



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 3097

BUENOS AIRES, 22 ABR 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010226-14-3 Disposición N° 5928/14 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DENVER FARMA S.A. solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición N° 5928/14, correspondiente a la especialidad medicinal denominada RANITIDINA DENVER FARMA / RANITIDINA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, RANITIDINA 50 mg/5 ml; y RANITIDINA DENVER FARMA / RANITIDINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RANITIDINA 150 mg; RANITIDINA 300 mg, por la cual se autorizaron nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, autorizado por el Certificado N° 44.601.

Que la omisión detectada recae en la aprobación de los prospectos para la forma farmacéutica INYECTABLE.

Que dicho error material se considera subsanable sustituyendo el



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **3097**

Artículo 1º de la Disposición mencionada, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del Decreto N° 1759/72 (T.O. 1991).

Que de fojas 237 a 238 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Sustitúyase el Artículo 1º de la Disposición N° 5928/14, el que quedará redactado de la siguiente manera: "ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 17 a 22 y prospectos de fojas 84 a 107, desglosando de fojas 17, 20 y 84 a 91, para la Especialidad Medicinal denominada RANITIDINA DENVER FARMA / RANITIDINA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, RANITIDINA 50 mg/5 ml, y rótulos de fojas 24 a 35, prospectos de fojas 109 a 132, e información para el paciente de fojas 134 a 148, desglosando de fojas 24, 27, 30, 33, 109 a 116 y 134 a 138, para la Especialidad Medicinal denominada RANITIDINA DENVER FARMA / RANITIDINA, forma farmacéutica y

Ref. 1 y 2



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3097

concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RANITIDINA 150 mg;
RANITIDINA 300 mg, ambas propiedad de la firma DENVER FARMA S.A.,
anulando los anteriores."

ARTICULO 2.- Practíquese la atestación correspondiente en el certificado
N° 44.601 cuando el mismo se presente acompañado de la copia
autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al
interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente
disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de
Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo
correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-010226-14-3

DISPOSICIÓN N° 3097

nc

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO **3097**

RANITIDINA DENVER FARMA
RANITIDINA 50 mg/ 5 ml
Inyectable

Vías: IM, IV
 Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada ampolla de 5 ml de RANITIDINA DENVER FARMA contiene:
 Ranitidina (como clorhidrato) 50 mg
Excipientes: Fosfato monopotásico; Fosfato disódico anhidro; Agua para inyectables c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: A02 BA
 Antagonista receptores H₂.

INDICACIONES

RANITIDINA DENVER FARMA Inyectable esta indicado para algunos pacientes hospitalizados con afecciones hipersecretorias patológicas o con úlceras duodenales intratables o como alternativa a las dosis orales durante un corto tiempo en pacientes que presentan problemas para tomar la medicación por vía oral.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

La Ranitidina es un inhibidor reversible y competitivo de la acción de la histamina en los receptores histaminicos H₂, incluyendo los receptores de las células gástricas.

La Ranitidina no reduce las concentraciones de calcio en sangre en estados de hipercalcinemia. La Ranitidina no es un agente anticolinérgico.

Las concentraciones séricas necesarias para inhibir el 50% la estimulación de la secreción gástrica ácida es de 36 a 94 ng/ml. Después de una dosis única IV o IM de 50 mg, las concentraciones séricas de Ranitidina están en el rango de 6 a 8 horas.

Actividad antisecretoria:

1.- *Efectos sobre la secreción ácida:* Ranitidina inyectable inhibe el acido gástrico basal así como la secreción ácida gástrica estimulada por betazole y pentagastrin, como muestra la Tabla 1.

Tabla 1- Efecto de Ranitidina IV sobre la secreción gástrica ácida

	Tiempo después de la dosis (horas)	% de Inhibición de la producción ácido gástrico x dosis IV en mg		
		20 mg	60 mg	100 mg
Betazole	Por encima de 2	93	99	99
Pentagastrin	Por encima de 3	47	66	77

Dentro de un grupo de 10 hipersecretores conocidos, los niveles plasmáticos de Ranitidina de 71, 180 y 376 ng/ml inhibieron la secreción ácida basal en un 76%, 90% y 99.5%, respectivamente. Pareciera que la secreción basal y la estimulada con betazole son más sensibles a la inhibición por Ranitidina mientras que la secreción estimulada con pentagastrin es más dificultosa de eliminar.

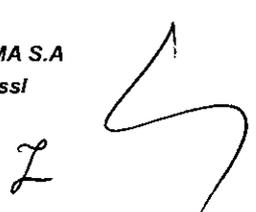
2.- *Efectos sobre otras secreciones gastrointestinales:*

Pepsina: Ranitidina no afecta la secreción de la pepsina. La secreción total de la pepsina se ve reducida en proporción a la disminución del volumen gástrico.

Factor intrínseco: Ranitidina no tiene efecto significativo sobre la estimulación sobre la secreción del factor intrínseco estimulado con pentagastrin.



DENVER FARMA S.A.
 Dr. Esteban Rossi
 Presidente



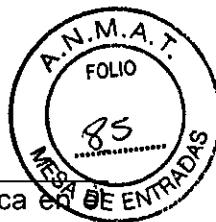
DENVER FARMA S.A.
 Dra. Mabel Rossi
 Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

3097



Gastrina sérica: La Ranitidina presenta poco o casi no tiene efecto sobre la gastrina sérica en ayuno o post comidas.

Otras acciones farmacológicas

- 1- En la flora bacteriana gástrica, aumenta los organismos reductores de nitrato, su significancia no se conoce.
- 2- Niveles de prolactina, no tiene efecto en las dosis orales e IV recomendadas, aunque se reportaron pequeños y transitorios aumentos de la prolactina sérica relacionados con la dosis, después de la administración por bolo IV de inyecciones de 100 mg o más.
- 3- Otras hormonas pituitarias: no presenta efectos sobre gonadotropina, TSH o GH. Posiblemente deteriora la liberación de la vasopresina.
- 4- No se producen cambios en los niveles de cortisol, aldosterona, andrógenos o estrógenos
- 5- No tiene acción antiandrogénica
- 6- No afecta la cantidad, movilidad o morfología del esperma

Pediatría: Se ha reportado que las concentraciones necesarias de Ranitidina, para suprimir la secreción ácida basal en un 90%, es de 40 a 60 ng/ml en pacientes pediátricos con úlcera duodenal gástrica.

En un estudio de 20 pacientes pediátricos enfermos críticamente, que recibieron Ranitidina IV en 1 mg/kg cada 6 horas, 10 pacientes presentaron un pH ≥ 4 de base manteniéndose ese valor a través del estudio. 8 de los pacientes de los 10 restantes, presentaron un pH ≤ 2 de base, mejorando a pH ≥ 4 a través de varios periodos de dosificación.

Se debe tener en cuenta que si bien estos parámetros farmacodinámicos fueron evaluados en pacientes pediátricos críticamente enfermos, los datos deberían interpretarse con precaución cuando las dosis recomendadas son hechas para población pediátrica cuya enfermedad es menos severa.

En otro estudio con pacientes neonatos (n=5) que recibieron ECMO el pH era < 4 previo al tratamiento, aumentado a > 4 después de una dosis de 2 mg/kg y permaneciendo arriba de 4 durante 15 horas.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción: La Ranitidina se absorbe muy rápidamente después de una inyección IM. Después de una dosis de 50 mg IM, el nivel del pico principal es de 576 ng/ml y se produce a los 15 minutos o antes. La absorción por vía IM es virtualmente completa, con una biodisponibilidad del 90% a 100% comparada con la administración por vía IV. La biodisponibilidad de Ranitidina después de la administración oral es del 50%.

Distribución: El volumen de distribución es alrededor de 1,4L/kg. El porcentaje promedio de unión a las proteínas plasmáticas es del 15%.

Metabolismo: En los seres humanos el N-óxido es el principal metabolito en la orina, sin embargo, representa menos del 4% de la dosis. Otros metabolitos son el S-óxido (1%) y la desmetil Ranitidina (1%). El resto de la dosis administrada se encuentra en las heces. Estudios en pacientes con disfunción hepática (cirrosis compensada) mostraron que hay alteraciones menores en la vida media de la Ranitidina, la distribución, el clearance y la biodisponibilidad, aunque es clínicamente insignificante.

Excreción: Después de la inyección IV, aproximadamente el 70% de la dosis se recupera en la orina como droga sin modificar. El clearance renal promedio es de 530 ml/min. con un clearance total de 760 ml/min. La vida media de eliminación es de 2.0 a 2.5 horas.

A 4 pacientes con deterioro de la función renal (clearance de creatinina 25 a 35 ml/min), clínicamente significativo, se les administró 50 mg de Ranitidina IV, la vida media promedio plasmática fue de 4.8 horas, el clearance de Ranitidina fue de 2.9 ml/min y un volumen de distribución de 1.76 l/kg. En general, se encontró que estos parámetros aparecían alterados en la misma proporción que el clearance de creatinina.

Geriatría: la vida media plasmática se ve prolongada y el clearance reducido en la población de edad avanzada, debido a la función renal. La vida media de eliminación es de horas.

Pediátrico: No hay diferencias significantes en los valores de los parámetros farmacocinéticos para la Ranitidina en pacientes pediátricos (de 1 mes a 16 años) y adultos sanos cuando se ajusta

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

3097



la dosis por peso corporal. Los parámetros farmacocinéticos en pacientes pediátricos para Ranitidina, se observan en la siguiente tabla:

Población	n	Dosis	T _{1/2} (horas)	Vd (L/kg)	CLp (ml/min/kg)
Úlcera gástrica o duodenal (< 6 años)	6	1.25 o 2.5	2.2	1.29	11.41
(6 – 11.9 años)	11	1.25 o 2.5	2.1	1.14	8.96
(> 12 años)	6	1.25 o 2.5	1.7	0.98	9.89
Adultos	6	2.5	1.9	1.04	8.77
Úlcera péptica (3.5 -16años)	12	0.13-0.80	1.8	2.3	795 ml/min/1.73m ²
Niños en cuidados intensivos (1día – 12.6 años)	17	1.0	2.4	2	11.7
Neonatos que reciben ECMO	12	2	6.6	1.8	4.3

T_{1/2} : Vida media terminal CLp: Clearance plasmático de Ranitidina

ECMO: Oxigenación extracorporeal por membrana.

El clearance plasmático en pacientes neonatos (menos de 1 mes de vida) que recibieron ECMO fue considerablemente más bajo (3 a 4 ml/min/kg) de lo observado en niños o adultos. La vida media promedio de eliminación en neonatos es 6.6 horas comparado con aproximadamente 2 horas en adultos y pacientes pediátricos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Administración parenteral

En algunos pacientes hospitalizados con afecciones hipersecretorias patológicas o úlceras duodenales intratables o en pacientes con problemas para tomar medicaciones orales, RANITIDINA DENVER FARMA Inyectable puede administrarse parenteralmente de acuerdo a las siguientes recomendaciones:

- Inyección IM: 50 mg cada 6 a 8 horas.

- Inyección IV:

1- Intermitente por Bolo: 50 mg cada 6 a 8 horas. Diluir RANITIDINA DENVER FARMA Inyectable 50 mg en Cloruro de sodio 0.9% inyectable, u otra solución IV compatible a una concentración no mayor que 2.5 mg/ml. Inyectar a una velocidad no mayor de 4 ml/min (5 minutos).

2- Infusión intermitente: 50 mg cada 6 a 8 horas. Diluir RANITIDINA DENVER FARMA Inyectable 50 mg en dextrosa inyectable 5% u otra solución IV compatible a una concentración no mayor que 0.5 mg/ml. Inyectar a una velocidad no mayor de 5 a 7 ml/min (15 a 20 minutos).

Infusión intravenosa continua: agregar RANITIDINA DENVER FARMA Inyectable a dextrosa al 5% inyectable o en otra solución IV compatible. La velocidad de infusión de 6.25 mg/hora.

Para los pacientes con el síndrome de Zollinger-Ellison diluir RANITIDINA DENVER FARMA inyectable en dextrosa 5% inyectable o en otra solución IV compatible a una concentración no mayor de 2.5 mg/ml. Comenzar la infusión a una velocidad de 1.0 mg/kg/hora. Si después de 4 horas el ácido gástrico medido es de >10 mEq/hora o el paciente vuelve a presentar los síntomas, la dosis debe ser ajustada con incrementos de por encima 0.5 mg/kg/hora y el ácido debe ser remedido. Se han usado dosis mayores de 2.5 mg/kg/hora y velocidad de infusión tan altas como 220 mg/hora.

Uso pediátrico

Los datos que existen sobre la administración IV de Ranitidina en niños es limitada, la dosis recomendada en pacientes pediátricos es para todo un día de 2 a 4 mg/kg, a ser dividida y administrada cada 6 a 8 horas con un máximo de 50 mg cada 6 a 8 horas. Esta recomendación deriva de estudios clínicos en adultos y datos de farmacocinética en pacientes pediátricos.

Los datos en pacientes neonatos son muy limitados, recibiendo ECMO se ha mostrado que la dosis de 2 mg/kg es generalmente suficiente y aumenta el pH gástrico a >4 por al menos 15 horas. Sin embargo, se debería considerar dosis de 2 mg/kg cada 12 a 24 horas o en infusión continua.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

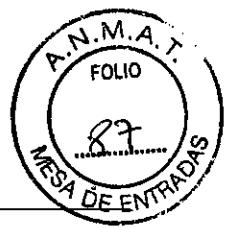
DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

3097



Ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal

La administración de Ranitidina como infusión continua no se ha evaluado en pacientes con deterioro de la función renal. Basándose en la experiencia con un grupo de sujetos con deterioro de la función renal severa tratados con RANITIDINA DENVER FARMA, la dosis recomendada para pacientes con clearance de creatinina <50 ml/mines 50 mg cada 18 a 24 horas.

Si las condiciones de los pacientes los requieren, la frecuencia de dosis puede ser incrementada cada 12 horas o aún más, con precaución. La hemodiálisis reduce el nivel circulante de Ranitidina. Idealmente, el programa de dosificación puede ajustarse que el tiempo de administración de la dosis coincida con el final de la hemodiálisis.

Los pacientes de edad avanzada posiblemente tienen disminuida la función renal, sin embargo se recomienda precaución en la selección de la dosis y puede ser útil monitorear la función renal.

CONTRAINDICACIONES

RANITIDINA DENVER FARMA Inyectable esta contraindicado en aquellas personas que presentan hipersensibilidad a la droga.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales:

- 1.- La terapia con Ranitidina responde a los síntomas pero no excluye la malignidad gástrica.
- 2.- Dado que Ranitidina es excretado primariamente por los riñones, la dosis debe ser ajustada en los pacientes con la función renal deteriorada (ver Posología y Modo de Administración), se debe tener precaución con los pacientes con disfunción hepática, ya que Ranitidina se metaboliza en el hígado.
- 3.- Se observó, en estudios controlados con voluntarios normales, que se elevaba la SGPT (Glutámico Potásico Transaminasa) cuando los antagonistas de H_2 se administraba IV a dosis mayores a las recomendadas durante 5 días o más. Sin embargo, es prudente que aquellos pacientes que reciben Ranitidina IV a dosis ≥ 100 mg 4 veces al día durante 5 días o más, se controle SGPT diariamente a partir del 5^o día por el resto de la terapia IV.
- 4.- Se ha reportado raramente bradicardia asociada con la administración rápida de Ranitidina inyectable, habitualmente en pacientes con factores de predisposición a disturbios en el ritmo cardiaco. Se recomienda no exceder la velocidad de administración.
- 5.- Raramente, se reportó que Ranitidina podía precipitar ataque de porfiria aguda en pacientes con porfiria aguda. Ranitidina debería evitarse en pacientes con historia de porfiria aguda.

Test de Laboratorio

Pueden producirse falso positivo en test de proteinuria en el análisis con tiras reactivas (por ej.: MULTISTIX) durante la terapia con RANITIDINA DENVER FARMA, por lo cual, se recomienda realizar el test con sulfosalicílico.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Se ha comprobado que la Ranitidina afecta la biodisponibilidad de otras drogas, por diferentes mecanismos, como: competición por la secreción tubular renal, alteración del pH gástrico e inhibición de las enzimas del citocromo P450.

Procainamida: La Ranitidina, como sustrato del sistema de transporte renal del catión orgánico, puede afectar el Clearance de otras drogas que se eliminan por esta vía. Dosis altas de Ranitidina (por ej: las usadas en el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison) han demostrado que reducen la excreción renal de procainamida y N-acetil procainamida, resultando en un incremento de los niveles plasmáticos de dichas drogas. Aunque estas interacciones es poco probable que sean clínicamente significativas a dosis normales de Ranitidina. Es prudente monitorear la toxicidad por procainamida, cuando se administra Ranitidina oral en dosis que exceden los 300 mg diarios.

Warfarina: Se reportó que cuando se administra concomitantemente Ranitidina y warfarina, los pacientes presentaban alteraciones en el tiempo de protrombina. Debido a que el índice terapéutico es estrecho, se recomienda monitorear el aumento o la disminución del tiempo de protrombina, durante el tratamiento concomitante con Ranitidina.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

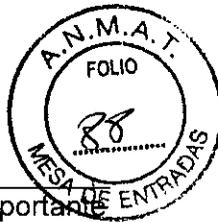
DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

3097



La Ranitidina puede alterar la absorción de las drogas, para las cuales el pH gástrico es importante y determinante en la biodisponibilidad de las mismas.

Esto puede provocar un aumento de la absorción (por ej.: ketoconazol, atazanavir, delavirdine, gefitinib). Se recomienda monitoreos clínicos adecuados.

Atazanavir: La absorción de atazanavir puede verse modificada debido a la interacción con agentes que aumentan el pH gástrico. Se debe usar con precauciones. Ver el prospecto de atazanavir y seguir las recomendaciones.

Delavirdina: La absorción de la delavirdina puede verse modificada debido a las interacciones con drogas que aumentan el pH gástrico. No se recomienda el uso crónico de antagonistas de los receptores H₂ con delavirdina.

Gefitinib: La exposición del Gefitinib se ve reducida al 44% cuando se coadministra con Ranitidina y bicarbonato de sodio (dosis para mantener el pH por encima de 5). Se debe usar con precaución.

Glipizide: En los pacientes diabéticos, la exposición de glipizide se incrementa un 34% después de una dosis única de 150 mg de Ranitidina oral. Se recomienda un monitoreo clínico cuando se inicia o discontinúa el tratamiento con Ranitidina.

Ketoconazol: La exposición de ketoconazol oral se reduce por encima del 95% cuando se administra con Ranitidina en un régimen para mantener el pH en 6 o más arriba. El grado de interacción con la dosis usual de Ranitidina oral (150 mg 2 veces al día) no se conoce.

Midazolam: La exposición al midazolam oral en 5 voluntarios sanos se vio incrementada en más del 65% cuando se administró con Ranitidina oral a dosis de 150 mg 2 veces al día. Sin embargo, en otro estudio de interacción recibieron midazolam IV, y una dosis de 300 mg de Ranitidina oral, la exposición del midazolam aumentó un 9%. Cuando se coadministra midazolam con Ranitidina, se debe monitorear a los pacientes por sedación excesiva o prolongada.

Triazolam: La exposición al triazolam, en voluntarios sanos, se incrementó en aproximadamente una 30% cuando se coadministro con Ranitidina oral a dosis de 150 mg 2 veces al día. Se debe monitorear a los pacientes por sedación excesiva o prolongada.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Deterioro de la Fertilidad

En estudios que abarcaba todo el periodo de vida de ratones y ratas a los que se les administró dosis mayores a 2,000 mg/kg/día, no se observaron efectos tumorigenicos o carcinogénicos.

En tests de mutagenicidad con bacterias standards (Salmonella, E. Coli), la Ranitidina no demostró ser mutagénica a dosis mayores a la dosis máxima recomendada para estos ensayos.

En un ensayo letal dominante, a una dosis única oral de 1000 mg/kg en ratas macho, no produjo ningún efecto sobre los resultados para 2 apareamientos por semana durante 9 semanas.

Embarazo

Efectos teratogénicos: Categoría de Embarazo: B.

Estudios de reproducción realizados en ratas y conejos que recibieron dosis de Ranitidina mayores a 160 veces la dosis humana, no revelaron evidencia de deterioro de la fertilidad o daño fetal. Sin embargo no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en humanos, esta droga debe ser usada durante el embarazo solamente si es claramente necesario.

Lactancia

La Ranitidina se excreta en la leche humana. Se debe tener precaución cuando Ranitidina es administrada a una mujer que esta amamantando.

Uso pediátrico

Se ha establecido la efectividad y seguridad de RANITIDINA DENVER FARMA en niños de 1 mes hasta 16 años para el tratamiento de la ulcera duodenal y gástrica, ERGE y esofagitis erosiva y para el mantenimiento de las úlceras duodenales y gástricas curadas.

El uso de RANITIDINA DENVER FARMA en este grupo etéreo se encuentra respaldado por estudios adecuados y bien controlados en adultos, así como también por datos farmacocinéticas en pacientes pediátricos y por el análisis de la literatura publicada.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos para el tratamiento de la enfermedad por hipersecreción o el mantenimiento de la esofagitis erosiva curada.

Tampoco se ha establecido la seguridad y eficacia en neonatos (menores de 1 mes de edad)

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

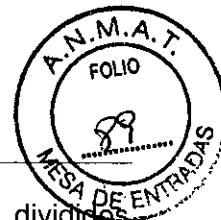
DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

3097



Uso geriátrico

Se realizó un estudio clínico controlado donde participaron sujetos de USA y otros países, divididos en 2 grupos, uno de 4197 sujetos cuyas edades estaban entre los 65 años y más y otro subgrupo de 899 sujetos cuyas edades estaban entre 75 años y más. Se observó que no había diferencias en cuanto a la seguridad y eficacia en general, entre estos sujetos y sujetos jóvenes. En otra experiencia clínica informada, no se observó diferencias en las respuestas de estos pacientes ancianos y los más jóvenes, pero no se puede descartar un aumento de la sensibilidad en algunos individuos mayores.

Se conoce que la Ranitidina es sustancialmente excretada por los riñones y que el riesgo de toxicidad con esta droga, es mayor en aquellos pacientes con deterioro de la función renal. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más posibilidad de tener disminuida su función renal, se debe tener precaución cuando se determina la dosis, se recomienda el monitoreo de la función renal.

REACCIONES ADVERSAS

Se han reportados dolores transitorios en el sitio de la inyección IM. Se reportó quemazón o pinchazos locales transitorios cuando se administro RANITIDINA DENVER FARMA IV.

Los siguientes efectos adversos se han reportado tanto en estudios clínicos como en el tratamiento rutinario de los pacientes, para RANITIDINA DENVER FARMA oral e inyectable.

En muchos casos, que estos efectos se deban a la Ranitidina no está claro. El dolor de cabeza a veces parece estar relacionado con el tratamiento con Ranitidina.

- Sistema Nervioso Central:

Raras: Malestar general, mareos, somnolencia, insomnio y vértigo.

Raras: se han reportado casos reversibles de confusión mental, agitación, depresión y alucinaciones, preferentemente en pacientes ancianos con enfermedades severas.

Raras: se han reportado casos de visión borrosa reversible, debida a un cambio en la acomodación.

Raras: se han reportado casos de disturbios motores involuntarios reversibles.

- Cardiovascular:

Al igual que otros bloqueadores H₂, raramente se han reportado arritmias tales como taquicardia, bradicardia, bloqueo auriculoventricular y latidos ventriculares prematuros.

- Gastrointestinal:

Raramente se han reportado constipación, diarrea, nauseas / vómitos, malestar o dolor de abdominal.

- Hepáticos:

Ocasionalmente se reportaron casos de hepatitis hepatocelular, colestática y mixta, con o sin ictericia. En tales circunstancias, se debe interrumpir el tratamiento con Ranitidina inmediatamente. Estos eventos son usualmente reversibles; aunque en rara circunstancias se ha producido la muerte.

Raramente se ha reportado casos de fallo hepático. En voluntarios sanos, los valores de SGPT se han incrementado al menos 2 veces con respecto a los niveles previos al tratamiento, en 6 de 12 sujetos que recibieron 100 mg IV de Ranitidina 4 veces al día durante 7 días y en 4 de 24 sujetos que recibieron 50 mg IV de Ranitidina 4 veces al día durante 5 días.

- Músculo-esquelético:

Raras: se ha reportado artralgiyas y mialgias.

- Hematológicos:

Algunos pacientes han presentado cambios en el recuento sanguíneo (leucopenia, granulocitopenia y trombocitopenia). Estos fueron generalmente reversibles.

Raras: se han reportado casos de agranulocitosis, pancitopenia, a veces hipoplasia estrecha, y anemia aplásica. Se han reportado muy raramente casos de anemia hemolítica inmune adquirida.

- Endocrino:

Estudios en animales y humanos se mostró que la Ranitidina no estimula la secreción de la hormona pituitaria y no tiene actividad antiandrogénica y la ginecomastia e impotencia que son

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

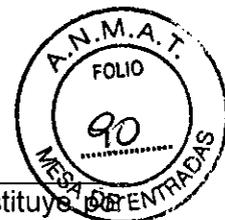
DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

3097



inducidas por la cimetidina en pacientes con hipersecreción, se resuelve cuando se sustituye RANITIDINA DENVER FARMA.

Sin embargo, se han reportado casos ocasionales de impotencia y de pérdida de la libido, en hombres que habían recibido tratamiento con Ranitidina, aunque su incidencia no difiere de la de la población en general. Raramente, se han reportado tanto en hombres como mujeres casos de síntomas y afecciones de las mamas, que incluye galactorrea y ginecomastia.

- *Piel y Tejido subcutáneo:*

Rash y raramente incluye casos de eritema multiforme. Raramente casos de alopecia y vasculitis.

- *Respiratorio:*

Un importante estudio epidemiológico, sugiere un aumento del riesgo de desarrollo de neumonía, en usuarios usuales de antagonista de los receptores histaminicos H₂ (H₂Ras) comparado con pacientes que han interrumpido el tratamiento con H₂Ras, con un riesgo relativo observado de 1.63 (IC95%, 1.07 -2.48). Sin embargo, no se ha establecido la relación causal entre el uso de H₂Ras y la neumonía.

- *Otros:*

Raras: reacciones de hipersensibilidad (por ej. Broncoespasmos, fiebre, rash, eosinofilia), anafilaxis, edema angioneurótico, nefritis intersticial aguda y pequeños incrementos de la creatinina sérica.

SOBREDOSIS

La experiencia en sobredosis es limitada tanto para RANITIDINA DENVER FARMA oral e inyectable. Se han reportado ingestiones aguda de aproximadamente 18 g oral, que se han asociado con efectos adversos transitorios similares a los enumerados en la experiencia clínica. Además, se han reportado anomalías en el caminar e hipotensión.

Cuando se produce una sobredosis, las medidas habituales son eliminar la droga no absorbida por el tracto gastrointestinal, monitoreo clínico y terapia de apoyo.

En estudios con perros que recibieron dosis de Ranitidina en exceso 225 mg/kg/día, presentaron temblores, vómitos y agitación respiratoria.

Dosis orales de 1000 mg/kg en ratones, no son letales. Los valores de LD₅₀ IV en ratones y ratas es de 77 y 83 mg/kg, respectivamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

MODO DE CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente menor a 30° C, proteger de la luz.

PRESENTACION

Envase conteniendo 1, 3, 5, 10, 50 y 100 ampollas x 5 ml, siendo estos dos últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.601

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

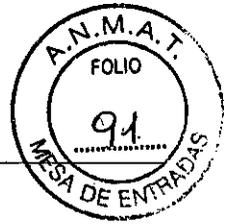
1

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



ORIGINAL

3097



DENVER FARMA

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Julio 2014

Disposición ANMAT N°:

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico