y parahidroxibenzoato de metilo sal de sodio (E-219).

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: ***Acetaminofén:*** existe la posibilidad de interacciones medicamentosas del acetaminofén con el cloranfenicol, la fenitoína, la carbamazepina, el acenocumarol, la warfarina sódica y la zidovudina. Cuando se combina con el alcohol, puede intensificar los mareos.

Exámenes de laboratorio: El acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacético urinario. En pacientes con enfermedad renal o hepática severa, los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas periódicas de control de la función renal y/o hepática.

Tizanidina: La administración concomitante con medicamentos que se conocen que inhiben la actividad de algunos CYP1A2 puede aumentar los niveles plasmáticos de tizanidina. Niveles plasmáticos de tizanidina elevados pueden dar como resultado síntomas de sobredosis tales como prolongación del intervalo QT(c).

La administración concomitante con medicamentos que inducen la actividad CYP1A2 puede disminuir los niveles plasmáticos de tizanidina. La disminución de los niveles plasmáticos de tizanidina puede reducir el efecto de la tizanidina.

Interacciones contraindicadas: La administración concomitante de tizanidina con fluvoxamina o ciprofloxacino, inhibidores potentes del citocromo CYP450 1A2 en el hombre, está contraindicada. La administración concomitante de tizanidina con fluvoxamina o ciprofloxacino puede aumentar en 33 o 10 veces respectivamente, la AUC de tizanidina. La administración concomitante puede resultar en una hipotensión prolongada y clínicamente significante, juntamente con somnolencia, mareo, disminución de la capacidad psicomotora.

Interacciones no recomendadas: No se recomienda la administración concomitante de tizanidina con otros inhibidores del citocromo CYP1A2 como algunos antiarrítmicos (amiodarona, mexiletina, propafenona), cimetidina, algunas fluoroquinolonas (enoxacino, pefloxacino, norfloxacino), rofecoxib, anticonceptivos orales y ticlopidina. No está recomendado el uso de tizanidina (a altas dosis) con otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc (cisaprida, amitriptilina, acitromicina y otros).

Interacciones a tener en cuenta: *Antihipertensivos*: el uso concomitante de tizanidina con antihipertensivos, incluyendo diuréticos, puede provocar ocasionalmente hipotensión y bradicardia. En algunos pacientes se ha observado hipertensión de rebote y taquicardia al interrumpir bruscamente el tratamiento con tizanidina cuando se administraba concomitantemente con antihipertensivos. En casos extremos, la

hipertensión de rebote podría dar como resultado un accidente cerebrovascular.

Rifampicina: El uso concomitante de tizanidina con rifampicina produce una reducción del 50% en las concentraciones de tizanidina. Por ello los efectos terapéuticos de tizanidina pueden verse reducidos por la rifampicina de forma significativa en algunos pacientes. Debería evitarse la coadministración durante largos periodos de tiempo y si fuera necesario, se debería reajustar la dosis de tizanidina (aumentar).

Fumadores: La administración de tizanidina en fumadores (>10 cigarrillos al día) disminuye aproximadamente un 30% la exposición sistémica. En tratamientos prolongados los muy fumadores podrían requerir dosis más altas a las de la media.

Alcohol: Durante el tratamiento de tizanidina, debería evitarse o reducirse el consumo de alcohol ya que podrían potenciarse las reacciones adversas (como sedación e hipotensión). Los efectos depresores del sistema nervioso central del alcohol podrían verse incrementados por la tizanidina.

Otros: Los sedantes, hipnóticos (como las benzodiacepinas o el baclofeno) y otros medicamentos tales como los antihistamínicos pueden también aumentar el efecto sedante de la tizanidina. Debe evitarse el uso de la tizanidina cuando se estén utilizando agonistas alfa-2 adrenérgicos (tales como la clonidina) debido a su potencial efecto hipotensor aditivo.

Embarazo y Lactancia

Embarazo: *Acetaminofén:* categoría C: estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, sin embargo, los beneficios permiten utilizar el fármaco a pesar de sus riesgos potenciales. Sólo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Tizanidina: Dado que existe experiencia limitada con el uso de este medicamento en mujeres embarazadas, la tizanidina no se debe utilizar durante el embarazo salvo que el beneficio supere claramente los riesgos. Estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis tóxicas para la madre.

Lactancia: El acetaminofén se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche

materna y debido al potencial de graves reacciones adversas en los lactantes, debería analizarse la importancia del medicamento para la madre y decidir descontinuar la lactancia o descontinuar el medicamento.

Tizanidina: Pequeñas cantidades de tizanidina se excretan por la leche materna en animales. Aunque no se disponen de datos en humanos, la Tizanidina no debe administrarse durante la lactancia.

Fertilidad: Los estudios realizados en animales con tizanidina han mostrado un efecto sobre la fertilidad a dosis superiores a las utilizadas a nivel clínico.

Mujeres y hombres en edad fértil: *Test de embarazo:* se recomienda que las mujeres en edad fértil realicen un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento con tizanidina.

Anticoncepción: Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que los estudios realizados con animales han mostrado que la tizanidina es perjudicial para el feto en desarrollo. Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos efectivos (métodos que resultan en tasas de embarazo inferiores al 1%) durante el tratamiento con tizanidina y hasta 1 día después de su interrupción.

Recomendaciones Generales

Conservar a temperatura no mayor a 30 °C en su envase y empaque original. Manténgase fuera del alcance de los niños. Venta bajo receta médica. Producto de uso delicado, adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

Sobredosis

La sobredosis de acetaminofén es una de las intoxicaciones más comunes en todo el mundo. Por lo regular la población general no tiene en cuenta las debidas precauciones con el manejo del fármaco. El curso de la toxicidad por acetaminofén en general se divide en cuatro fases, y los hallazgos del examen físico varían, dependiendo de cada una de ellas. La primera ocurre en las primeras 24 horas después de la ingestión del medicamento y en la mayoría de las ocasiones es asintomática, aunque puede cursar con anorexia, vomito, náuseas, malestar y un aumento

subclínico de las transaminasas en el suero. La segunda fase de la intoxicación inicia entre las 18 y las 72 horas siguientes, consiste en dolor abdominal ubicado en el cuadrante superior derecho, y persisten la anorexia, el vómito, las náuseas y el malestar. La tercera fase se inicia después de 72 horas y cursa con necrosis hepática centro lobular, se empieza a notar ictericia, alteraciones de los parámetros de la coagulación, así como encefalopatía hepática y falla renal; es en esta fase donde fallecen la mayoría de los pacientes. La cuarta fase se inicia aproximadamente al cuarto día y dura hasta tres semanas, en este periodo los pacientes que no fallecieron en la tercera fase, empiezan a evolucionar favorablemente hacia la completa resolución de los síntomas y de la falla de los órganos que se hallan visto implicados.

La evidencia clínica de que esté ocurriendo un daño severo de los órganos diana (insuficiencia hepática o renal ocasionalmente) en el transcurso de una intoxicación por acetaminofén a menudo se retrasa entre 24 y 48 horas pos ingestión. Debido a que la terapia es más eficaz cuando se inicia el antídoto (N-Acetilcisteína) en el plazo de las primeras ocho horas, el médico debe obtener una historia exacta de las horas transcurridas desde la ingestión, la cantidad, y la formulación de acetaminofén que se ingirió y de cualquier otra ingesta asociada. El tratamiento debe estar enfocado en estabilizar al paciente, obtener un acceso intravenoso, administrar oxígeno e iniciar monitoria cardiaca, en caso de que el paciente acuda de manera rápida, se debe proceder a realizar un lavado gástrico; la administración de carbón activado durante la primera hora, ha demostrado disminuir la cantidad que se absorbe de acetaminofén. La administración de N-Acetilcisteína, durante las primeras ocho horas es muy efectiva como hepatoprotector y debe ser administrada de manera empírica mientras se obtienen los niveles séricos de Acetaminofén.

Tizanidina: Se han notificado pocos casos de sobredosis con tizanidina. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas, incluyendo el caso de un paciente que tomó 400 mg de tizanidina. *Síntomas:* Náuseas, vómitos, hipotensión, prolongación QT(c), mareos, somnolencia, miosis, agitación, insuficiencia respiratoria y coma. *Tratamiento:* Se recomienda eliminar el fármaco mediante la administración repetida de dosis elevadas de carbón activado. Es de esperar que la diuresis forzada acelere la eliminación de tizanidina. El tratamiento posterior deberá ser sintomático.

Contraindicaciones y Advertencias

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, lactancia, menores de doce (12) años de edad. Adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión, bradicardia, insuficiencia renal o hepática.

Advertencias y precauciones especiales de empleo: ***Tizanidina:*** el cese abrupto en el tratamiento con tizanidina puede generar riesgo de efecto rebote, taquicardia e hipertonía. Tiene efectos sedantes, por lo tanto, se deben evitar actividades peligrosas como operar maquinaria o conducir. El daño en la función hepática aumenta el riesgo de toxicidad en el hígado. Puede causar un 20% de reducción tanto en la presión sanguínea diastólica como sistólica, hipotensión, reducción relacionada con la dosis. Ha sido reportado daño hepático, incluyendo falla hepática. Riesgo de hipotensión ortostática. Insuficiencia renal (depuración de creatinina menor a 25 mL/min), incrementa el riesgo de toxicidad del fármaco.

Acetaminofén: El alcoholismo incrementa el riesgo de daño hepático. Se han reportado reacciones anafilácticas e hipersensibilidad. Una enfermedad hepática activa incrementa el riesgo de daño hepático, se requiere un ajuste a la dosis. Dosis más altas a las recomendadas: riesgo de daño hepático (inclusive hepatotoxicidad severa y muerte).

Farmacocinética

Absorción: El acetaminofén por vía oral es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas, su biodisponibilidad es del 75-85%. La tizanidina se absorbe rápidamente y de forma prácticamente completa, alcanzando la concentración plasmática máxima aproximadamente una hora después de la administración. La biodisponibilidad absoluta media de la cápsula es aproximadamente de un 34% debido a un gran metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas medias (Cmáx) fueron de 12,3 ng/ml y 15,6 ng/mL tras la administración, respectivamente, de dosis únicas y repetidas de 4 mg de tizanidina. La ingesta concomitante de alimentos no influye de forma relevante sobre el perfil farmacocinético de tizanidina. Aunque la Cmáx aumenta un 32% y la Tmáx disminuye un 44% con los alimentos, el AUC no se ve

significativamente afectado. Se considera que estas diferencias no tienen ninguna relevancia clínica.

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas del acetaminofén es baja, se distribuye rápidamente por todos los tejidos. Las concentraciones son similares en la sangre, la saliva y el plasma. El volumen medio de distribución de la tizanidina en estado estacionario (Vss) tras la administración i.v. es de 2,6 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas es del 30%.

Metabolismo: El acetaminofén presenta metabolismo hepático. Las dos principales rutas metabólicas del acetaminofén son la glucuro y sulfuroconjugación. El fármaco es metabolizado por el hígado de forma rápida y extensa (aproximadamente 95%).

La tizanidina se metaboliza in vitro principalmente por el citocromo P450 1A2. Se desconoce si sus metabolitos son activos.

Eliminación: El acetaminofén se elimina principalmente por vía urinaria; aproximadamente el 90% de la dosis. La tizanidina se elimina de la circulación sistémica con una semivida media de eliminación de 2-4 horas. Los metabolitos se excretan principalmente por vía renal (aproximadamente el 70% de la dosis). El fármaco inalterado se elimina por vía renal sólo en muy pequeñas cantidades (aproximadamente el 2,7%).

Farmodinámica

Acetaminofén: El principal mecanismo de acción del acetaminofén consiste en la inhibición de la ciclooxigenasa (COX). Los últimos hallazgos sugieren que es altamente selectivo por una isoforma de esta enzima; la COX3, que se encuentra presente en el encéfalo. Aunque se sabe que actúa a nivel del sistema nervioso central y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico, se cree que el acetaminofén aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de ciclooxigenasas en el sistema nervioso central. Sin embargo, el acetaminofén no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos. El acetaminofén estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos. En este sentido, algunos datos experimentales indican que la administración de antagonistas de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos

administrados intraespinalmente son capaces de anular el efecto antinociceptivo del acetaminofén.

Tizanidina: La tizanidina es un agonista de los receptores alfa-2-adrenérgicos que parece reducir la espasticidad por un incremento de la inhibición presináptica de las neuronas motoras. En modelos animales la tizanidina no tiene efecto directo sobre las fibras musculares esqueléticas o las uniones neuromusculares y ningún efecto mayor sobre los reflejos espinales. Además de sus propiedades como relajante muscular, tizanidina también ejerce un moderado efecto analgésico a nivel central.

Precauciones

Efectos sobre la capacidad de conducir y manejar maquinaria: Tiene efectos sedantes, por lo tanto, se deben evitar actividades peligrosas como operar maquinaria o conducir.

Vía de Administración

Oral.