SOBREDOSIFICACIÓN
Existe experiencia muy limitada hasta la fecha con respecto a la sobredosis deliberada. Los síntomas descriptos en relación con los 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Las dosis únicas de 80 mg de Esomeprazol no trajeron consecuencias. Se desconoce un antídoto específico. El Esomeprazol se une en gran parte a las proteínas plasmáticas y por lo tanto no es fácilmente dializable. Al igual que en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y se deben utilizar medidas generales de apoyo.
Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o al Centro Nacional de Toxicología, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós. Tel.: 021 220418

PRESENTACIONES
BUNTAL 20 mg. – Caja conteniendo 30 cápsulas.

BUNTAL 40 mg. – Caja conteniendo 30 cápsulas.

Conservar a temperatura ambiente (15° C – 30°C), en lugar seco y fresco, protegido de la luz solar.
Mantener fuera del alcance de los niños.

ELABORADO POR: **TITAN LABORATORIES PVTLTD.**
Sito en: Lote N° E-27/1, E-27/2, M.I.D.C.,Mahad, Villa-Jite,Raigad 402 301
Estado De Naharashtra, India.
Fraccionado y envasado por: **INDEX S.A.C.I.**
14 de Julio 1358 entre San Cosme y San Antonio
Para: **Indexpharma.**
Boquerón 676 c/ Misiones - Asunción, Paraguay
D.T.Q .F. Dr. Ernesto Wasmosy M. - Reg. Prof. Nro. 717
Autorizado en Paraguay por el M.S.P y B. S.

indexpharma
Más Información en:
www.indexpharma.com.py

Linea Gastroenterología

Buntal
Esomeprazol
Antiulceroso

Cápsulas — Vía Oral

FÓRMULA:
BUNTAL 20
Cada cápsula contiene:
Esomeprazol.....20 mg.
Excipientes.....c.s.

BUNTAL 40
Cada cápsula contiene:
Esomeprazol.....40 mg.
Excipientes.....c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Inhibidor de la bomba de protones.
INDICACIONES:
1. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE).
• Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo.
• Tratamiento prolongado de pacientes con esofagitis curada para prevenir recidivas.
• Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
2. En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para la erradicación de Helicobacter pylori.
• Tratamiento de la úlcera duodenal asociada a Helicobacter pylori.
• Prevención de recidiva de úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a Helicobacter pylori.
3. Pacientes que requieren una terapia continua con AINE.
• Tratamiento de úlceras gástricas asociadas con la administración de AINE.
• Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas con la administración de AINE en pacientes con riesgo.
4. Tratamiento del Síndrome de Zollinger – Ellison.

MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS DE FARMACOCINÉTICA:
El Esomeprazol es el isómero S del Omeprazol y reduce la secreción del ácido gástrico a través de un mecanismo de acción específico. Es un inhibidor específico de la bomba ácida en la célula parietal. Tanto el isómero R como el S del Omeprazol tienen una actividad farmacodinámica similar.
• Sitio y mecanismo de acción:
Esomeprazol es una base débil y es concentrada y transformada en la forma activa en el medio altamente ácido de los canalículos secretores de la célula parietal, donde inhibe la enzima H+K+ATPasa (bomba de ácido) e inhibe tanto la secreción ácida basa como la estimulada.
• Efectos sobre la secreción ácida gástrica:
Luego de una dosis oral de Esomeprazol 20 mg y 40 mg, el comienzo del efecto ocurre en el transcurso de una hora. Luego de administraciones repetidas de Esomeprazol 20 mg una vez por día durante cinco días, el promedio pico de secreción ácida luego de la estimulación con pentagastrina disminuye un 90% cuando se la mide 6 – 7 horas luego de la dosis en el quinto día.
Luego de cinco días de administración oral de Esomeprazol 20 mg y 40 mg, el pH intragástrico se mantuvo por encima de 4 durante un tiempo promedio de 13 y 17 horas de las 24 horas del día respectivamente en pacientes con reflujo gastroesofágico sintomático. Los porcentajes de pacientes que mantuvieron un pH intragástrico por encima de 4 durante al menos 8, 12 y 16 horas fue de 76%, 54% y 24% respectivamente para Esomeprazol 20 mg. Los porcentajes correspondientes para Esomeprazol 40 mg fueron 97%, 92% y 56%. Usando el área bajo la curva (ABC) como parámetro sustituto para la concentración plasmática se ha demostrado una relación entre la inhibición de la secreción ácida y la exposición.
• Efectos terapéuticos de la inhibición ácida:
La curación de la esofagitis por reflujo con Esomeprazol 40 mg ocurre en aproximadamente 78% de los pacientes tratados luego de 4 semanas y en el 93% luego de 8 semanas. Una semana de tratamiento con Esomeprazol 20 mg dos veces por día y antibióticos apropiados, son efectivos para la erradicación del H. pylori en aproximadamente 90% de los pacientes.
Luego de una semana de tratamiento de erradicación en úlcera duodenal no complicada no es necesaria a subsecuente monoterapia con drogas antisecretoras para la curación efectiva de la úlcera y la remisión de los síntomas.
• Otros efectos relacionados con la inhibición ácida:
Durante el tratamiento con drogas antisecretoras la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción ácida.
Se ha observado en algunos pacientes durante el tratamiento prolongado con Esomeprazol, un aumento del número de células ECL (símiles enterocromafín) relacionado posiblemente con el aumento de los niveles séricos de gastrina. Durante el tratamiento prolongado con drogas antisecretoras se ha encontrado una mayor frecuencia de quistes glandulares gástricos. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la pronunciada inhibición de la secreción ácida y son benignos y aparentemente reversibles.
En dos estudios con ranitidina como activo comparativo, BUNTAL demostró un mejor efecto en la curación de úlceras gástricas en pacientes que utilizan AINE, incluyendo AINE COX-2 selectivos.
En dos estudios con placebo como comparador, BUNTAL demostró un mejor efecto en la prevención de úlceras gástrica y duodenal en pacientes que utilizan AINE (con edades mayores de 60 años y/o con úlceras previas) incluyendo AINE COX-2 selectivos.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS
• Absorción y distribución:
El Esomeprazol es lábil al ácido y se administra por vía oral como gránulos con cubierta entérica. La conversión in vivo al isómero R es insignificante. La absorción del Esomeprazol es rápida, con niveles plasmáticos máximos que ocurren aproximadamente 1 – 2 horas luego de administrada la dosis. La biodisponibilidad absoluta es 64% luego de una dosis única de 40 mg y aumenta a 89% luego de repetidas administraciones una vez al día. El volumen aparente de distribución en estado de equilibrio y en sujetos sanos es de aproximadamente 0,22 l/kg de peso corporal. El Esomeprazol se une en un 97% a las proteínas plasmáticas.
La ingesta de alimentos retrasa y disminuye la absorción del Esomeprazol aunque esto no tiene una influencia significativa en el efecto de Esomeprazol sobre la acidez intragástrica.
• Metabolismo y eliminación:
El Esomeprazol es totalmente metabolizado por el sistema citocromo P450 (CYP). La mayor parte de su metabolismo depende del polimorfo CYP2C19, responsable de la formación de los hidroxi y desmetil metabolitos del Esomeprazol. La parte restante de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de Esomeprazol sulfona, el principal metabolito en plasma. Los siguientes parámetros reflejan principalmente las farmacocinéticas en individuos metabolizadores extensivos con una enzima funcional CYP2C19.
La depuración plasmática total es de alrededor de 17 l/h luego de una dosis única y de alrededor de 9 l/h luego de administraciones repetidas. La vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 1,3 horas luego de repetidas dosis una vez al día. El área bajo la curva concentración plasmática - tiempo aumenta con repetidas administraciones de Esomeprazol. Este aumento es dosis dependiente y produce una relación no lineal dosis – ABC luego de repetidas administraciones. Esta dependencia de tiempo y dosis se debe a la disminución del metabolismo de primer paso y a la depuración sistémica causada probablemente por una inhibición de la enzima CYP2C19 por Esomeprazol y/o su metabolito sulfona. Esomeprazol es completamente eliminado del plasma entre dosis sin tendencia a acumularse durante una administración diaria. Los principales metabolitos de Esomeprazol no tienen efecto sobre la secreción ácida gástrica. Casi el 80% de una dosis oral de Esomeprazol se excreta como metabolitos en la orina, y el resto en las heces. Menos del 1% de la droga intacta se encuentra en orina.
• Poblaciones especiales:
Aproximadamente el 2,9 +1,5% de la población no posee la enzima CYP2C19 y son llamados metabolizadores pobres. En estos individuos el metabolismo deEsomeprazol es probablemente catalizado principalmente por la CYP3A4. Luego de repetidas administraciones una vez al día de Esomeprazol 40 mg, el área promedio bajo la curva concentración plasmática – tiempo fue aproximadamente 100% mayor en metabolizadores pobres que en sujetos que poseen la enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). Las concentraciones plasmáticas máximas promedio aumentaron aproximadamente un 60%. Estos hallazgos no tienen implicancias para la posología del Esomeprazol.
El metabolismo del Esomeprazol no se modifica significativamente en los pacientes geriátricos (71 – 80 años de edad). Luego de una dosis única de 40 mg deEsomeprazol, el promedio del área bajo la curva concentración plasmática – tiempo es aproximadamente 30% mayor en las mujeres que en los hombres. Esta diferencia no se observa luego de repetidas administraciones una vez al día. Estos hallazgos no tienen implicancia para la posología deEsomeprazol.
• Deterioro de la Función Orgánica:
El metabolismo de Esomeprazol en pacientes con disfunción hepática leve a moderada puede deteriorarse. La velocidad metabólica disminuye en pacientes con disfunción hepática severa los que resulta en el duplicado del área bajo la curva concentración plasmática – tiempo de Esomeprazol. Por lo tanto, no debe excederse un máximo de 20 mg en pacientes con disfunción severa. Esomeprazol o sus principales metabolitos no muestran una tendencia a acumularse con una dosis diaria.
No se han efectuado estudios en pacientes con función renal deteriorada. Debido a que

el riñón es responsable de la excreción de los metabolitos de Esomeprazol pero no de la eliminación de la droga intacta, no se espera que el metabolismo del Esomeprazol sea alterado en pacientes con deterioro de la función renal.
• Población pediátrica:
Adolescentes de 12 a 18 años de edad. Luego de la administración repetida de la dosis de 20 y 40 mg de Esomeprazol, la exposición total (ABC) y el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de la droga (Tmáx) en 12 a 18 años de edad fueron similares a los de los adultos para ambas dosis de Esomeprazol.
• Datos preclínicos de seguridad:
Los estudios preclínicos puente no revelan un peligro en particular para los seres humanos en base a los estudios convencionales de toxicidad repetida de la dosis, genotoxicidad, y toxicidad en la reproducción. Estudios carcinogenéticos en la rata con la mezcla racpemica mostraron hiperplasia de la célula ECL gástrica y carcinoides. Estos efectos gástricos en la rata son el resultado de la hipergastrinemia pronunciada y sostenida secundaria a la reducida producción del ácido gástrico y se observan despúes del tratamiento a largo plazo en la rata con inhibidores de la secreción del ácido gástrico.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN
Adultos y adolescentes desde los 12 años de edad.
Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE).:
• Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo 40 mg una vez al día durante 4 semanas. Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no se ha curado o que presentan síntomas persistentes.
• Tratamiento prolongado de pacientes con esofagitis curada para evitar recidivas 20 mg una vez al día.
• Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) 20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se logra el control de los síntomas después de cuatro semanas, se debe investigar más al paciente. Una vez que los síntomas se hayan resuelto, el control de los síntomas subsecuentes puede lograrse usando 20 mg una vez al día. En adultos, se puede usar un régimen a demanda tomando 20 mg una vez al día, si fuera necesario. En pacientes tratados con AINE con riesgo de desarrollar úlceras gástricas y duodenales, no se recomienda el control subsiguiente de los síntomas usando un régimen a demanda.
Adultos:
En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para la erradicación de Helicobacter pylori.
• Tratamiento de la úlcera duodenal asociada a Helicobacter pylori.
• Prevención de la recidiva de úlcera pépticas en pacientes con úlceras asociadas con Helicobacter pylori 20 mg de BUNTAL con 1 gr de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todos dos veces al día durante 7 días.
Pacientes que requieren terapia continua con AINE:
• Tratamiento de úlceras gástricas asociadas con la administración AINE la dosis habitual es de 20 mg una vez al día. La duración del tratamiento es de 4 – 8 semanas.
• Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas con la administración AINE en pacientes con riesgo 20 mg una vez al día.
Tratamiento del Síndrome de Zollinger – Ellison:
La dosis inicial recomendada es BUNTAL 40 mg dos veces al día. La dosificación luego debe ajustarse individualmente y el tratamiento debe continuarse tanto como se indique clínicamente. En base a los datos clínicos disponibles, la mayoría de los pacientes puede controlarse con dosis entre 80 y 160 mg de Esomeprazol diarios. Con dosis de más de 80 mg diarios, la dosis debe dividirse y administrarse dos veces al día.

Niños menores a los 12 años de edad
BUNTAL no debe usarse en niños ya que no hay información disponible.
Deterioro de la función renal:
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal. Debido a la experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal severa, tales pacientes deben tratarse con precaución.
Deterioro de la función hepática:
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. Para pacientes con deterioro hepático severo, no se debe exceder la dosis máxima de BUNTAL de 20 mg.
Pacientes geriátricos:
No se requiere ajuste de la dosis en los pacientes geriátricos.
Modo de administración a través de la sonda gástrica
1. Colocar el comprimido en una jeringa adecuada y llenar la jeringa con aproximadamente 25 ml de agua, y alrededor de 5 ml de aire.
Para algunas sondas, la dispersión en 50 ml de agua es necesaria para prevenir que los pellets obstruyan la sonda.
2. Agitar inmediatamente la jeringa durante alrededor de 2 minutos para dispersar el comprimido.
3. Sostener la jeringa con la punta hacía arriba y controlar que la punta no este obstruida.
4. Unir la jeringa a la sonda mientras mantiene la posición anterior.
5. Agitar la jeringa y posicionaría con la punta hacia abajo, inmediatamente inyectar 5 – 10 ml en la sonda. Invertir la jeringa después de la inyección y agitarla (la jeringa debe sostenerse con la punta hacia arriba y evitar que la punta se obstruya).
6. Girar la jeringa con la punta hacia abajo e inmediatamente inyectar otros 5 – 10 ml en la sonda. Repetir este procedimiento hasta que la jeringa se vacíe.
7. Llenar la jeringa con 25 ml de agua y 5 ml de aire y repetir el paso 5 de ser necesario para arrastrar cualquier sedimento que haya quedado en la jeringa. Para algunas sondas se necesitan 50 ml de agua.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad conocida al Esomeprazol, benzimidazoles sustituidos o cualquier otro componente de la formulación.
Esomeprazol al igual que otros inhibidores de la bomba de protones no deben administrase con atazanavir.
Esomeprazol sólo puede administrarse en niños a partir de 12 a 18 años para el
Tratamiento continuo de la esofagitis
Debido a que no hay datos suficientes, no se recomienda el uso de Esomeprazol en niños menores de 12 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU USO
En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo una significativa pérdida de peso involuntaria, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospeche o exista úlcera gástrica, se debe descartar la posibilidad de un proceso maligno, debido a que el tratamiento con BUNTAL puede aliviar los síntomas y demorar el diagnóstico.
Los pacientes bajo un tratamiento a largo plazo (en especial aquellos tratados durante más de un año) deben mantenerse bajo vigilancia regular.
Se debe instruir a los pacientes bajo tratamiento a demanda que contacten a su médico si sus síntomas cambian de característica. Al prescribir Esomeprazol para una terapia a demanda, se deben considerar las implicancias de interacciones con otros medicamentos, debido a las concentraciones plasmáticas fluctuantes del Esomeprazol Al prescribir Esomeprazol para la erradicación de Helicobacter pylori se deben considerar las posibles interacciones medicamentosas para todos los componentes en la triple terapia. La claritromicina es un potente inhibidor de CYP3A4 y por lo tanto se deben considerar las contraindicaciones y las interacciones para la claritromicina cuando se use la triple terapia en pacientes que toman concurrentemente otras drogas metabolizadas a través de CYP3A4, tal como por ejemplo la cisaprida.
Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa – galactosa o insuficiencia de sucrasa – isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción.
Efectos de Esomeprazol en la farmacocinética de otras drogas
La disminución de la acidez intragástrica durante el tratamiento con Esomeprazol puede aumentar o disminuir la absorción de las drogas si el medicamento de absorción está influenciado por la acidez gástrica. Al igual que con el uso de otros inhibidores de secreción ácida o antiácidos, la absorción del ketoconazol e itraconazol puede disminuir durante el tratamiento con Esomeprazol.
El Esomeprazol inhibe la CYP2C19, la principal enzima metabolizadora del Esomeprazol. De este modo, cuando se combina Esomeprazol con las drogas metabolizadas por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., las concentraciones plasmáticas de estas drogas pueden aumentar y podría necesitarse una reducción de la dosis. Esto debe considerarse especialmente al prescribir Esomeprazol para una terapia a demanda. La administración concomitante de 30 mg de Esomeprazol produjo una disminución del 45% en el clearance del diazepam, sustrato de la CYP2C19. La administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol produjo un aumento del 13% en los niveles plasmáticos mínimos de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se empieza o termina el tratamiento con Esomeprazol. La administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol a los pacientes tratados con warfarina en un ensayo clínico mostró que los tiempos de coagulación estuvieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, se informaron, post - marketing, pocos casos aislados de aumento de la Razón Internacional Normalizada (RIN) de significancia clínica durante el tratamiento concomitante. Se recomienda el monitoreo cuando se inicia y finaliza el tratamiento concomitante con Esomeprazol durante el tratamiento con warfarina u otros derivados de la cumarina.
En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de Esomeprazol produjo un aumento del 32% en el ABC y una prolongación de la vida media de eliminación (t1/2) del 31% pero sin un aumento significativo en los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc levemente prolongado que se observa después de la administración de cisaprida sola, no fue más prolongado cuando se suministró cisaprida en combinación con Esomeprazol La co – administración de omeprazol (40 mg una vez al día) con atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg a voluntarios sanos causó una reducción sustancial en la exposición de atazanavir (aproximadamente una disminución del 75% en ABC, Cmáx y Cmin). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto del omeprazol sobre la exposición del atazanavir. Los inhibidores de la bomba de protones incluyendo Esomeprazol no deben co – administrarse con atazanavir (El Esomeprazol ha demostrado no tener efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de amoxicilina o quinidina.)
Los estudios que evalúan la administración concomitante de Esomeprazol y naproxeno o rofecoxib no identificaron ninguna interacción clínicamente relevante durante los estudios a corto plazo.

Efectos de otras drogas en la farmacocinética del Esomeprazol
El Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de Esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día), produjo una duplicación de la exposición (ABC) al Esomeprazol. No se requiere ajuste de la dosis de Esomeprazol.

Embarazo y lactancia
Para BUNTAL, los datos clínicos sobre embarazos expuestos son insuficientes. Con la mezcla racémica de omeprazol, los datos de estudios epidemiológicos sobre una gran cantidad de embarazos expuestos no indican efecto de malformación ni fetotóxico. Los estudios en animales con Esomeprazol no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario / fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican efectos perjudiciales directo o indirectos con respecto al embarazo, parto o desarrollo postnatal. Se debe tener precaución al prescribirlo a mujeres embarazadas.
Se desconoce si Esomeprazol se excreta en la leche materna humana. No se han realizado estudios en mujeres durante el período de lactancia. Por lo tanto, BUNTAL no debe usarse durante el amamantamiento.
Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas
No se han observado efectos.

REACCIONES ADVERSAS; EFECTOS COLATERALES
Se han identificado o se sospecha de las siguientes reacciones adversas de la droga en el programa de ensayos clínicos para el Esomeprazol y luego de la comercialización. Ninguna estuvo relacionada con la dosis. Las reacciones se clasifican de acuerdo a la frecuencia:
• Frecuentes (> 1 : 100, < 1 : 10)
• Raras (> 1 : 1.000, < 1 : 100)
• Poco frecuentes (> 1 : 10.000, < 1: 1.000)
• Muy raras (> 1 : 10.000)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático
Poco frecuentes: leucopenia, trombocitopenia. Muy raras: agranulocitosis, pancitopenia.
Trastornos del sistema inmune
Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo: angioedema y reacción anafiláctica / shock.
Trastornos del metabolismo y nutrición
Raras: edema periférico. Poco frecuente: hiponatremia.
Trastornos psiquiátricos
Raras: insomnio. Poco frecuentes: agitación, confusión, depresión. Muy raras: agresión, alucinaciones.
Trastornos del sistema nervioso
Poco frecuente: visión borrosa
Trastornos auditivos y de laberinto
Raras: vértigo. Trastornos respiratorios, toráxicos y mediastinales. Poco frecuente: broncoespasmo.
Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: dolor abdominal, constipación, diarrea, flatulencia, náuseas / vómitos. Raras: boca seca. Poco frecuentes: estomatitis, candidiasis gastrointestinal.
Trastornos hepatobiliares
No frecuente: aumento de enzimas hepáticas. Poco frecuente: hepatitis con o sin ictericia. Muy raras: insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática pre – existente.
Trastornos del tejido subcutáneo y piel
Raras: dermatitis, prurito, rash, urticaria. Poco frecuentes: alopecia, fotosensibilidad. Muy raras: eritema, poliformo, síndrome de Stevens – Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo
Poco frecuentes: artralgia, mialgia. Muy raras: debilidad muscular.
Trastornos renales y urinarios
Muy raras: nefritis intersticial.
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo
Muy raras: ginecomastia.
Trastornos generales
Poco frecuentes: malestar, aumento del dolor.