

ESBERIVEN DEPOT

Cumarina - Trihidroxietilrutina



GRAGEAS DE LIBERACIÓN LENTA - VENTA BAJO RECETA - INDUSTRIA ARGENTINA



Fórmula cuali-cuantitativa

Cada gragea de liberación lenta contiene: Cumarina 15 mg. Trihidroxietilrutina 90 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 20,42 mg; estearato de magnesio 2,07 mg; dióxido de silicio coloidal 2,17 mg; celulosa microcristalina 18,33 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 7,92 mg; talco 39,17 mg; goma arábica 12,44 mg; carbonato de calcio 10,64 mg; azúcar molida 111,11 mg; dióxido de titanio 1,25 mg; amarillo de tartrazina 0,033 mg; polietilenglicol 0,33 mg.

Acción terapéutica

Linfo y fleboquinético (agente estabilizador de capilares acorde a la clasificación ATC).

Indicaciones

Tratamiento de los síntomas relacionados con la insuficiencia venolinfática y en edemas regionales por insuficiencia venolinfática.

Características farmacológicas / propiedades

La cumarina ejerce un efecto linfoquinético y además un efecto fleboquinético. Su actividad antiedematosa parece depender de un efecto activador de los macrófagos que incrementan en su presencia su actividad proteolítica sobre moléculas intersticiales que actúan osmóticamente.

La trihidroxietilrutina es un agente estabilizador de los capilares de acuerdo a la clasificación ATC.

Farmacocinética

Cumarina: los estudios llevados a cabo en humanos demuestran que la cumarina tiene una alta tasa de absorción después de la administración oral asociada a un primer paso hepático muy importante, la vida media de la cumarina es de 3 a 5 horas, su velocidad de absorción es rápida, y su volumen de distribución extremadamente elevado.

Un 3% de la cumarina accede a la circulación sistémica bajo forma libre. La mayor parte de las moléculas está gluconjugada, y su primer metabolito es la 7-hidroxycumarina. La cumarina difunde a la leche materna su eliminación y la de sus metabolitos es esencialmente urinaria.

Trihidroxietilrutina: se caracteriza cinéticamente por una rápida absorción, una concentración máxima que se alcanza entre 2 y 3 horas; un amplio volumen de distribución y desde el punto de vista metabólico se la encuentra en la sangre bajo forma libre o conjugada con ácido glucurónico. También asociada a la quercetina. La eliminación de la trihidroxietilrutina es fecal.

Posología - Modo de administración

Una a dos grageas, tres veces por día.

Contraindicaciones

Enfermedad hepática activa. Antecedentes de hepatopatía. Pacientes con hipersensibilidad conocida a los agentes activos o a cualquiera de sus componentes. Embarazo y lactancia.

Advertencias

Dado que la biotransformación de la cumarina en la especie humana tiene lugar a través del sistema enzimático CYP2A6*1 del citocromo P-450, la existencia de polimorfismos (isoenzimas CYP2A6*2, CYP2A6*3), puede potencialmente favorecer procesos de hepatotoxicidad por cumarina.

Precauciones

La dosis máxima establecida para el empleo de la cumarina es de 90 mg/día.

En pacientes con antecedentes hepáticos debe llevarse a cabo el control clínico y evaluarse la actividad enzimática hepática y no iniciar el tratamiento si las transaminasas presentan niveles superiores a 2.5 veces el límite superior normal.

Si algún paciente en tratamiento presenta síntomas que sugieren disfunción hepática: náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, urticaria, orina oscura sin causa aparente, se deben controlar las transaminasas y suspender el tratamiento hasta que se conozcan los niveles enzimáticos. Si se observa ictericia deberá suspenderse el tratamiento.

Interacciones medicamentosas

Los niveles de CYP2A6 pueden ser incrementados por la administración de inductores enzimáticos como el fenobarbital, la dexametasona y la rifampicina pero no por la naftoflavona y el pirazol. Esta isoforma de CYP puede metabolizar y activar metabólicamente ciertos agentes como el butadieno, la ciclofosfamida y la ifosfamida. Esto puede significar que la vía de la 7-hidroxilación se saturaría ante la presencia de elevadas concentraciones de dichos sustratos del sistema de biotransformación. Las consecuencias de estas aseveraciones no han sido constatadas en la clínica.

Los inhibidores de la CYP2A6 como el 8-metoxipsoraleno pueden reducir la biotransformación de la cumarina.

Si bien no se conocen interacciones directas con los dicumarínicos, la cumarina, no debe administrarse simultáneamente con los anticoagulantes orales.

Reacciones adversas

En los estudios de vigilancia farmacológica desarrollados en los últimos dos años, que incluyeron a 231 pacientes portadores de insuficiencia venosa crónica pertenecientes a los estadios II, IIa y IIb de acuerdo a la definición de Widmer, tratados durante 4 a 6 meses, se registraron los siguientes porcentajes de efectos adversos:

Efectos adversos mayores al 1%

Efectos Adversos	Esberiven Depot (n = 117)		Placebo (n = 114)	
	n	%	n	%
Afecciones de la piel y anexos	3	2.8	4	3.4
Afecciones gastrointestinales	11	9.6	6	5.1
Afecciones hepato biliares	8	7.0	-	0.0
Efectos sistémicos	5	4.4	8	6.8

De los registros del estudio mencionado, 6 de los 114 pacientes (5.3%) presentaron un incremento de las transaminasas superior a 2.5 veces el límite superior normal. La interrelación causal fue evaluada como probable (1 caso); posible (3 casos), no relacionada (2 casos). En ninguno de los casos del estudio hubo reacciones serias que requirieran hospitalización. Las alteraciones enzimáticas revirtieron con la suspensión del tratamiento.

Debido a que la especie humana metaboliza la cumarina a través del sistema enzimático CYP2A6 que presenta varias isoenzimas (*1, *2, *3), se investigó si la cumarina puede inducir efectos hepatotóxicos en personas con baja expresión del citocromo P-450 2A6*1. Los participantes fueron genotipados en relación a su dotación enzimática de 2A6. Los resultados de estudiar la correlación elevación enzimática/mutación mostró que sólo un paciente con genotipo heterocigota CYP2A6*2 mostró elevación de la γ GT. Los restantes pacientes con elevación enzimática presentaban el genotipo CYP2A6*1. La correlación de genotipo/incremento enzimático no resultó significativa. La incidencia de efectos adversos hepáticos en pacientes portadores de alelos mutantes de CYP2A6 no es mayor que en los portadores de los genes prevalentes.

Efectos adversos menores al 1%

Efectos Adversos	Esberiven Depot (n = 117)		Placebo (n = 114)	
	n	%	n	%
Sistema Nervioso Central y Periférico	1	0.9	2	1.7
Alteraciones visuales	1	0.9	1	0.9
Auditivas	1	0.9	1	0.9
Vasculares (no cardíacas)	1	0.9	1	0.9
Respiratorias	1	0.9	-	0.0

Sobredosificación

El empleo de dosis superiores a 400 mg/día de cumarina se ha asociado con hepatotoxicidad e insuficiencia hepática.

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 / 0800-444-8694. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160. Hospital de niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115. Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767. Opcionalmente, otros Centros de Intoxicaciones.

Información para el paciente

Consultar con su médico de cabecera ante la aparición de trastornos digestivos, cefalea, malestar general o hemorragias.

Presentaciones

Envases conteniendo 20, 50 y 100 grageas.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30 °C, en lugar seco. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fórmula original de SCHAPER & BRÜMMER • Salzgitter • Alemania
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT.
Certificado N° 33.047

Directora Técnica: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 (C1405CYH) C.A.B.A. • Tel: 5453-4555 • Fax: 5453-4505
FARMACOVIGILANCIA: 0800-666-1026 • farmacovigilancia@craveri.com.ar
www.craveri.com.ar • esberivendepot@craveri.com.ar

Última fecha de revisión: 28/02/2002
PQR4206-00