

# WETOL® PILOCARPINA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

## FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Clorhidrato de pilocarpina.....	5 mg
Fosfato bicálcico dihidrato, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y Opadry YS1-7003.....	c.s.

## ACCION TERAPEUTICA

Agonista colinérgico para uso oral, de acción predominantemente muscarínica.

## INDICACIONES

WETOL® se encuentra indicado en el tratamiento de los síntomas de la xerostomía secundaria a hipofunción salivar causada por la radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello.

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

La pilocarpina es un agente parasimpaticomimético colinérgico de acción predominantemente muscarínica con un amplio espectro de efectos farmacológicos. Puede aumentar la secreción de las glándulas exocrinas y estimular las glándulas sudoríparas, salivales, lacrimales, gástricas, pancreáticas e intestinales y las células mucosas del tracto respiratorio. La aplicación tópica en el ojo induce miosis, espasmo de acomodación y puede causar una elevación transitoria en la presión intraocular seguida de una caída más persistente. La estimulación dosis-dependiente del músculo liso del tracto intestinal puede inducir incremento del tono y de la motilidad, espasmos y tenesmo. Se puede incrementar también el tono del músculo liso bronquial y el tono y motilidad del tracto urinario, vesícula biliar y músculo liso del conducto biliar. La pilocarpina puede tener efectos paradójicos sobre el sistema cardiovascular y, si bien el efecto de un agonista muscarínico es la vasodilatación, su administración puede producir hipertensión luego de un breve episodio de hipotensión. Se ha comunicado bradicardia y taquicardia con el uso de pilocarpina. En un estudio realizado en 12 voluntarios sanos de sexo masculino, hubo un aumento del flujo salival no estimulado, en relación directa con la dosis, luego de la administración oral de 5 y 10 mg de pilocarpina. Este efecto comenzó a los 20 minutos, tuvo un pico a la hora y una duración de 3 a 5 horas. (Ver **Farmacocinética**). En un estudio randomizado, doble ciego, de 12 semanas de duración, controlado con placebo, realizado en 207 pacientes (placebo, N= 65; 5 mg, N= 73; 10 mg, N= 69), se observaron incrementos a partir de la línea basal (medias 0,072 y 0,112 ml/minuto, rangos -0,690 a 0,728 y -0,380 a 1,689) de flujo de saliva completa para la dosis de 5 mg (63 %) y de 10 mg (90 %), respectivamente, una hora después de la primera dosis. Se observaron incrementos en el flujo parotídeo no estimulado, luego de la primera dosis (medias 0,025 y 0,046 ml/minuto, rangos 0 a 0,414 y -0,070 a 1,002 ml/minuto para las dosis de 5 y 10 mg, respectivamente). No se observó una correlación entre el aumento del flujo salival y el grado de alivio sintomático.

## Farmacocinética

En un estudio farmacocinético con dosis múltiples en voluntarios de sexo masculino, luego de 2 días de administración oral de 5 o 10 mg de clorhidrato de pilocarpina a las 8 a.m., al mediodía y a las 6 p.m., el período medio de eliminación fue 0,76 horas para la dosis de 5 mg y 1,35 horas para la dosis de 10 mg. Los valores del T<sub>máx</sub> fueron 1,25 horas y 0,85 horas. Los valores de la C<sub>máx</sub> fueron 15 ng/ml y 41 ng/ml. Los valores trapezoidales del área bajo la curva (ABC) fueron 33 horas (ng/ml) y 108 horas (ng/ml), respectivamente, para las dosis de 5 y 10 mg, siguiendo la última dosis de la hora 6. La farmacocinética en voluntarios de edad avanzada de sexo masculino (n= 11) fue comparable con la de hombres jóvenes. En 5 voluntarias sanas de edad avanzada, la C<sub>máx</sub> y el ABC fueron aproximadamente el doble de las correspondientes a los hombres de edad avanzada y a las de los voluntarios jóvenes de sexo masculino. Cuando se administró junto con una comida rica en grasas en 12 voluntarios sanos de sexo masculino, hubo un descenso en el porcentaje de absorción. Los T<sub>máx</sub> medios fueron 1,47 y 0,87 horas y las C<sub>máx</sub> medias fueron 51,8 y 59,2 ng/ml para los que ingirieron alimentos y los que ayunaron, respectivamente. Existe poca información disponible sobre el metabolismo y eliminación de la pilocarpina en humanos. Se cree que la inactivación de la pilocarpina ocurre en sinapsis neuronales y probablemente en plasma. La pilocarpina y sus productos de degradación mínimamente activos o inactivos, incluyendo el ácido pilocárpico,

son eliminados en la orina. La pilocarpina no se une a proteínas plasmáticas de rata o de humanos en un rango de concentración de 5 a 25.000 ng/ml. No se evaluaron sus efectos en la unión de proteínas plasmáticas de otras drogas.

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La dosis inicial recomendada de WETOL® es de 1 comprimido recubierto de 5 mg administrado 3 veces al día. La dosificación debe ajustarse de acuerdo a la respuesta terapéutica. La dosis usual es de 3 - 6 comprimidos recubiertos o 15 - 30 mg por día (no superar los 10 mg por dosis). Aunque puede lograrse una mejoría en poco tiempo, pueden ser necesarias por lo menos 12 semanas de terapia ininterrumpida con WETOL® para evaluar si puede alcanzarse una respuesta benéfica. La incidencia de las reacciones adversas más comunes aumenta con la dosis. Para mantenimiento, se utilizará la dosis efectiva más baja que pueda ser tolerada.

## CONTRAINDICACIONES

WETOL® está contraindicado en pacientes con asma no controlada, hipersensibilidad conocida a la pilocarpina, cuando la miosis es indeseable (por ej.: en iritis aguda) y en glaucoma de ángulo estrecho.

## ADVERTENCIAS

### Enfermedad cardiovascular

Los pacientes con enfermedad cardiovascular significativa pueden ser incapaces de compensar los cambios hemodinámicos transitorios o del ritmo inducidos por la pilocarpina. Se ha comunicado edema pulmonar secundario a altas dosis oculares de pilocarpina administradas en el glaucoma de ángulo estrecho. La pilocarpina debe administrarse con precaución y bajo supervisión médica en pacientes con enfermedad cardiovascular significativa.

### Oculares

Se comunicó que las formulaciones oculares de la pilocarpina causan visión borrosa, la que puede resultar en una disminución de la agudeza visual, especialmente por la noche y en pacientes con alteraciones centrales del cristalino pudiendo causar deterioro en la percepción de la profundidad. Se debe tener cuidado al conducir por la noche o al realizar actividades riesgosas con luz reducida.

### Enfermedad pulmonar

Se ha comunicado que la pilocarpina incrementa la resistencia al flujo aéreo, el tono del músculo liso bronquial y las secreciones bronquiales. El clorhidrato de pilocarpina debe administrarse con precaución y bajo supervisión médica en pacientes con asma, bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica que requieran farmacoterapia.

## PRECAUCIONES

### Generales

La toxicidad de la pilocarpina está caracterizada por una exageración de sus efectos parasimpaticomiméticos. Estos pueden incluir: dolor de cabeza, alteraciones de la visión, lagrimeo, sudoración, malestar respiratorio, alteraciones de la motilidad gastrointestinal, náuseas, vómitos, diarrea, bloqueo aurículo-ventricular, taquicardia, bradicardia, hipotensión, hipertensión, shock, confusión mental, arritmia cardíaca y temblores.

Los efectos farmacológicos cardiovasculares relacionados con la dosis de pilocarpina incluyen: hipotensión, hipertensión, bradicardia y taquicardia.

La pilocarpina debe administrarse con precaución en pacientes con colelitiasis o enfermedad del tracto biliar conocidas o sospechadas. Las contracciones de la vesícula biliar o del músculo liso biliar pueden traer complicaciones que incluyen colecistitis, colangitis y obstrucción biliar. La pilocarpina puede aumentar el tono del músculo liso ureteral y podría teóricamente precipitar un cólico renal (o reflujo ureteral), particularmente en pacientes con nefrolitiasis. Los agonistas colinérgicos pueden tener efectos relacionados con la dosis en el sistema nervioso central. Esto deberá considerarse cuando se trata a pacientes con disturbios cognoscitivos o psiquiátricos subyacentes.

### Interacciones medicamentosas

La pilocarpina debe ser administrada con precaución en pacientes tratados con antagonistas beta adrenérgicos debido a la posibilidad de que se produzcan trastornos de la conducción. Las drogas con efectos parasimpaticomiméticos administradas

junto con pilocarpina pueden dar como resultado efectos farmacológicos aditivos. La pilocarpina podría antagonizar los efectos anticolinérgicos de drogas utilizadas concomitantemente. Estos efectos deben considerarse cuando las propiedades anticolinérgicas pueden contribuir al efecto terapéutico de la medicación concomitante.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad**

No existen estudios concluyentes sobre el potencial carcinogénico a largo plazo de la pilocarpina en animales. No se obtuvo ninguna evidencia de que la pilocarpina posea toxicidad genética en una serie de estudios que incluyeron: 1) ensayos bacterianos (*Salmonella* y *E. coli*) para mutaciones genéticas reversas; 2) ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células de ovario de hamster Chino; 3) un ensayo de aberración cromosómica *in vivo* (test de micronúcleo) en ratones y 4) ensayo de daño en ADN primario (síntesis de ADN no programada) en cultivos primarios de hepatocito de rata. La administración oral de pilocarpina a ratas macho y hembra con una dosificación de 18 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la dosis máxima recomendada para un humano de 50 kilogramos cuando se compara sobre la base de estimados del área de superficie corporal [mg/m<sup>2</sup>]), dio como resultado una función reproductiva alterada, disminución de la motilidad del espermatozoide y evidencia morfológica de espermatozoide anormal. No resulta claro si la reducción en la fertilidad fue debida a los efectos en animales macho, animales hembra o en ambos. Los datos obtenidos en este estudio sugieren que la pilocarpina puede alterar la fertilidad en humanos de sexo masculino y femenino.

#### **Embarazo: efectos teratogénicos**

**Categoría C:** la pilocarpina fue asociada con una reducción en el peso corporal medio del feto y un aumento en la incidencia de variaciones esqueléticas, cuando fue administrada a ratas embarazadas con una dosificación de 90 mg/kg/día (aproximadamente 26 veces la dosis máxima recomendada para un humano de 50 kilogramos cuando se comparó sobre la base de los estimados del área de superficie corporal [mg/m<sup>2</sup>]). Estos efectos podrían ser secundarios a la toxicidad materna. En otro estudio, la administración oral de pilocarpina a ratas hembra durante la gestación y lactancia con una dosificación de 36 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis máxima recomendada para un humano de 50 kilogramos, cuando se la comparó sobre la base de estimados del área de superficie corporal [mg/m<sup>2</sup>]), dio como resultado un aumento en la incidencia de nacimientos de fetos muertos; se observó disminución en la supervivencia neonatal y una reducción en el peso corporal medio de las crías con dosificaciones de 18 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la dosis máxima recomendada para un humano de 50 kilogramos, cuando se la comparó sobre la base de estimados del área de superficie corporal [mg/m<sup>2</sup>]). No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. WETOL® deberá utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

#### **Lactancia**

Se desconoce si esta droga se elimina en la leche humana y debido a las reacciones adversas potenciales de WETOL® en niños lactantes se tomará la decisión en cuanto a suspender el amamantamiento o la droga, tomando en consideración la importancia de la droga para la madre.

#### **Uso pediátrico**

No se establecieron la seguridad y la efectividad en niños.

#### **Uso en ancianos**

En ensayos clínicos controlados con placebo la edad media de los pacientes fue de aproximadamente 58 años (rango 19 a 80 años). De estos pacientes, 97/369 (61/217 que recibían pilocarpina) tenían más de 65 años. En los estudios con voluntarios sanos, 15/150 tenían más de 65 años. En ambos grupos de estudio las reacciones adversas informadas fueron similares en aquéllos de más de 65 años, en aquéllos de 65 años y en los más jóvenes. De los 15 voluntarios de más edad (5 mujeres y 10 hombres), las 5 mujeres tuvieron C<sub>max</sub> y ABC mayores que los hombres (Ver Farmacocinética).

#### **Insuficiencia renal o hepática**

No se conoce la farmacocinética de la pilocarpina administrada oralmente en pacientes con enfermedad renal o hepática.

#### **Información para pacientes**

Los pacientes deberán ser informados que la pilocarpina puede causar disturbios visuales, especialmente a la noche, ya que podrían alterar su capacidad para conducir en forma segura. Si el

paciente transpira excesivamente mientras es tratado con pilocarpina y no puede beber suficiente líquido debe consultar a un médico, ya que podría desarrollar deshidratación.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

En estudios controlados, 217 pacientes recibieron pilocarpina, de los cuales 68 % fueron hombres y 32 % fueron mujeres. La edad promedio fue de aproximadamente 58 años. La mayoría de los pacientes tenían entre 50 y 64 años (51 %), el 33 % tenía 65 años o más y el 16 % era menor de 50 años. Los efectos adversos más comunes asociados con la administración de pilocarpina fueron consecuencia de los efectos farmacológicos esperados de la misma: sudoración, náuseas, rinitis, escalofríos, rubor, mareos y astenia.

Adicionalmente, en los ensayos clínicos controlados se informaron los siguientes efectos adversos (incidencia  $\geq$  1%) con dosis de 5 y 10 mg: cefaleas, dispepsia, lagrimeo, diarrea, edema, dolor abdominal, ambliopía, vómitos, faringitis, hipertensión, conjuntivitis, taquicardia, epistaxis, temblor, disfagia, alteración de la voz, erupción, disgeusia, sinusitis, visión anormal, mialgias y prurito.

Los siguientes efectos fueron comunicados con poca frecuencia (< 1%) en pacientes en tratamiento, no conociéndose la relación causal.

**Cuerpo en general:** olor corporal e hipotermia.

**Aparato cardiovascular:** bradicardia, alteraciones del ECG, palpitaciones y síncope.

**Aparato digestivo:** anorexia, aumento del apetito, esofagitis y alteraciones gastrointestinales.

**Sistema hematopoyético:** leucopenia y linfadenopatía.

**Sistema nervioso:** ansiedad, confusión, depresión, alteraciones del sueño, hiperquinesia, hiperestesia, nerviosismo, parestias, alteraciones del habla y contracciones espasmódicas.

**Sistema respiratorio:** hipersecreción bronquial, estridor y bostezo.

**Piel:** seborrea.

**Organos de los sentidos:** sordera, dolor ocular y glaucoma.

**Aparato urogenital:** disuria y metrorragia.

En tratamientos de largo plazo hubo 2 pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente de los cuales uno experimentó infarto de miocardio y el otro un episodio de síncope. La asociación con la pilocarpina es incierta.

Se informaron raramente las siguientes experiencias adversas con pilocarpina ocular: glaucoma maligno, mancha macular, shock, alteración del oído medio, bloqueo A/V, depresión, delirio, contracción del párpado, alucinación visual, confusión, agitación, dermatitis, congestión ciliar y quistes del iris.

#### **SOBREDOSIFICACION**

La sobredosificación debe tratarse con titulación de atropina (0,5 mg a 1,0 mg administrada por vía subcutánea o intravenosa) y tomando medidas para mantener la respiración y circulación. También puede utilizarse noradrenalina (0,3 mg a 1,0 mg, por vía subcutánea o intravenosa) cuando se presenta una depresión cardiovascular severa o broncoconstricción. Se ignora si la pilocarpina es dializable. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "**Dr. Ricardo Gutiérrez**"

Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños "**Dr. Pedro de Elizalde**"

Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "**Prof. A. Posadas**"

Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "**Sor María Ludovica**"

Tel.: (0221) 451-5555.

#### **PRESENTACION**

Envases con 30 comprimidos recubiertos.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, en lugar seco, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).**

**Fecha de la última revisión: 07.98.**