Balmitan® Plus 85/500

Comprimidos recubiertos

VÍA ORAL

Riesgo cardiovascular: Balmitan® Plus 85/500 podría aumentar el riesgo de eventos graves de etiología trombótica tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular potencialmente fatales. El cual puede incrementarse acorde a la duración del tratamiento. Los pacientes con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular pueden presentar un riesgo mayor (ver Advertencias). No administrar a pacientes con revascularización miocárdica ("by pass" coronario).
Riesgo gastrointestinal: este medicamento contiene naproxeno, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE aumentan el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales graves tales como hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinal, eventos que pueden resultar potencialmente fatales. Éstos pueden ocurrir en cualquier momento durante el uso y sin síntomas de advertencia. Los pacientes de edad avanzada o con antecedentes de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal podrían presentar un mayor riesgo (ver Advertencias).
Los pacientes deben ser informados del contenido de este prospecto antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante la duración del mismo.

DESCRIPCIÓN

Antimigraňoso.

Cada comprimido contiene:
Sumatriptán base 85 mg (equivalente a sumatriptán succinato 119 mg), naproxeno sódico 500 mg.
Excipientes c.s.

FARMACOLOGÍA

Balmitan® Plus 85/500 es una combinación a dosis fija de sumatriptán (antimigraňoso) con naproxeno (antiinflamatorio no esteroideo). Contiene dosis de sumatriptán (85 mg) y naproxeno sódico (500 mg) dentro de los rangos de dosificación aprobados de los componentes individuales (25 a 100 mg de sumatriptán y 220 a 825 mg de naproxeno sódico).
Sumatriptán y naproxeno contribuyen al alivio de la migraňa mediante mecanismos de acción farmacológicamente diferentes.

Mecanismo de acción: sumatriptán, es un agonista del receptor 5-HT1 el cual media la vasoconstricción de la arteria basilar y la vasculatura de la duramadre, y se correlaciona con el alivio de la migraňa; naproxeno es un AINE que inhibe la síntesis de mediadores inflamatorios.
Sumatriptán es un agonista del receptor 5-HT1 con elevada afinidad por los receptores 5-HT1B y 5-HT1D, siendo ésta débil por los receptores 5-HT1A, 5-HT5A y 5-HT7 en tanto carece de afinidad farmacológica en los receptores 5-HT2, 5-HT3 o 5-HT4 subtipos o en alfa1, alfa2 o beta adrenérgico; dopamina1; dopamina2; muscarínico; o receptores de benzodiazepinas.
Además de causar vasoconstricción, sumatriptán también activa los receptores 5-HT1 en las terminales periféricas del nervio trigémino que inerva los vasos sanguíneos craneales lo cual también puede contribuir al efecto antimigraňoso.
El naproxeno sódico es un AINE con propiedades analgésicas y antipiréticas. La sal sódica de naproxeno se ha desarrollado como una formulación de naproxeno de absorción más rápida para su uso como analgésico. El mecanismo de acción del naproxeno, como el de otros AINE, estaría relacionado con la inhibición de la prostaglandina sintetasa.
Farmacocinética: Balmitan® Plus 85/500 es una formulación de 85 mg de sumatriptán (como succinato de sumatriptán) y 500 mg de naproxeno sódico con un perfil farmacocinético distinto. La Cmáx para sumatriptán ocurre aproximadamente en 1 hora (mediana, rango de 0.3 a 4.0 horas) y la de naproxeno aproximadamente a las 5 horas (mediana, rango de 0,3 a 12 horas). La vida media del sumatriptán es de aproximadamente 2 horas y la del naproxeno es de aproximadamente 19 horas.
La biodisponibilidad de sumatriptán es aproximadamente del 15%, debido a un importante efecto de primer paso hepático (metabolismo presistémico) y a una absorción incompleta. El naproxeno se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad cercana al 95%. Los alimentos no presentan un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de sumatriptán o naproxeno, pero retrasan ligeramente el Tmáx de sumatriptán en aproximadamente 0,6 horas por lo que este medicamento puede administrarse independientemente de la ingesta de alimentos.
Sumatriptán es metabolizado por la enzima monoamino oxidasa (MAO), predominantemente la isoenzima A, y los inhibidores de esa enzima pueden alterar la farmacocinética del sumatriptán para aumentar la exposición sistémica.
Sumatriptán se excreta alrededor del 60% por vía renal, y restante 40% se encuentra en las heces. La vida media de eliminación de sumatriptán es de aproximadamente 2 horas. Aproximadamente el 95% del naproxeno se excreta en la orina, como naproxeno (<1%), 6-O-desmetil naproxeno (<1%) o sus conjugados (66% a 92%). La vida media plasmática del naproxeno es de aproximadamente 19 horas. Dado que el naproxeno y sus metabolitos y conjugados se excretan principalmente por el riňón, existe la posibilidad de que los metabolitos del naproxeno se acumulen en presencia de insuficiencia renal. La eliminación de naproxeno está disminuida en pacientes con insuficiencia renal grave.

INDICACIONES

Alivio de ataques agudos de migraňa con o sin aura en mayores de 18 años.
Balmitan® Plus 85/500 no está indicado para el tratamiento de cefaleas en racimos (cluster) o de la migraňa hemipléjica o basilar.

PRECAUCIONES

Balmitan® Plus 85/500 sólo debe utilizarse cuando se disponga de un diagnóstico claro de migraňa y no debe emplearse para la profilaxis de los ataques de migraňa.
No administrar este medicamento en quienes que no hayan sido diagnosticados previamente de migraňa o que experimenten un dolor de cabeza atípico, previo al inicio del tratamiento antimigraňoso se deben descartar otras afecciones neurológicas potencialmente graves; si un paciente no responde a la primera dosis de Balmitan® Plus 85/500, se debe reconsiderar el diagnóstico de migraňa antes de administrar una segunda dosis.
Balmitan® Plus 85/500 no está indicado en el tratamiento de la migraňa hemipléjica, basilar u oftalmopléjica, su seguridad y eficacia no han sido evaluadas para el tratamiento de las cefaleas en racimos (cluster).
Emplear con precaución en pacientes con enfermedad renal preexistente o deshidratación.
Administrar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o factores de riesgo que disminuyan el umbral de convulsiones.
Pueden producirse reacciones anafilácticas, incluso severas y potencialmente mortales, en pacientes sin antecedentes de alergia conocidos. Los pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas pueden experimentar una reacción alérgica tras la administración de sumatriptán.
Ante la necesidad de administrar sumatriptán a un paciente en tratamiento con un fármaco ISRS o IRNS, IMAO o antidepresivo triciclico se aconseja realizar el tratamiento bajo observación clínica ante la eventual ocurrencia de síndrome serotoninérgico.
El uso prolongado o abusivo de analgésicos (ergotamina, triptanos, opioides o una combinación de medicamentos durante 10 o más días al mes) puede empeorar las cefaleas.
En pacientes con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o con un funcional hepático anormal durante el tratamiento, debe ser evaluado ante la eventualidad del desarrollo de una reacción hepática más grave, en caso de progresión u ocurrencia de manifestaciones sistémicas (por ejemplo: eosinofilia o erupción cutánea) suspender el tratamiento. El empleo de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática está contraindicado.
La actividad farmacológica de Balmitan® Plus 85/500 para reducir la inflamación y posiblemente la fiebre, puede disminuir la utilidad de estos signos diagnósticos para detectar infecciones.
Sumatriptán y riesgo cerebrovascular: se han reportado eventos hemorrágicos cerebrales y subaracnoideos, así como accidente cerebrovascular potencialmente mortales, tras el tratamiento con agonistas 5-HT1. Los pacientes con migraňa pueden tener un mayor riesgo de ciertos eventos cerebrovasculares.
Antes de tratar los dolores de cabeza en pacientes no diagnosticados previamente como migraňosos, y en migraňosos que presentan síntomas atípicos, excluir otras afecciones neurológicas potencialmente graves. Este medicamento está contraindicado en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o eventos isquémicos transitorios.
Se han notificado casos de ceguera transitoria y permanente y pérdida parcial significativa de la visión con el uso de agonistas de 5-HT1. Dado que los trastornos visuales pueden ser parte de un ataque de migraňa, no se ha establecido claramente una relación causal entre estos eventos y el uso de agonistas de 5-HT1.
Sumatriptán y eventos trombóticos cardiovasculares: este medicamento está contraindicado en pacientes con enfermedad isquémica o vasoespástica de las arterias coronarias (EAC) y en el contexto de una cirugía de injerto de derivación de arterias coronarias (CABG) debido al mayor riesgo de eventos cardiovasculares graves con sumatriptán y AINE.
Se han notificado raramente reacciones adversas cardíacas graves, incluyendo infarto agudo de miocardio, tras pocas horas de la administración de sumatriptán. Algunas de estas reacciones se produjeron en pacientes sin patología coronaria conocida. Sumatriptán puede causar vasoespasmo de las arterias coronarias (angina de Prinzmetal), incluso en pacientes sin antecedentes de coronariopatía.
Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y retención hidrosalina, antecedentes de úlcera o sangrado gastroduodenal. Se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes en tratamiento con AINEs.
La administración de sumatriptán en pacientes con factores de riesgo para arteriopatía coronaria (p. ej. hipertensión arterial, hipercolesterolemia, fumador, obesidad, diabetes, antecedentes familiares de arteriopatía coronaria, mujeres con menopausia quirúrgica o fisiológica, hombres mayores de 40 años de edad) requiere de al menos una evaluación cardiovascular previa que proporcione evidencia clínica satisfactoria de que el paciente no presenta patología coronaria severa o enfermedad miocárdica isquémica u otra enfermedad cardiovascular subyacente significativa. La sensibilidad de los procedimientos de diagnóstico cardíaco para detectar enfermedades cardiovasculares o predisposición al vasoespasmo de las arterias coronarias es, en el mejor de los casos, modesta. Si, durante la evaluación cardiovascular los antecedentes del paciente o el electrocardiograma revelan hallazgos indicativos de vasoespasmo de la arteria coronaria o isquemia miocárdica o compatible con ellos, esto contraindica el empleo de sumatriptán.
Se han informado episodios de disconfort u opresión en tórax, mandíbula o cuello tras del uso de sumatriptán en pacientes con y sin patología cardiovascular previa conocida. Solo en raras ocasiones estos síntomas se han asociado con cambios isquémicos en el ECG o episodios de IAM horas después de la administración de sumatriptán incluso en pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica.
Dado que sumatriptán puede causar vasoespasmo de las arterias coronarias, los pacientes que presenten signos o síntomas que sugieran angina después de la administración de este medicamento deben ser evaluados para detectar la presencia de artreriopatía coronaria o una predisposición a la angina variante de Prinzmetal antes de recibir otras dosis y deben ser monitoreados electrocardiográficamente si la dosis es insuficiente o si se reanuda y se repiten síntomas similares. De manera similar, los pacientes que experimenten otros síntomas o signos que sugieran una disminución del flujo arterial, como el síndrome del intestino isquémico o el síndrome de Raynaud deben ser evaluados para detectar aterosclerosis o

predisposición al vasoespasmo.
En pacientes con factores de riesgo predictivos de artreriopatía coronaria que tienen una evaluación cardiovascular satisfactoria y que nunca han recibido sumatriptán u otro triptano se recomienda que la administración de la primera dosis de Balmitan® Plus 85/500 se realice bajo supervisión médica y en lo posible realizar un electrocardiograma (ECG) inmediatamente después de su toma.
Se recomienda que los pacientes que son usuarios intermitentes a largo plazo de triptanos y que tienen o adquieren factores de riesgo predictivos de enfermedad arterial coronaria, se sometan a una evaluación cardiovascular periódica.
Frecuentemente se han reportado sensaciones de opresión, dolor, presión y pesadez precordiales, en cuello y mandíbula tras el tratamiento con sumatriptán los cuales generalmente no son de origen cardíaco. Igualmente, en pacientes de alto riesgo se debe descartar su etiología isquémica.
Sumatriptán puede causar reacciones vasoespásticas no coronarias, como isquemia vascular periférica, isquemia vascular gastrointestinal e infarto intestinal o esplénico y síndrome de Raynaud. En pacientes que presenten síntomas o signos que sugieran una reacción de vasoespasmo no coronario tras el tratamiento con cualquier agonista de 5-HT1, descarte una reacción vasoespástica antes de administrar una siguiente dosis.

Sumatriptán y riesgo de arritmias: se han notificado alteraciones del ritmo cardíaco que ponen en peligro la vida, como taquicardias ventriculares y fibrilación ventricular con resultado de muerte en las horas siguientes a la administración de agonistas 5-HT1. Suspenda la administración de este medicamento ante la ocurrencia de alguna de estas alteraciones.

Hipertensión arterial: emplear con precaución en pacientes con hipertensión leve controlada. Durante el tratamiento con Balmitan® Plus 85/500 se recomienda controlar los valores de presión arterial de forma estrecha.
En raras ocasiones, pacientes sin antecedentes de HTA tratados con agonistas 5-HT1 han presentado una elevación significativa de los valores de presión arterial, incluido un episodio de crisis hipertensiva con deterioro agudo de los sistemas orgánicos.
Los AINE, incluido el naproxeno, también pueden determinar incrementos de la presión arterial o un empeoramiento de la hipertensión preexistente, cualquiera de los cuales puede contribuir a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Los pacientes en tratamiento antihipertensivo pueden tener una respuesta alterada al mismo durante el tratamiento con este medicamento.

Riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares con AINEs: los ensayos clínicos de varios AINEs selectivos y no selectivos de la COX-2 de hasta tres años de duración han mostrado un aumento del riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares (CV) graves, incluyendo infarto de miocardio (IM) e ictus, potencialmente mortales. Según los datos disponibles, no es claro que el riesgo de eventos trombóticos CV sea similar para todos los AINE. El aumento relativo de los episodios trombóticos CV graves con respecto al valor inicial que confiere el uso de AINE parece ser similar en las personas con y sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo de enfermedad CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgo tuvieron una mayor incidencia absoluta de eventos trombóticos CV graves en exceso, debido a su mayor tasa basal. Algunos estudios observacionales descubrieron que este aumento del riesgo de episodios trombóticos CV graves comenzaba ya en las primeras semanas de tratamiento. El aumento del riesgo trombótico CV se ha observado de forma más consistente a dosis más altas.
Para minimizar el riesgo potencial de un acontecimiento CV adverso en los pacientes tratados con AINE, hay que utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben estar atentos a la aparición de tales acontecimientos, durante todo el curso del tratamiento, incluso en ausencia de síntomas CV previos. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de los acontecimientos CV graves y sobre las medidas que deben tomarse en caso de que se produzcan.
No hay evidencia consistente de que el uso concomitante de ácido acetilsalicílico mitigue el riesgo de eventos trombóticos pero si aumenta el riesgo de eventos gastrointestinales graves.
Los AINE deben sí emplearse a la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo posible.
Los pacientes con infarto reciente tratados con AINE presentarían un mayor riesgo de reinfarto, muerte por enfermedades cardiovasculares y otras causas a partir de la primera semana de tratamiento. Este riesgo puede permanecer durante al menos los siguientes cuatro años.

Insuficiencia cardíaca: en pacientes con insuficiencia cardíaca, el uso de AINE podría aumentar el riesgo de infarto de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte.
Además, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tratados con AINE. El uso de naproxeno puede disminuir los efectos CV de varios agentes terapéuticos utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca.
En pacientes con insuficiencia cardíaca grave realizar un correcto balance de los potenciales riesgos y beneficios de este medicamento antes de su prescripción; en caso de optar por su empleo se debe estar alerta ante eventuales signos de empeoramiento de la función cardíaca.

Riesgo digestivo con el empleo de AINEs: los AINE, incluido el naproxeno, pueden determinar efectos adversos gastrointestinales tales como gastroduodenitis, sangrado o hemorragias, ulceración y perforación del tracto digestivo, que pueden resultar potencialmente mortales.
Estos eventos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia. Solo el 20% de quienes desarrollan un evento adverso gastrointestinal grave resulta sintomático. Las úlceras gastrointestinales superiores, hemorragia macroscópica o perforación causadas por AINE parecen ocurrir en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados diariamente durante 3 a 6 meses y en aproximadamente el 2% al 4% de los pacientes tratados durante 1 año. Sin embargo, la terapia a corto plazo no está exenta de riesgos.
Pacientes con antecedentes de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal presentan un riesgo 10 veces mayor de desarrollar un episodio hemorrágico que quienes no tienen ningún factor de riesgo asociado. Los tratamientos prolongados, el uso concomitante de corticosteroides orales, ácido acetilsalicílico, anticoagulantes o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); el consumo de alcohol y/o tabaco; y en especial la edad adulta y el mal estado de salud general potencian este riesgo.
Debe recordarse el empleo de la mínima dosis efectiva durante el menor tiempo posible y no administrar más de un AINE a la vez. Realizar una correcta valoración del riesgo en todos los pacientes y en especial en los adultos mayores. En pacientes de alto riesgo se deben considerar otras alternativas a los AINE. Se debe estar alerta de eventuales signos y síntomas de ulceración gastrointestinal y sangrado durante la terapia con AINE y ante la sospecha de ocurrencia de un evento adverso GI grave se debe suspender de inmediato el tratamiento.
Extremar las precauciones en pacientes con uso concomitante de ácido acetilsalicílico en bajas dosis.

Riesgo Hepático con el empleo de AINEs: en pacientes con síntomas y/o signos sugerentes de disfunción hepática o que presenten un funcional hepático alterado se debe evaluar el desarrollo de una reacción hepática más grave mientras esté en tratamiento con Balmitan® Plus 85/500.
Pueden ocurrir elevaciones discretas de las enzimas hepáticas hasta en un 15% de los pacientes que toman productos que contienen AINE, estas alteraciones pueden ser el resultado de la hipersensibilidad más que de la toxicidad directa. Estas anomalías pueden progresar, permanecer esencialmente sin cambios o pueden ser transitorias con la terapia continua.
En ensayos clínicos con AINE se han informado elevaciones de las enzimas hepáticas de hasta 3 veces el límite superior normal en aproximadamente el 1% de los pacientes, además de reacciones hepáticas graves, tales como ictericia y hepatitis fulminante mortal, necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortales.
Un paciente con síntomas y/o signos que sugieran una disfunción hepática, o en el que se haya producido una prueba hepática anormal, debe ser evaluado para detectar el desarrollo de una reacción hepática más grave mientras esté en tratamiento con este medicamento.
Informar a los pacientes de los signos y síntomas de advertencia de hepatotoxicidad (por ejemplo, náuseas, fatiga, letargo, diarrea, prurito, ictericia, sensibilidad en el cuadrante superior derecho y síntomas "parecidos a los de la gripe"). El tratamiento debe suspenderse si se presentan signos y síntomas clínicos compatibles con una enfermedad hepática, si se producen manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea) o si persisten o empeoran las pruebas hepáticas anormales.

Riesgo de sangrado y anemia con el empleo de AINEs: se han reportado casos de anemia en pacientes que reciben AINE lo cual podría explicarse por retención hidrosalina, pérdida de sangre gastrointestinal oculta o grave, efecto directo sobre la eritropoyesis. Los AINE pueden incrementar el riesgo de hemorragias. Alteraciones de la coagulación o el uso concomitante de warfarina, otros anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRS) pueden potenciar este riesgo y por tanto se debe monitorear a estos pacientes a fin de detectar signos de sangrado.

Riesgo renal y el empleo de AINEs: la administración a largo plazo de AINEs puede determinar necrosis papilar renal y otras lesiones renales. Presentan mayor riesgo quienes ya poseen una función renal alterada, deshidratación, hipovolemia, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, depleción hidrosalina, o se encuentran en tratamiento con diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA o ARA-II), y los adultos mayores. La interrupción del tratamiento suele ir asociada a la recuperación del estado renal previo.
Discontinuar el tratamiento ante la ocurrencia de signos y síntomas clínicos compatibles con enfermedad renal o si ocurren manifestaciones sistémicas.
Este medicamento puede acelerar la progresión de la disfunción renal en pacientes con enfermedad renal preexistente y está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.
Previo al inicio del tratamiento se debe compensar el estado de aquellos pacientes deshidratados o hipovolémicos, además de controlar la función renal en pacientes con insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca, deshidratación o hipovolemia durante el tratamiento. Si se opta por el empleo de este medicamento en pacientes con enfermedad renal avanzada se debe vigilar la ocurrencia de signos o síntomas que refieran un empeoramiento de la función renal.
En pacientes tratados con AINEs se han notificado aumentos en la concentración sérica de potasio e hiperpotasemia, incluso en pacientes sin insuficiencia renal. En pacientes con función renal normal, estos efectos se han atribuido a un estado de hiporenina-microaldosteronismo.

Reacciones cutáneas graves con el uso de AINEs: los productos que contienen AINEs pueden causar reacciones adversas cutáneas graves, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica potencialmente mortales. Estos acontecimientos graves pueden ocurrir sin previo aviso, ante la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad se debe suspender el tratamiento. Este medicamento está contraindicado en pacientes con reacciones cutáneas graves previas a los AINEs.

Reacciones alérgicas y manifestaciones cutáneas: este medicamento puede causar reacciones alérgicas graves o reacciones cutáneas graves y el tratamiento se debe discontinuar ante la ocurrencia de dificultad respiratoria, edema de labios, lengua, faringe o corporal. Desmayo. Sarpullido, enrojecimiento de la piel con ampollas o descamación, ampollas o sangrado de los labios, párpados, boca, nariz o genitales.

POBLACIONES ESPECIALES

La seguridad y eficacia de este medicamento no está comprobada en menores de 18 años. La experiencia de uso de sumatriptán en pacientes mayores de 65 años es limitada por lo que no se recomienda su empleo en los mismos.

Embarazo: la administración de AINEs está contraindicada durante el tercer trimestre del embarazo debido a

los riesgos de oligohidramnios/ disfunción renal del feto y cierre prematuro del conducto arterioso fetal.
La administración de sumatriptán solamente debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.
El uso de AINEs posterior a las 20 semanas de gestación puede causar, en algunos casos, disfunción renal fetal, oligohidramnios y deterioro renal neonatal. Estos resultados adversos se observan, por término medio, después de días o semanas de tratamiento, aunque se ha notificado con poca frecuencia oligohidramnios tan pronto como 48 horas después del inicio de los AINE. El oligohidramnios es a menudo, pero no siempre, reversible con la interrupción del tratamiento. Si es necesario el tratamiento con AINEs entre las 20 y 30 semanas de gestación, emplear la menor dosis efectiva y durante el menor tiempo posible. Realizar un monitoreo ecográfico del líquido amniótico si el tratamiento se prolonga por más de 48 horas.
Las mujeres con migraña podrían presentar un mayor riesgo de preeclampsia e hipertensión gestacional durante el embarazo.
Evitar la administración de AINEs en mujeres con dificultades para concebir o que se encuentran en estudio por infertilidad.

Lactancia: se recomienda interrumpir la lactancia durante las 12 horas siguientes al tratamiento. La leche materna producida en ese periodo debe ser desechada.

Población pediátrica: la seguridad y eficacia de este medicamento no ha sido evaluada en menores de 18 años por lo cual se contraindica su empleo.

Insuficiencia renal: no se recomienda el uso de Balmitan® Plus 85/500 en pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr< 30 mL/min). Dado que el naproxeno y sus metabolitos y conjugados se excretan principalmente por vía renal, existe la posibilidad se acumulen en presencia de insuficiencia renal. La excreción de naproxeno está disminuida en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: debido a que Balmitan® Plus 85/500 es una combinación de dosis fija y no pueden modificarse sus dosis es que está contraindicada su administración en pacientes con insuficiencia hepática. Sumatriptán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y la dosis en pacientes con enfermedad hepática se limita a 50 mg.

Adulto Mayor: la experiencia de uso de sumatriptán en pacientes mayores de 65 años es limitada por lo que no se recomienda su empleo en estas poblaciones. Se debe tener en consideración que la función hepática y renal pueden encontrarse disminuidas.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad conocida a sumatriptán, naproxeno o algún componente de la formulación.
Antecedentes de asma, urticaria, pólipos nasales o reacciones alérgicas tras el consumo de ácido acetilsalicílico u otros AINEs. En estos pacientes se han notificado reacciones anafilácticas graves, a veces mortales, a los AINE.
Balmitan® Plus 85/500 no debe administrarse a pacientes con hipertensión arterial no controlada o con antecedentes, síntomas o signos de síndromes isquémicos cardíacos, cerebrovasculares o vasculares periféricos. Los síndromes cardíacos isquémicos incluyen, entre otros, angina de pecho de cualquier tipo (por ejemplo: angina de esfuerzo estable y formas vasoespásticas de angina, como la variante de Prinzmetal), todas las formas de infarto de miocardio e isquemia miocárdica silenciosa.
Pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes importantes o que hayan sido sometidos a una cirugía de revascularización coronaria (injerto de derivación de arteria coronaria (CABG) o "By pass coronario").
Pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White u otras arritmias asociadas con trastornos de la vía de conducción accesoria cardíaca.
Antecedentes de accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT) o antecedentes de migraña hemipléjica o basilar.
Los síndromes cerebrovasculares incluyen, pero no se limitan a, accidentes cerebrovasculares de cualquier tipo, así como ataques isquémicos transitorios. La enfermedad vascular periférica incluye, pero no se limita a, enfermedad intestinal isquémica.
Empleo en las 24 horas previas de medicamentos con ergotamina, dihidroergotamina o metisergida u otro triptano.
Administración concomitante de un inhibidor de la monoaminooxidasa (MAO-A) o uso reciente (dentro de las 2 semanas) de un inhibidor de la MAO-A
Previo al inicio del tratamiento se recomienda realizar una completa valoración cardiovascular a pacientes con factores de riesgo de enfermedad isquémica cardíaca, incluyendo fumadores intensos o con terapia sustitutiva con nicotina, así como a mujeres postmenopáusicas y hombres de mayores de 40 años con factores de riesgo.
No administrar Balmitan® Plus 85/500 a pacientes con insuficiencia hepática y/o renal con cleareance de creatinina menor a 30 mL/min.

REACCIONES ADVERSAS
Dado que la información en relación a la seguridad de la combinación es escasa es necesario considerar las reacciones adversas de cada fármaco en particular.

Sumatriptán:
Frecuentes (≥1/100 a <1/10): mareos, somnolencia, perturbaciones sensoriales incluyendo parestesia e hipoestesia. Aumentos transitorios de la presión arterial, rubor. Disnea. Mialgias, dolor, sensaciones de calor o frío, presión o tensión (usualmente transitorios; pueden ser intensos y afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo el pecho y la garganta); sensación de debilidad, fatiga (síntomas de intensidad leve a moderada y transitorios). Boca seca.
Frecuencia no conocida (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles): hipersensibilidad cutánea (como urticaria) hasta casos de anafilaxia. Convulsiones, (especialmente en pacientes con antecedentes de convulsiones); temblor, distonía, nistagmo, escotoma, parpadeo, diplopía, visión reducida. Incluye casos de pérdida de visión permanente. Bradicardia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, alteraciones en el electrocardiograma de naturaleza isquémica transitoria, vasoespasmo arterial coronario, angina, infarto de miocardio. Hipotensión arterial, fenómeno de Raynaud. Colitis isquémica, diarrea, disfagia. Rigidez de cuello, artralgia. Dolor de origen inflamatorio o traumático. Ansiedad. Hiperhidrosis.
Tras la administración de sumatriptán, pueden ocurrir síntomas transitorios, tales como dolor y opresión torácicos, que pueden ser intensos y extenderse a la garganta. Si se considera que tales síntomas indican una enfermedad isquémica cardíaca, no deben administrarse más dosis de sumatriptán y se realizarán los exámenes pertinentes. En las horas siguientes a la administración de sumatriptán, se han informado eventos cardíacos adversos graves (infarto agudo de miocardio, alteraciones del ritmo cardíaco potencialmente mortales y muerte). Considerando el grado de uso de agonistas de 5-HT1 en pacientes con migraña, la incidencia de estos eventos es extremadamente baja.
Se han informado episodios, en ocasiones mortales de hemorragia cerebral o subaracnoidea, accidente cerebrovascular y otros eventos cerebrovasculares en pacientes tratados con sumatriptán oral o subcutáneo, aunque la relación del fármaco con estos eventos es incierta. En varios casos, parece posible que los eventos cerebrovasculares fueran primarios, habiéndose administrado sumatriptán con la creencia incorrecta de que los síntomas experimentados eran una consecuencia de la migraña cuando no lo eran. Al igual que con otras terapias para la migraña aguda, antes de tratar las cefaleas en pacientes no diagnosticados previamente como migrañosos y en migrañosos que presentan síntomas atípicos, se deben excluir otras afecciones neurológicas potencialmente graves. También se debe tener en cuenta que los pacientes con migraña pueden tener un mayor riesgo de ciertos eventos cerebrovasculares (por ejemplo: accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio).
Se han notificado casos raros de reacciones adversas cardíacas graves, incluido el infarto agudo de miocardio, que se produjeron pocas horas después de la administración de sumatriptán, incluso en pacientes sin antecedentes conocidos de cardiopatía isquémica.
El hecho de que sumatriptán pueda causar vasoespasmo coronario, que algunos de estos eventos hayan ocurrido en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardíaca y con ausencia documentada de arteriopatía coronaria, y la proximidad de los eventos al uso de sumatriptán apoyan la conclusión de que algunos de estos casos fueron causados por el fármaco. Sin embargo, en pacientes con enfermedad arterial coronaria subyacente conocida, la relación es incierta.
Sumatriptán puede determinar, además, reacciones vasoespásticas distintas del vasoespasmo de las arterias coronarias. Se han notificado tanto isquemia vascular periférica como isquemia colónica con dolor abdominal y diarrea sanguinolenta. Se ha informado ceguera transitoria y permanente y pérdida parcial significativa de la visión con el uso de sumatriptán. Los trastornos visuales también pueden ser parte de un ataque de migraña.
Con el uso de triptanos se han documentado episodios de síndrome serotoninérgico potencialmente mortal especialmente durante el uso combinado con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN).
Si el tratamiento concomitante con un ISRS (por ej: fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram) o un IRSN (por ej: venlafaxina, duloxetina) está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento o el aumento de dosis. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir alteraciones tales como: náuseas, vómitos, diarrea, agitación psicomotriz, descoordinación motora, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia, hiperreflexia, alucinaciones, coma. Ante la sospecha de su ocurrencia suspender el tratamiento.
Se ha reportado además episodios de hipertensión arterial y crisis hipertensivas en pacientes con y sin antecedentes de hipertensión arterial, así como eventos cardíacos adversos graves, que incluyen infarto agudo de miocardio, alteraciones del ritmo cardíaco que ponen en peligro la vida y muerte a las pocas horas de la administración de sumatriptán. Considerando el grado de uso de agonistas de 5-HT1 en pacientes con migraña, la incidencia de estos eventos es extremadamente baja. El hecho de que sumatriptán pueda causar vasoespasmo coronario, que algunos de estos eventos hayan ocurrido en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardíaca y con ausencia documentada de arteriopatía coronaria, y la proximidad de los eventos al uso de sumatriptán apoyan la conclusión de que algunos de estos casos fueron causados por el fármaco. Sin embargo, en los casos en los que se ha conocido una enfermedad arterial coronaria subyacente, la relación es incierta.
Se ha informado, además, un aumento significativo de la presión arterial, incluida una crisis hipertensiva, en pacientes con y sin antecedentes de hipertensión que recibieron sumatriptán.
Los productos que contienen sumatriptán deben administrarse con precaución a pacientes con hipertensión controlada, ya que se han observado aumentos transitorios de la presión arterial y resistencia vascular periférica. Los productos que contienen AINE pueden provocar la aparición de una nueva hipertensión o un empeoramiento de la hipertensión preexistente, cualquiera de los cuales puede contribuir al aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden tener una respuesta alterada a estas terapias cuando toman AINE. No se ha estudiado el efecto potencial sobre la presión arterial asociado con el uso prolongado de este medicamento. La presión arterial debe controlarse de cerca durante el inicio del tratamiento con AINE y durante el transcurso de la terapia.
Se han producido reacciones anafilácticas o anafilactoides en pacientes que recibieron sumatriptán. Estas reacciones pueden ser potencialmente mortales y su ocurrencia es más frecuente en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos.
La migraña o el tratamiento con sumatriptán pueden producir somnolencia lo cual puede afectar la capacidad de conducción o de utilizar maquinaria o instrumental potencialmente riesgoso.
Algunos de los síntomas notificados como reacciones adversas pueden asociarse a síntomas de migraña.
En animales sumatriptán puede determinar la ocurrencia de opacidad corneal y alteraciones del epitelio corneal, su ocurrencia en humanos no puede ser descartada por lo que se recomienda la consulta precoz con oftalmólogo ante la cualquier alteración de la visión.

Naproxeno:
El perfil de seguridad es similar al resto de los AINEs, destacándose por su gravedad los efectos adversos gastrointestinales y cardiovasculares especialmente tras tratamientos prolongados o a dosis elevadas. A nivel gastrointestinal: dolor abdominal, dispepsia, gastritis, ulcera gastroduodenal, perforación y sangrado digestivo. Puede causar, además, aumento del riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, aumentos transitorios y leves de la presión arterial. Se han descrito casos de falla renal aguda, necrosis papilar, necrosis tubular aguda, nefritis intersticial e hiperpotasemia. Es frecuente evidenciar aumento de las enzimas hepáticas, en general leve y transitorio.
Al igual que el resto de los AINEs, naproxeno puede inhibir la agregación plaquetaria, en forma reversible y prolongar el tiempo de sangría. A nivel auditivo se ha observado tinnitus. Se han descrito casos de pérdida de la audición, algunos irreversibles.
Naproxeno puede producir reacciones de hipersensibilidad de variada severidad en pacientes con o sin antecedentes de hipersensibilidad a AINEs. Pueden aparecer crisis de broncoespasmo, reportados principalmente en pacientes con asma inducido por ácido acetilsalicílico. Se han descrito casos de neumonitis eosinofílica. Para los pacientes de alto riesgo, se deben considerar terapias alternativas que no involucren AINE.
La administración de AINES a largo plazo puede determinar un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (CV) graves, incluidos infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovasculares, potencialmente fatales. Los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgo tuvieron una mayor incidencia absoluta de episodios trombóticos CV graves, incluso desde las primeras semanas de tratamiento siendo más frecuentes a dosis elevadas.
No hay evidencia consistente de que el uso concomitante de ácido acetilsalicílico disminuya el riesgo de eventos trombóticos CV graves asociados con el uso de AINE, aunque si aumenta el riesgo de eventos gastrointestinales (GI) severos.
Los AINEs pueden determinar reacciones adversas cutáneas graves como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), potencialmente fatales. Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso. Ante la ocurrencia de signos y/o síntomas de reacciones cutáneas se debe interrumpir el tratamiento y procurar atención médica. Balmitan® Plus 85/500 está contraindicado en pacientes con reacciones cutáneas graves previas a los AINE.
En pacientes que recibían AINEs se han reportado casos, fatales y potencialmente mortales, de síndrome de DRESS (eosinofilia y síntomas sistémicos). El síndrome de DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía y/o edema facial. Otras manifestaciones clínicas pueden incluir hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis. A veces, los síntomas de DRESS pueden parecerse a los de una infección viral aguda. Este trastorno tiene una presentación variable y puede afectar múltiples órganos y sistemas. Manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden ocurrir antes de que el exantema sea evidente. Ante la sospecha de su ocurrencia suspender inmediatamente el tratamiento y procurar asistencia médica.
En paciente con síntomas y/o signos sugerentes de disfunción hepática o que presenten un funcional hepático alterado se debe evaluar el desarrollo de una reacción hepática más grave mientras esté en tratamiento con Balmitan® Plus 85/500.
Pueden ocurrir elevaciones discretas de las enzimas hepáticas hasta en un 15% de los pacientes que toman productos que contienen AINE. Estas anomalías pueden progresar, permanecer esencialmente sin cambios o pueden ser transitorias con la terapia continua.
En ensayos clínicos con AINE se han informado elevaciones de las enzimas hepáticas de hasta 3 veces el límite superior normal en aproximadamente el 1% de los pacientes, además de reacciones hepáticas graves, tales como ictericia y hepatitis fulminante mortal, necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortales.

INTERACCIONES
La administración concomitante de preparados con hierba de San Juan (Hypericum perforatum) incrementa la incidencia de efectos adversos.
Sumatriptán puede disminuir el efecto de fármacos antihipertensivos.
Se aconseja esperar al menos 24 horas después de usar los preparados con ergotamina u otro triptano (agonista del receptor 5- HT1), antes de administrar sumatriptán.
Tras el empleo de sumatriptán esperar al menos seis horas previo a la administración de medicamentos con ergotamina y al menos 24 horas para la administración de otro triptano o agonista del receptor 5- HT1.
Tras la comercialización, se han reportado casos de síndrome serotoninérgico potencialmente mortal durante el uso combinado de inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) o con inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS) y triptanos.
El probenecid aumenta los niveles plasmáticos del naproxeno y prolonga significativamente su vida media plasmática.
Los fármacos inhibidores de la monoaminooxidasa A (IMAOs-A) incrementan los niveles plasmáticos de sumatriptán por lo que se contraindica su coadministración. Esta interacción no ha sido demostrada con inhibidores de la MAO-B (selegilina). No administrar a pacientes en tratamiento con fármacos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs) y esperar dos semanas después de finalizado el mismo.
No se ha estudiado el efecto del consumo de alcohol sobre la farmacocinética de sumatriptán/naproxeno. El alcohol consumido 30 minutos antes de la ingestión de sumatriptán no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de sumatriptán.
Naproxeno (así como todos los antiinflamatorios no esteroideos -AINEs-) puede disminuir la excreción renal de litio. Cuando este medicamento se administre en pacientes en tratamiento con litio se debe tener especial precaución a fin de evitar la toxicidad por litio.
Naproxeno y otros AINEs pueden disminuir el efecto de diuréticos, fármacos antihipertensivos y betabloqueantes.
La coadministración de naproxeno con digoxina puede aumentar la concentración sérica y prolongar la vida media de digoxina.
El uso concomitante de naproxeno y anticoagulantes tiene un mayor riesgo de hemorragia grave. El uso concomitante de fármacos que interfieren con la recaptación de serotonina y un AINE puede potenciar el riesgo de hemorragia determinado por el AINE.
Al igual que otros AINE, naproxeno puede reducir la secreción tubular de metotrexato y potencialmente aumentar su toxicidad. Se ha reportado que la administración concomitante de algunos AINE junto con metotrexato a dosis altas eleva y prolonga los niveles séricos de metotrexato, lo que puede determinar la muerte por toxicidad hematológica y gastrointestinal grave. Asimismo los AINEs pueden determinar que la concentración mínima media de litio aumente hasta un 15% y el aclaramiento renal disminuya en aproximadamente un 20%.
No se recomienda la administración concomitante de este medicamento con otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos debido al potencial de aumento de los efectos adversos, con poco o ningún aumento en la eficacia analgésica.
El uso concomitante de AINEs y pemetrexed puede aumentar el riesgo de mielosupresión asociada a pemetrexed, toxicidad renal y gastrointestinal.
El uso concomitante de AINEs y ciclosporina puede potenciar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

Interacción con pruebas de laboratorio
No se ha investigado la capacidad de este medicamento para interferir con exámenes de laboratorio clínico comúnmente realizados.
Se desconoce que sumatriptán interfiera con las pruebas de laboratorio clínico comúnmente empleadas.
El naproxeno puede disminuir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de coagulación. Se sugiere suspender temporalmente la terapia con naproxeno 72 horas antes de realizar pruebas de función suprarrenal, en especial si se va a realizar el test de Porter-Silber.

SOBREDOSIFICACIÓN
Para sumatriptán: dosis hasta 400 mg por vía oral no se asociaron con otros efectos secundarios distintos de los mencionados. No se han establecido las dosis mínimas tóxicas.
Para narpoxeno: los síntomas de intoxicación descriptos son dolor abdominal, alteración de la función hepática, hipoprotrombinemia, depresión, desorientación, disfunción renal, sedación, distonía, apnea, acidosis metabólica, convulsiones, hemorragia digestiva los cuales pueden presentarse tras 24 a 48 horas de inicio del tratamiento. Episodios de hipertensión arterial, falla renal aguda, depresión respiratoria y coma han sido reportados de manera infrecuente.
No hay antídoto específico, La diuresis forzada, la alcalinización de la orina, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal no son efectivas para la remoción de naproxeno del sistema dada su alta unión a proteínas plasmáticas.
En caso de sobredosificación, se deberá notificar al C.I.A.T. y realizar un seguimiento del paciente durante al menos diez horas y se aplicarán medidas de soporte estándar.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
Balmitan® Plus 85/500 combina sumatriptán (85 mg) y naproxeno sódico (500 mg) ambas dosis se encuentran dentro de los rangos de dosis aprobados para ambos componentes (25 a 100 mg de sumatriptán y 220 a 825 mg de naproxeno sódico).
Balmitan® Plus 85/500 contiene 85 mg de sumatriptán, una dosis superior a la dosis mínima eficaz (50 mg), por tanto, su elección debe realizarse de forma individualizada, sopesando los posibles beneficios de una dosis mayor con el potencial incremento del riesgo de ocurrencia de efectos adversos.
Si bien Balmitan® Plus 85/500 ha demostrado ser eficaz en cualquier fase del ataque, se recomienda ante el inicio de un ataque de cefalea migrañosa.
Los comprimidos podrán administrarse con o sin alimentos y deberán ingerirse con un vaso completo de agua y sin masticar.
Dosis recomendada a administrar lo antes posible tras el inicio de la migraña:
Adultos: 1 comprimido; dosis máxima: 2 comprimidos en un período de 24 horas.
No se deben tomar más de 2 comprimidos en 24 horas. Ante la necesidad de una segunda dosis, ésta debe administrarse con una diferencia de al menos 2 horas de la primera.
Utilizar la dosis efectiva más baja durante el periodo más corto posible acorde la respuesta y objetivos de tratamiento planteados.
No se ha establecido la seguridad de tratar un promedio de más de 5 migrañas en un período de 30 días.
Balmitan® Plus 85/500 no debe ser administrado como preventivo de ataques de migraña.

No exceder de las dosis prescriptas.

PRESENTACIONES
Comprimidos: envase con 2 y 6 comprimidos recubiertos.

Gramón Bagó de Uruguay S.A.
Av. J. Suárez 3359 - Montevideo

www.gramonbago.com.uy
E-mail: info@gramonbago.com.uy
Servicio de atención al consumidor:
0800 1856

BP19557-1021