

Sumatriptán: Revisión de sus características farmacodinámicas y farmacocinéticas y de su eficacia en el tratamiento de la migraña

Dra. B. Sádaba, Dra. M. Catalán, Dr. J. Honorato

*Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria.
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.*

RESUMEN Sumatriptán es un potente agonista serotoninérgico selectivo de los receptores 5HT_{1D} vasculares.

Sumatriptán está indicado en el tratamiento agudo de migraña y no se recomienda su utilización como agente profiláctico.

Aunque su mecanismo de acción no se conoce detalladamente se sabe que por una parte produce vasoconstricción selectiva a nivel de la circulación carotídea y por otra parte bloquea la liberación de sustancias vasodilatadoras de origen neurógeno, disminuyendo la extravasación plasmática y la consiguiente inflamación neurógena perivascular. Sumatriptán prácticamente no atraviesa la barrera hematoencefálica y no ejerce efectos analgésicos directos.

Sumatriptán es eficaz en el tratamiento de la cefalea tanto por vía oral (100-200 mg producen un 73% de alivio a las 2 horas de tratamiento), como por vía subcutánea (6 mg producen un 77% de remisiones una hora después de su administración). También alivia los síntomas acompañantes de la mi-

graña tales como náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia. Asimismo es un tratamiento eficaz de la cefalea tipo cluster.

Debido a que la vida media del fármaco es corta, 2 horas, en diferentes estudios se ha observado una recurrencia de la migraña de hasta 40% tras 24-48 horas del inicio del cuadro. Estos pacientes responden bien a una dosis adicional para la recurrencia.

La tolerancia de Sumatriptán es buena, observándose efectos secundarios leves y transitorios diferentes según la vía de administración. Los efectos adversos comunicados con más frecuencia tras la administración oral fueron: náuseas, vómitos y alteraciones del gusto (debido al desagradable sabor del comprimido dispersable utilizado en las primeras fases de la investigación clínica), y tras la administración por vía subcutánea: calor, sofocos, sensación de opresión torácica y en la nuca, sequedad de garganta y parestesias.

Introducción

Sumatriptán: (3-2(dimetilamino)-etil)-N metil-1 H-indol-5-metano sulfonamida) es un agonista serotoninérgico (1) que actúa de forma selectiva sobre receptores 5HT₁ predominantes en los vasos sanguíneos intracraneales.

Estructuralmente es semejante a la serotonina, pero tiene mayor actividad antimigrañosa que este neurotransmisor endógeno debido precisamente a su selectividad 5HT₁.

Farmacodinámica

La migraña es una cefalea hemicraneal pulsátil, de intensidad moderada o grave y con una gran incidencia ya que afecta al 12% de la población. Un 10% de los pacientes padece ataques de migraña graves y frecuentes y un 30% presenta más de un episodio al mes (2).

La duración de la crisis oscila entre 4 y 72 horas. La cefalea suele acompañarse de otra sintomatología como náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia. Así mismo puede ir precedida por el aura (fenómenos focales transitorios visuales, sensitivos o del habla).

Se han postulado diversas teorías sobre la patogenia de la migraña; actualmente las dos hipótesis más aceptadas (la vascular y la neuronal) tienden a unificarse en el modelo trigémino vascular.

Los factores desencadenantes provocarían dilatación de los vasos sanguíneos intracraneales dando lugar a la estimulación del trigémino. Esto provocaría la liberación de sustancia P y CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), factores que incrementan la permeabilidad vascular de los vasos meníngeos, provocando inflamación perivascular (3) que daría lugar a impulsos nociceptivos.

A nivel vascular se localizan los receptores 5HT_{1D} (4) sobre los que actúa Sumatriptán provocando vasoconstricción en el lecho carotídeo (5,6). Asimismo Sumatriptán bloquea la estimulación del ganglio del trigémino al actuar sobre receptores 5HT_{1B/1D} inhibiendo la inflamación meníngea de origen neurógeno que se produce (7).

Se ha observado también un débil efecto vasoconstrictor de Sumatriptán mediado por receptores 5HT₁ en arterias coronarias (8, 9).

Sumatriptán no tiene actividad analgésica "per se" (10) y, a menos que la barrera hematoencefálica esté alterada en la migraña, apenas la atraviesa.

Parece que el lugar de acción preferente de este fármaco es la pared vascular (efecto vasoconstrictor potente). Aunque es posible que también sean las terminaciones nerviosas trigeminales de la duramadre que median la liberación de sustancias algógenas. La tendencia actual es pensar que ambos mecanismos son igualmente importantes.

Farmacocinética

La biodisponibilidad media de Sumatriptán es del 96% cuando se administra por vía subcutánea sin embargo, tras la administración oral la biodisponibilidad es solamente del 14% debido a que este fármaco sufre un importante metabolismo en su primer paso a través del hígado.

La concentración máxima de Sumatriptán se alcanza 10 minutos después de la administración por vía subcutánea y 1.5 horas tras la administración de 100 mg por vía oral. Un 20% de los pacientes presenta múltiples picos plasmáticos tras la administración oral variando la T_{max} entre 0.5-4.5 horas.

El Sumatriptán se une poco a proteínas plasmáticas, un 14-21%, presentando un alto volumen de distribución tisular (170 L). Apenas atraviesa la barrera hematoencefálica, alcanzándose en LCR de perro únicamente un 10-20% de la concentración plasmática (11).

El aclaramiento de Sumatriptán es predominantemente hepático (80%), careciendo los metabolitos de actividad agonista sobre los receptores de 5HT₁ ni sobre los 5HT₂.

Aproximadamente un 3% del compuesto original se elimina a través de riñón tras la administración oral de 200 mg, aumentando a un 21% en el caso de utilizar 12 mg por vía subcutánea. La eliminación renal se produce por secreción tubular con un aclaramiento de aproximadamente 16 l/h.

La vida media de Sumatriptán tras dosis única es de 2 horas, si la administración por vía oral es múltiple (3 veces al día durante 7 días) se produce acumulación del fármaco en plasma con un aumento de la vida media a 7 horas. Esto no se acompaña de manifestaciones clínicas, ni aumento en los efectos adversos.

Las alteraciones de la función renal parecen no influir significativamente en la farmacocinética del Sumatriptán; en cambio en caso de insuficiencia hepática es necesario administrarlo con precaución, aun cuando no hay suficientes datos disponibles a este respecto.

No se observan diferencias farmacocinéticas dependientes del sexo o de la edad; la absorción por vía oral no se modifica en relación con la ingesta de alimentos ni se han observado interacciones con la medicación que habitualmente se utiliza en la profilaxis de la migraña, ni con el alcohol.

Eficacia terapéutica

Se ha evaluado la eficacia de Sumatriptán en diversos ensayos clínicos y utilizando diferentes vías de administración.

La vía endovenosa ha demostrado ser eficaz en un 81-90% de los pacientes, tanto en suprimir la cefalea como en aliviar las náuseas, vómitos y fotofobia. Pero esta administración tiene una relativamente alta incidencia de reacciones adversas que aparecen en relación con el rápido aumento de las concentraciones plasmáticas del fármaco (12) (1). La administración intravenosa de Sumatriptán está contraindicada.

La administración oral de 100 mg de Sumatriptán es más eficaz que el placebo (13) (14) y que algunas combinaciones como ergotamina (2 mg) mas cafeína (200 mg) (15) o aspirina (900 mg) mas metoclopramida (100 mg) (16) en aliviar la cefalea y los síntomas asociados; asimismo menos pacientes necesitan una segunda dosis para controlar la crisis de migraña con Sumatriptán que con el resto de los tratamientos.

Diversos estudios han demostrado una rápida y eficaz resolución de la migraña tras la administración de 6 mg de Sumatriptán por vía subcutánea, siendo su efecto superior al de placebo e independiente del tipo de migraña (con o sin aura) y de la duración de la cefalea antes de recibir el tratamiento (3).

Una segunda dosis en pacientes en los que desapareció el dolor a la hora de la administración de la primera, solo produjo un mínimo beneficio terapéutico adicional (17) (18).

Una alternativa futura al tratamiento por vía oral es la utilización de la vía intranasal que resulta muy interesante debido al aumento de la biodisponibilidad que conlleva y por ser eficaz en el caso de que el paciente presente náuseas y vómitos.

A las dosis estudiadas (20 mg en cada orificio con un intervalo de 15 minutos) es mas eficaz que placebo y similar a Sumatriptán subcutáneo (19). Pero es necesario realizar más estudios para determinar la dosis óptima.

Sumatriptán subcutáneo ha mostrado ser eficaz en el control de la cefalea en acúmulos. A los 15 minutos, la intensidad de la cefalea había disminuido en el 74% de los ataques tratados (20).

De los pacientes tratados con Sumatriptán tanto por vía oral como subcutánea, se observó que un 40% sufrían una recaída entre 24 y 48 horas tras la resolución inicial de los síntomas. Parece que este hecho está en relación con la corta vida media de este fármaco y duración de la cefalea (4-72 horas), lo que conduce a un pequeño porcentaje de pacientes a utilizar una segunda dosis de Sumatriptán.

Se ha estudiado la eficacia de dosis múltiples en pacientes con historia de migrañas prolongadas y la utili-

zación de este régimen de dosificación no disminuye la eficacia del Sumatriptán.

Tolerancia

Sumatriptán ha sido bien tolerado en los diferentes ensayos clínicos que se han realizado. Los efectos adversos observados fueron leves y transitorios, variando según la vía de administración utilizada.

Cuando la administración se realiza por vía oral se han descrito náuseas, vómitos y alteraciones del gusto. Esto último se ha evitado modificando la formulación galénica del preparado; las náuseas y los vómitos así como somnolencia, malestar, fatiga, mareos o vértigos pueden estar producido por el fármaco o también por la propia migraña (21).

Otras reacciones adversas descritas son sensación de pesadez, rigidez, dolor en nuca, opresión torácica o sequedad de garganta. El mecanismo es desconocido.

En la administración subcutánea las reacciones adversas mas frecuentes son locales en el lugar de inyección: escozor, dolor y eritema. Se ha observado asimismo sensaciones de hormigueo en nuca y boca, calor y rubor en la cara, que suelen desaparecer en los primeros 10 minutos. Es importante la sensación de opresión precordial que puede aparecer en un porcentaje escaso de pacientes pero que en todo caso puede ser significativa.

También se han descrito pequeñas alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas sin significación clínica.

Interacciones

Se ha estudiado la interacción de Sumatriptán con otros fármacos usados en profilaxis y tratamiento de la migraña.

No se han observado interacción con pizotifeno, flunaricina, propranolol o dihidroergotamina.

En administración concomitante con ergotamina puede aumentar la reacción vasoespástica que produce este fármaco.

No se debe administrar el Sumatriptán a pacientes que toman IMAO, inhibidores de la recaptación de 5HT o litio (2).

Dosis y vías de administración

La dosis más utilizada por vía subcutánea es de 6 mg y se debe administrar al inicio del episodio de migraña aunque se ha visto que Sumatriptán es igualmente eficaz cuando se administra tras 4 horas de evolución de la cefalea. Puede administrarse otra dosis de 6 mg si la clínica recurre cuando ha transcurrido una hora tras la primera administración.

La dosis máxima recomendada en 24 horas por vía subcutánea es de 12 mg. (2 dosis de 6 mg separadas al menos por una hora).

La dosis a administrar por vía oral es de 100 mg al principio de los síntomas; es posible administrar dos dosis adicionales al menos dos horas después de la primera administración si la clínica no remite o si el episodio recurre.

La dosis máxima por vía oral en 24 horas es de 300 mg (22).

Posición de Sumatriptán en el tratamiento de la migraña

La migraña ha sido tratada hasta ahora con alcaloides de la ergotamina, analgésicos como paracetamol y aspirina y con antieméticos.

La ergotamina y dihidroergotamina son las más utilizadas; no solo producen vasoconstricción a nivel del lecho carotideo sino también a nivel sistémico, al interactuar con otros receptores. Sumatriptán es altamente selectivo de receptores 5HT₁ de la circulación carotídea que inducen vasoconstricción a este nivel e inhibe la extravasación de proteínas plasmáticas en meninges mediada por estímulos neurálgicos.

En los diversos ensayos clínicos realizados hasta el momento se ha encontrado que produce una respues-

ta positiva antimigrañosa a las dos horas en un 50-73% de los pacientes tras la administración oral y en 1 hora en un 70-80% de pacientes tratados con Sumatriptán subcutáneo o nasal.

También alivia los síntomas asociados (náuseas, vómitos y fotofobia) permitiendo una rápida recuperación de la capacidad de trabajo de los pacientes con migraña.

Sin embargo, se observa recurrencia de los síntomas 24-48 h tras la resolución inicial en un 40% de los pacientes. Una dosis adicional es eficaz en el tratamiento de la recurrencia.

Como conclusión, el Sumatriptán es un importante avance en la estrategia terapéutica para el control de la migraña y de la cefalea en acúmulos.

No es eficaz en otro tipo de cefaleas y, debe utilizarse con precaución en el tratamiento de la migraña hemipléjica. Asimismo no se debe emplear en pacientes que padecen infarto agudo de miocardio, angina de Prinzmetal/vasoespasmio coronario o HTA no controlada.

El Sumatriptán puede producir cierto grado de somnolencia por lo que conviene advertir a los pacientes que lo reciben la no conveniencia de conducir o manejar máquinas potencialmente peligrosas mientras duren los efectos del fármaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Doenicke A, Brand J, Perrin VL. Possible benefit of GR43175, a novel 5-HT₁-like receptor agonist, for the acute treatment of severe migraine. *Lancet*. 1988; 1: 1309-1311.

2. Sumatriptan. *Me ReC bulletin*. 1991; 2(10): 37-39.

3. Raskin NH. Serotonin receptors and headache. *N Eng J Med* 1991; 325 (5): 353-354.

4. Roger K et al. Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. *JAMA*. 1991; 265 (21): 2831-2835.

5. Perren MJ, Fenink W, Humphrey PPA. The selective closure of feline carotid arteriovenous anastomoses (AVAS) by GR43175. *Cephalalgia* 1989 (suppl 9): 41-46.

6. Den Boer MO, Villalón CM, Heiligers JPC, Humphrey PPA, Saxena PR. Role of 5HT₁-Like receptors in the reduction of porcine cranial arteriovenous anastomotic shunting by sumatriptan. *B J Pharmacol* 1991; 102: 323-330.

7. Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *B J Pharmacol* 1990; 99: 202-206.

8. Chester AH, et al. 5-Hydroxytryptamine receptor profile in healthy and diseased human epicardial coronary arteries. *Cardiovascular Research*. 1990; 24: 932-937.

9. Connor HE, Humphrey PPA, Fenink W. Serotonin receptors. *Therapeu-*

tic prospects in cardiovascular disease. Trends Cardiovascular Med. 1991; 1: 205-210.

10. Skingle M, Berch PJ, Leighton GE, Humphrey PPA. Lack of antinociceptive activity of sumatriptan in rodents. *Cephalalgia*. 1990; 10: 207-212.

11. Humphrey PPA et al. Preclinical studies on the anti-migraine drug, sumatriptan. *Eur Neurol* 1991; 31: 281-290.

12. Perrin VL et al. Overview of initial clinical studies with intravenous and oral GR 43175 in acute migraine. *Cephalalgia*. 1989; 9 (suppl 9): 63-72.

13. Findley IJ, Abbas A, Bayliss EM. The acute treatment of migraine with aura with sumatriptan. *Cephalalgia* 1991; 11: 226-227.



14. Goadsby PJ, et al. Oral sumatriptan in acute migraine. *Lancet* 1991; 338: 782-783.

15. Multinational oral sumatriptan and Cafergot comparative study group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31: 314-322.

16. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. The oral sumatriptan and aspirin plus metoclopramide comparative study. *Eur Neurol* 1992; 32 (3): 177-184.

17. Subcutaneous sumatriptan international study group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 325: 316-321.

18. Sumatriptan auto-injector study Group-Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan

using an auto-injector device. *Eur Neurol* 1991; 31: 323-331.

19. Finnish Sumatriptan Group and the cardiovascular clinical research group. A placebo-controlled study of intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31: 332-338.

20. Sumatriptan cluster headache study group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 325: 322-326.

21. Brown EG, Endersby CA, Smith RN, Talbot JCC. The safety and tolerability of sumatriptan: an overview. *Eur Neurol* 1991; 31: 339-344.

22. Dechant KL, Clissod SP. Sumatriptan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs* 1992; 43 (5): 776-798.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. PEFACINE[®] comprimidos. PEFACINE[®] inyectables. **Comprimidos:** Cada comprimido recubierto contiene: -Pefloxacin (DC) (en forma de mesilato dihidratado): 400 mg. -Excipientes: Almidón de trigo (contenido en gluten 0,32 mg) y otros. **Inyectables:** Cada ampolla de 5 ml de solución acuosa contiene: -Pefloxacin (DC) (En forma de mesilato dihidratado): 400 mg. **Comprimidos recubiertos.** Ampollas conteniendo solución inyectable para perfusión. **Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de las infecciones producidas por gérmenes sensibles a pefloxacin (ver apartado Propiedades farmacodinámicas, pág. 145). -Septicemias. -Infecciones urinarias altas y bajas, complicadas y no complicadas. -Gonococia. -Infecciones respiratorias. -Infecciones ginecológicas. -Infecciones osteoarticulares. **Posología y forma de administración.** En el adulto, la dosis diaria tanto por vía oral como por vía intravenosa es generalmente de 800 mg. Para alcanzar más rápidamente tasas sanguíneas eficaces puede ser conveniente una dosis de ataque de 800 mg en la primera administración. -Comprimidos: Un comprimido cada 12 horas (durante las comidas). En caso necesario la dosis puede elevarse a 1.200 mg/día, repartidos en 3 tomas (cada 8 horas). En el tratamiento de la infección gonocócica aguda y de las infecciones de vías urinarias bajas no complicadas (cistitis infecciosa de la mujer), la dosis a administrar es de 800 mg (2 comprimidos) en una sola toma en medio de una comida. -Inyectables: Un inyectable en perfusión venosa lenta cada 12 horas. La perfusión venosa lenta (1 h) se elige previa dilución de una ampolla dosificada a 400 mg en 250 ml de solución glucosada al 5%. Para evitar riesgo de precipitación no se debe administrar solución salina (CINa) ni cualquier otra solución que contenga iones cloruro. En pacientes que presenten insuficiencia hepática grave o una disminución del flujo sanguíneo hepático, la posología debe adaptarse disminuyendo el ritmo de la administración. En caso de administración en perfusión venosa, la dosis recomendada es de 8 mg/kg perfundidos en una hora. -2 veces por día si no existe ictericia ni ascitis. -1 vez al día en caso de ictericia. -Cada 36 horas en caso de ascitis. -Cada 2 días si existe ascitis e ictericia. **Contraindicaciones.** El pefloxacin está contraindicado en los siguientes casos: -Alergia a los medicamentos del grupo de las quinolonas. -Niños menores de 15 años. -Déficit de glucosa-6-fosfato-desidrogenasa. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** -En infecciones por estreptococos y neumococos, dado que estos gérmenes son inconstantemente sensibles al pefloxacin, este medicamento no debe ser prescrito en primera intención en las infecciones respiratorias no hospitalarias, en las que no se realiza un análisis bacteriológico preciso. Debe evitarse la exposición al sol o a los rayos ultravioletas durante el tratamiento y después, al menos, durante 36 horas, debido al riesgo de fototoxicidad. -Los comprimidos de PEFACINE[®] contienen almidón de trigo. Los enfermos celíacos deben consultar con su médico antes de utilizarlos. -La tendinitis del tendón de Aquiles puede conducir a la ruptura del mismo. La aparición de tendinitis requiere una interrupción inmediata del tratamiento y la adecuada vigilancia del paciente. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** -La absorción digestiva del pefloxacin puede verse disminuida cuando éste se administra simultáneamente con antiácidos (hidróxido de magnesio o de aluminio, fosfato de aluminio). Las tomas de pefloxacin y antiácidos deben ser separadas al menos por 2 horas de intervalo. -Existe una interacción farmacocinética con la teofilina, aunque un estudio realizado en pacientes no ha mostrado aumento significativo de las tasas plasmáticas de teofilina. -Los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales en concomitancia con pefloxacin, deben monitorizar cuidadosamente el tiempo de protrombina. -El pefloxacin no perturba la valoración de la glucosuria (tipo Clinitest, Fehling). Embarazo y lactancia. El pefloxacin no debe utilizarse en la mujer embarazada ni durante el período de lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.** No se conocen. **Efectos indeseables.** -Reacciones de fototoxicidad con la exposición al sol. -Dolores musculares y/o articulares. Tendinitis. -Trombocitopenias y neutropenias. -Trastornos neurológicos: cefalea, insomnio, migrañas, convulsiones y trastornos de la conciencia, particularmente en pacientes en situación de reanimación. -Trastornos digestivos: gastritis, náuseas y vómitos. -Reacciones de hipersensibilidad: erupciones cutáneas y, en casos excepcionales, reacciones anafilácticas. Los efectos secundarios se han mostrado reversibles a la suspensión del tratamiento. **Sobredosificación.** No se conoce ningún caso de intoxicación con pefloxacin. En caso de sobredosificación se recomienda suspender la medicación y, si es necesario, realizar un lavado de estómago, monitorización de las principales funciones vitales y tratamiento sintomático. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Propiedades farmacodinámicas. El pefloxacin (D.C.I.) es un antibacteriano de síntesis perteneciente a la familia química de las quinolonas. El mecanismo de acción antibacteriano se basa en la inhibición de la replicación del ADN bacteriano, mediante interferencia del ADN sintetasa, por inhibición del ADN-girasa, enzima responsable de la misma. También se inhibe la síntesis de ARN y la síntesis proteica. **ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA.** -Especies habitualmente sensibles (CMI inferior o igual a 1 mcg/ml): *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus mirabilis*, *Proteus indol* + *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella*. -Especies inconstantemente sensibles (1 mcg/ml-CMI < 4 mcg/ml): *Streptococcus*, *Pneumococcus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Clostridium perfringens*, *Mycoplasma*, *Chlamydia trachomatis*. -Especies habitualmente resistentes (CMI > 4 mcg/ml): gérmenes anaerobios Gram-, *espiroquetas*, *Mycobacterium tuberculosis*. Cuando, para una especie dada, no se ha establecido la sensibilidad constante de las cepas, sólo un estudio in vitro de la cepa en cuestión permite confirmar la sensibilidad. **Propiedades farmacocinéticas.** -Absorción: Tras la administración oral de 400 mg de pefloxacin, la absorción se sitúa entre 82 y 90%, según los sujetos, y se produce muy rápidamente (alrededor de 20 min). -Niveles plasmáticos tras dosis única: con la administración de 400 mg por vía iv, al final de una perfusión de 1 hora, se obtiene un valor de C_{max}=5,83 mcg/ml (±1,55), de C_{min}=1,49 mcg/ml (±0,51) y el T_{1/2}=11,3 h. (±2,5). Con la misma dosis por vía oral se obtiene un valor de C_{max}=5,42 mcg/ml (±1,32), de C_{min}=1,89 mcg/ml (±0,87), de T_{max}=0,75 h. (mediana) y el T_{1/2}=12,00 h. (±4,3 h). Tras la administración de una dosis oral de 800 mg se obtiene un valor de C_{max}=6,06 mcg/ml, de T_{max}=1 h. y el T_{1/2}=12,6 h. -Niveles plasmáticos tras dosis repetidas: con la administración de 400 mg cada 12 horas, por vía iv (15 dosis) se obtiene un valor de C_{max}=10,13 mcg/ml (±1,94), de C_{min}=4,22 mcg/ml (±1,51) y el T_{1/2}=13,90 h. (±3,6). Con la misma dosis por vía oral (15 dosis) se obtiene un valor de C_{max}=11,51 mcg/ml (±3,72), de C_{min}=5,87 mcg/ml (±3,72), de T_{max}=0,75 h. (mediana) y el T_{1/2}=14,80 h. (±5,1). -La unión a proteínas plasmáticas es del orden del 30%. -El volumen de distribución, tras la administración de una dosis única, por vía oral, de 400 mg se sitúa alrededor de 1,71 l/kg (rango: 1,7-1,9). El pefloxacin difunde bien en tejidos y fluidos orgánicos, incluyendo pulmón y LCR. -Es de destacar la similar biodisponibilidad entre las administraciones oral e iv. -La metabolización es principalmente hepática. Los dos principales metabolitos son el pefloxacin demetilado y el pefloxacin N-óxido. -La eliminación renal del pefloxacin no modificado, y de sus dos principales metabolitos, representa, aproximadamente, la mitad de la dosis administrada. -Tasas urinarias tras una dosis única de 800 mg por vía oral: 111,2 mcg/ml (0-24 h), 85,0 mcg/ml (24-48 h) y 11,5 mcg/ml (48-72 h). Datos preclínicos sobre la seguridad. Se han llevado a cabo estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica, por distintas vías y en diferentes especies de animales. El pefloxacin se ha mostrado poco tóxico en administración única y reiterada, a corto y medio plazo. A las dosis tóxicas, los síntomas constatados revelan una toxicidad general poco específica: disminución del crecimiento ponderal, que puede conducir a un estado caquético, sedación, tendencia a la anemia y descenso de las proteínas plasmáticas. Ausencia de toxicidad hepática y renal. Durante los estudios a largo plazo se ha inducido una afección de la espermatogénesis en la rata y en el perro, y cataratas únicamente en el perro. Posteriormente se ha demostrado que la afección de la espermatogénesis era, desde un punto de vista morfológico e histoquímico, comparable a la descrita con otros antibióticos y procedía indudablemente de un mismo mecanismo intimamente relacionado con sus propiedades antibacterianas. Esta hipótesis es corroborada por la ausencia de propiedades hormonales de tipo antiandrogénico, estrogénico o progestágeno, investigadas según criterios farmacológicos. Además se ha demostrado su carácter reversible. En un estudio posterior de fertilidad en la rata no se ejerce ningún efecto. Las cataratas observadas en el perro sólo aparecen tardíamente y necesitan dosis elevadas (6-8 veces la dosis terapéutica). Por otra parte, el pefloxacin, como todas las quinolonas, provoca, a partir de ciertas dosis, lesiones articulares en ciertas especies animales como el perro. La toxicidad aguda y subaguda de los comprimidos de pefloxacin, administrados por vía oral en ratones y ratas, no se diferencia de la del pefloxacin principio activo. Se han llevado a cabo diversas pruebas de teratogenicidad en distintos animales, principalmente rata y coneja, no habiéndose observado efecto teratogénico alguno, así como tampoco ningún efecto embriológico. El pefloxacin carece de propiedades mutágenas, tanto in vitro (test de Ames y test de locus HGPRT con células de ovarios de hamsters) como in vivo (test del micronúcleo realizado a dosis subtóxicas en el ratón). Sin embargo, es capaz de inducir, a fuerte concentración, alteraciones del ADN seguidas de reparación sobre cultivos primarios de hepatocitos de rata, según el método de Wilkins. En las condiciones experimentales observadas, que han comportado el tratamiento de los animales (ratas) durante 2 años, a la dosis de 24-48 y 90 mg/kg, y durante 15 meses a la dosis de 384 mg/kg, los resultados obtenidos no permiten establecer ninguna presunción de efecto cancerígeno. **DATOS FARMACÉUTICOS.** Lista de excipientes. Comprimidos: Almidón de trigo. Gelatina. Talco. Estearato de magnesio. Carboximetilcelulosa sódica. Hidroxipropilmetilcelulosa. Etilcelulosa. Sebalato de dibutilo. Óxido de titanio. Polioxietilenglicol. Inyectables: Ascorbato sódico. Ácido metanosulfónico 1 N. Agua para preparados inyectables. **Incompatibilidades.** Para la perfusión venosa no se debe utilizar solución salina (CINa) ni cualquier otra solución que contenga iones cloruro, a fin de evitar riesgo de precipitación. Período de validez. Comprimidos: Almacenados en condiciones normales tienen una caducidad de 3 años. Inyectables: Las ampollas cerradas, almacenadas en las condiciones recomendadas, tienen una caducidad de 3 años. Precauciones especiales de conservación. Las ampollas de PEFACINE[®] deben ser almacenadas protegidas de la luz. Naturalidad y control del recipiente. Comprimidos recubiertos: Estuches conteniendo 2 y 14 comprimidos en blister. PVP IVA 3.: 1286 Ptas. PVP IVA 3.: 7100 Ptas. Inyectables: Estuche conteniendo 10 ampollas de 5 ml. PVP IVA 3.: 9971 Ptas. Instrucciones de uso/manipulación. Ninguna en especial. Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización de comercialización. RHONE-POULENC ROGER, S.A. Avenida de Leganés, 13. Alcorcón (Madrid). Con receta médica. Manténgase fuera del alcance de los niños.