



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

DISPOSICIÓN Nº **0214**

BUENOS AIRES, 11 ENE 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006232-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto MEGALEX / DOMPERIDONA - RANITIDINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10 mg - 150 mg, autorizado por el Certificado Nº 36.091.

§ Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 114 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

9
1072



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

DISPOSICIÓN Nº **0214**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 84 a 113, desglosando de fojas 84 a 93, para la Especialidad Medicinal denominada MEGALEX / DOMPERIDONA - RANITIDINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10 mg - 150 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 36.091 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 al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-006232-12-6

DISPOSICIÓN Nº

0214

nc

Dr. OTTO A. LORENCHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

MGR



PROYECTO DE PROSPECTO

**MEGALEX
DOMPERIDONA
RANITIDINA**
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:
Domperidona 10 mg, Ranitidina clorhidrato 150 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina 141,00 mg, croscarmelosa sódica 6,00 mg, estearato de magnesio 3,00 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 4,71 mg, polietilenglicol 6000 2,02 mg, dióxido de titanio 2,50 mg, talco 1,13 mg, amarillo ocaso laca 17% 0,05 mg.

Acción terapéutica

Inhibidor de la secreción ácida gástrica, antiemético y proquinético.
Código ATC: A02BA02 / A03FA03.

Indicaciones

Tratamiento a corto plazo de la úlcera duodenal activa.
Tratamiento de mantenimiento, a bajas dosis, para los casos de úlcera duodenal aguda cicatrizada.
Condiciones hipersecretoras patológicas (ej. Síndrome de Zollinger - Ellison y mastocitosis sistémica).
Tratamiento a corto plazo de la úlcera gástrica benigna en actividad.
Terapia de mantenimiento, a bajas dosis, para los pacientes con úlcera gástrica luego de la cicatrización.
Reflujo gastroesofágico.
Esofagitis por reflujo diagnosticada endoscópicamente.
Tratamiento de mantenimiento de la esofagitis erosiva cicatrizada.
Hernia hiatal.

Propiedades farmacológicas

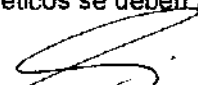
Acción farmacológica

Ranitidina:

Es un antagonista de los receptores H₂ de la histamina de acción específica y rápida. Inhibe la secreción, tanto la estimulada como la basal, de ácido gástrico, reduciendo el volumen y el contenido en ácido y pepsina de la secreción. Su efecto tiene una duración relativamente prolongada, de manera que una dosis única de 150 mg suprime eficazmente la secreción de ácido gástrico durante doce horas.

Domperidona:

Es un antagonista dopaminérgico con propiedades antieméticas. Domperidona no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Entre sus usuarios, especialmente adultos, son muy raros los efectos secundarios extrapiramidales sin embargo, la domperidona estimula la secreción de prolactina en la hipófisis. Sus efectos antieméticos se deben a una combinación de acción periférica


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
25 - Directora Técnica / M.P. 15259

Moar



(gastrocinética) y antagonismo de los receptores de la dopamina en la zona de emisión de los quimiorreceptores, que se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica en el área postrema. Estudios en animales, junto con las bajas concentraciones constatadas en el cerebro, indican un efecto predominantemente periférico de la domperidona sobre los receptores dopaminérgicos. Estudios en humanos han demostrado que la domperidona oral incrementa la presión del esfínter esofágico inferior, mejora la motilidad antroduodenal y acelera el vaciamiento gástrico. No tiene efectos sobre la secreción gástrica.

Farmacocinética

Ranitidina

Absorción:

La biodisponibilidad de la ranitidina por vía oral es de alrededor del 50%. Las concentraciones plasmáticas máximas, generalmente entre 300-550 mg/ml, aparecen a las 2-3 horas tras la administración de 150 mg. Las concentraciones plasmáticas de ranitidina son proporcionales hasta dosis de 300 mg por vía oral inclusive.

Metabolismo:

La ranitidina no se metaboliza completamente.

El metabolismo de la ranitidina es similar tanto si se administra por vía oral como por vía intravenosa; aproximadamente el 6% de la dosis que se excreta en orina se halla en forma de óxido de nitrógeno, 2% como óxido de azufre, 2% en forma de desmetil-ranitidina y 1-2% como análogo del ácido furoico.

Eliminación:

La eliminación del fármaco es, fundamentalmente, por secreción tubular. El 60-70% de una dosis oral de 150 mg de ranitidina marcada con tritio se excreta en orina y el 26% en heces. Un análisis de orina de 24 horas mostró que el 35% de la dosis correspondía a fármaco inalterado.

Características en grupos especiales de pacientes:

Niños (de 3 años en adelante): los escasos datos farmacocinéticos han mostrado que no hay diferencias significativas en la semivida (rango para niños de 3 años en adelante: 1,7-2,2 h) y aclaramiento plasmático (rango para niños de 3 años en adelante: 9-22 ml/min/kg) entre niños y adultos sanos que recibieron ranitidina por vía oral, una vez que se hizo el ajuste por peso corporal.

Domperidona

Absorción:

En ayunas, la domperidona se absorbe rápidamente tras la administración por vía oral, alcanzando su máxima concentración plasmática a los 30-60 minutos. La baja biodisponibilidad absoluta de la domperidona oral (aproximadamente el 15 %) se debe a un amplio efecto metabólico de primer paso en la pared intestinal y el hígado. Aunque su biodisponibilidad se acentúa en personas normales al ingerirla después de la comida, los pacientes con molestias digestivas deben tomarla 15-30 minutos antes de comer. Una baja acidez gástrica deteriora su absorción. La biodisponibilidad oral de domperidona disminuye con la administración previa concomitante de cimetidina y bicarbonato de sodio. Cuando el fármaco se toma por vía oral después de una comida, el tiempo de absorción máxima se retrasa ligeramente y el ABC (área bajo la curva) experimenta un leve aumento.

Distribución:

La domperidona por vía oral no parece acumularse o inducir su propio metabolismo; la concentración plasmática máxima a los 90 minutos, después de dos semanas de la administración por vía oral de 30 mg al día, fue de 21 ng/ml, casi la misma que los 18 ng/ml registrados tras la primera dosis. La domperidona se une a proteínas plasmáticas en un 91-93%. Estudios de

Laboratorios Phoenix S.A. de C.V.
Victoria Carolina Martínez
Co - Directora Técnica / M.P. 19259



distribución en animales con el fármaco marcado isotópicamente han mostrado una amplia distribución tisular, pero una baja concentración cerebral. En ratas, atraviesa la placenta en pequeñas cantidades.

Metabolismo:

La domperidona sufre un rápido y amplio metabolismo hepático por hidroxilación y N-dealquilación. Ensayos *in vitro* con inhibidores diagnósticos han revelado que CYP3A4 es la forma principal del citocromo P450 implicada en la N-dealquilación de la domperidona, mientras que CYP3A4, CYP1A2 y CYP2E1 intervienen en la hidroxilación aromática de la domperidona.

Eliminación:

La eliminación urinaria y fecal representa el 31 y 66% de la dosis oral, respectivamente. La proporción del fármaco que se elimina inalterada es pequeña (10% de la excreción fecal y aproximadamente 1% de la excreción urinaria). La semivida plasmática tras una sola dosis oral es de 7-9 horas en sujetos sanos, pero está aumentada en pacientes con insuficiencia renal grave.

Posología y modo de administración

La posología será establecida por el médico en función de la severidad del proceso a tratar y la respuesta obtenida. Por lo tanto el siguiente esquema posológico se indica sólo a modo de orientación:

Úlcera duodenal activa: la dosis recomendada es de un comprimido dos veces por día, por la mañana después del desayuno y por la noche, antes de acostarse.

Dosis de mantenimiento de la úlcera duodenal cicatrizada: un comprimido por la noche antes de acostarse.

Condiciones hipersecretoras patológicas (Síndrome de Zollinger – Ellison): un comprimido, dos veces por día. Pueden administrarse hasta 6 g/día en pacientes con enfermedad severa.

Úlcera gástrica benigna: un comprimido dos veces por día.

Dosis de mantenimiento de la úlcera gástrica cicatrizada: un comprimido por la noche, antes de acostarse.

Reflujo gastroesofágico: un comprimido dos veces por día.

Esofagitis erosiva: un comprimido cuatro veces por día.

Dosis de mantenimiento de la esofagitis erosiva cicatrizada: un comprimido dos veces por día.

Contraindicaciones

Niños menores de 12 años de edad.

Hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o alguno de los excipientes.

Ranitidina:

Pacientes con porfiria aguda.

Domperidona:

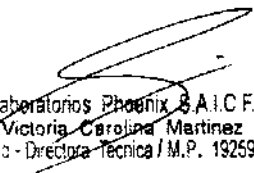
Pacientes con tumor hipofisario secretor de prolactina (prolactinoma).

Domperidona no debe usarse cuando la estimulación de la motilidad gástrica pudiera ser peligrosa: en hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación.

Advertencias y precauciones

Ranitidina:

Antes de comenzar el tratamiento en pacientes con úlcera gástrica, debe excluirse la posible existencia de un proceso maligno ya que el tratamiento con ranitidina podría enmascarar los síntomas de carcinoma gástrico.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Dc - Directora Técnica / M.P. 19259



La ranitidina se excreta por vía renal y, por eso, los niveles plasmáticos del fármaco se incrementan en pacientes con insuficiencia renal. La posología debe ajustarse en esta población. Raramente se han comunicado casos indicativos de que ranitidina puede causar ataques de porfiria aguda. Por consiguiente, no se recomienda administrar ranitidina a pacientes con historia de porfiria aguda.

La experiencia clínica con ranitidina en niños es muy limitada, por lo que la conveniencia de emplearla debe ser evaluada, en cada caso concreto, frente a la posibilidad de riesgos iatrogénicos imprevistos. En pacientes de edad avanzada, personas con enfermedad pulmonar crónica, diabetes o inmunocomprometidos, puede que exista un aumento del riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad. En un estudio epidemiológico amplio se ha demostrado un aumento del riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad en los pacientes que toman antagonistas de los receptores H₂ solo frente a aquellos que habían finalizado el tratamiento, con un incremento del riesgo relativo ajustado observado del 1,82 (95% IC, 1,26-2,64).

Domperidona:

Uso durante la lactancia:

La cantidad total de domperidona excretada en la leche materna se espera que sea menor de 7 µg por día en los regímenes de dosificación mayores recomendados. Se desconoce si esto es perjudicial para el recién nacido. Por lo tanto, la lactancia no está recomendada para las madres que toman domperidona.

Uso en trastornos hepáticos:

Dado que la domperidona se metaboliza de forma importante en el hígado, domperidona no debe usarse en pacientes con deterioro de la función hepática.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina sérica > 6 mg/100 ml, es decir, > 0,6 mmol/l), la semivida de eliminación de la domperidona se incrementó de 7,4 a 20,8 horas, pero los niveles plasmáticos permanecieron más bajos que en voluntarios sanos. Puesto que la parte del fármaco que se elimina inalterada por vía renal es muy pequeña, en caso de una única administración no es probable que se requiera un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En cambio, en la administración repetida, la frecuencia de dosificación debe reducirse a una o dos veces al día, en función de la gravedad del deterioro, y puede ser necesario disminuir la dosis. Por lo tanto, los pacientes con tratamientos prolongados deben seguir revisiones de forma regular.

Uso con inhibidores potentes CYP3A4:

Debería evitarse la coadministración con ketoconazol oral, eritromicina y otros inhibidores potentes del CYP3A4 que prolongan el intervalo QTc (ver sección *Interacciones medicamentosas*).

Prolongación del intervalo QT:

Los estudios electrofisiológicos *in vitro* e *in vivo* han mostrado que en general domperidona posee un leve potencial para prolongar el intervalo QT en humanos. Los estudios *in vitro* en células aisladas que fueron sometidas a una transfección con HERG y en miocitos aislados de cobayas, mostraron que el índice de exposición oscilaba entre 5 y 30 veces, tomando como base los actuales valores inhibitorios IC₅₀ a través de los canales iónicos IKr en comparación a las concentraciones plasmáticas libres en humanos después de la administración de una dosis diaria máxima de 20 mg (q.i.d.). Los márgenes de exposición para la prolongación de la duración del potencial de acción en experimentos *in vitro* en tejidos aislados cardíacos, excedieron las concentraciones plasmáticas libres en humanos para una dosis diaria máxima (20 mg q.i.d.) 17 veces. Sin embargo, los márgenes de seguridad en estudios *in vitro* modelos proarrítmicos (modelo de corazón aislado perfundido Langendorff) y en modelos *in vivo* (perro, cobaya, conejos sensibilizados para torsade de pointes)

Laboratorios Phoenix S.A.C.F.
Victoria Carolina Martínez
C.C. - Directora Técnica M.P. 19259



PHOENIX

excedieron las concentraciones plasmáticas libres en humanos para la dosis diaria máxima (20 mg q.i.d.) en más de 17 veces. Las concentraciones plasmáticas libres de domperidona pueden aumentar hasta 10 veces en presencia de inhibición del metabolismo vía CYP3A4.

Pediatría:

La seguridad y efectividad en niños no ha sido bien establecida.

Interacciones medicamentosas

Ranitidina:

Puede afectar potencialmente la absorción, metabolismo o eliminación renal de otros fármacos.

La alteración de las características farmacocinéticas puede requerir un ajuste de la dosis de los medicamentos afectados o la interrupción del tratamiento.

Las interacciones ocurren por distintos mecanismos entre los que se encuentran:

1) Inhibición del sistema de las oxigenasas de función mixta, ligado al citocromo P450:

La ranitidina a las dosis terapéuticas habituales no potencia la acción de fármacos que son metabolizados por esta enzima tales como diazepam, lidocaína, fenitoína, propranolol y teofilina.

Se han comunicado casos de modificación del tiempo de protrombina con anticoagulantes cumarínicos (por ejemplo warfarina). Debido a su estrecho margen terapéutico, se recomienda una monitorización estrecha del aumento o disminución del tiempo de protrombina durante el tratamiento concomitante con ranitidina.

2) Competencia por la secreción a través del túbulo renal:

Debido a que ranitidina se elimina parcialmente a través de un sistema catiónico, puede afectar al aclaramiento de otros fármacos que se eliminan por esta ruta. Dosis elevadas de ranitidina (por ejemplo las utilizadas para el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison) pueden disminuir la excreción de procainamida y N-acetilprocainamida, causando un aumento de los niveles plasmáticos de estos fármacos.

3) Modificación del pH gástrico:

La biodisponibilidad de algunos fármacos puede verse afectada produciéndose bien un aumento de la absorción (por ejemplo: triazolam, midazolam, glipizida) o bien una disminución de la absorción (por ejemplo: ketoconazol, atazanavir, delaviridina, gefitinib).

No hay evidencia de interacción entre la ranitidina administrada por vía oral y amoxicilina y metronidazol. La administración concomitante de dosis elevadas (2 g) de sucralfato puede disminuir la absorción de ranitidina. Este efecto no tiene lugar si la administración de sucralfato se realiza 2 horas después de la de ranitidina.

Aunque probablemente carece de significación clínica, la absorción de ranitidina puede disminuir con la administración concomitante en ayunas de antiácidos con alta capacidad de neutralización (>100 mEq; por ejemplo, altas dosis de hidróxido de aluminio o magnesio).

La absorción de ketoconazol puede reducirse por la administración de agentes que reducen la secreción ácida. Los antagonistas de los receptores H₂ de la histamina, tal como ranitidina, deben administrarse por lo menos 2 horas antes del ketoconazol.

Domperidona:

La principal vía metabólica de domperidona es a través del CYP3A4. Datos obtenidos *in vitro* sugieren que el uso concomitante con fármacos que inhiben significativamente este enzima puede dar lugar a un aumento de los niveles en plasma de domperidona.

Estudios individuales farmacocinéticos/farmacodinámicos *in vivo* para evaluar la interacción con ketoconazol oral o con eritromicina oral en individuos sanos, confirmaron que estos fármacos



Laboratorios Phoenix S.A.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Dc - Directora Técnica / M.P. 19259



ejercían una potente inhibición del metabolismo de primer paso de la domperidona mediado por el CYP3A4.

Con la combinación de domperidona oral 10 mg administrada cuatro veces al día y ketoconazol 200 mg dos veces al día, se vio durante el periodo de observación una prolongación del QTc media de 9,8 ms, con cambios en los puntos de tiempo individuales comprendidos en un intervalo de 1,2 a 17,5 ms. Con la combinación de domperidona 10 mg cuatro veces al día y eritromicina oral 500 mg tres veces al día, se vio durante el periodo de observación que la media del QTc se prolongó cerca de 9,9 ms, con cambios en los puntos de tiempo individuales en un rango desde 1,6 a 14,3 ms. Tanto la C_{máx} como el ABC de la domperidona en el periodo estacionario se incrementaron aproximadamente en tres veces en cada uno de estos estudios de interacción. En estos estudios cuando se administra domperidona en monoterapia a dosis orales de 10 mg cuatro veces al día, da como resultado un aumento del QTc medio de 1,6 ms (estudio de ketoconazol) y 2,5 ms (estudio de eritromicina), mientras que el ketoconazol administrado en monoterapia (200 mg dos veces al día) y eritromicina administrado en monoterapia (500 mg tres veces al día) condujo a un incremento en el QTc de 3,8 y 4,9 ms, respectivamente, durante el periodo de observación.

Interferencias con pruebas de laboratorio

Ranitidina:

Prueba de secreción ácida gástrica: no debe administrarse ranitidina 24 horas antes de la prueba.

Pruebas cutáneas con extractos de alérgenos: ranitidina puede disminuir la respuesta de eritema/edema por la inyección subcutánea de extractos alérgenos y, por consiguiente, no debe tomarse ranitidina en las 24 horas anteriores a la prueba.

Prueba de proteínas en orina: puede producirse una reacción falsamente positiva con tiras reactivas durante el tratamiento con ranitidina, por lo que se recomienda que las pruebas se realicen con ácido sulfosalicílico.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Ranitidina

Se han realizado exhaustivos estudios toxicológicos de evaluación de la seguridad de la ranitidina, utilizando dosis muy superiores a las administradas en el uso clínico. Los resultados muestran que la ranitidina carece de efectos tóxicos tras la administración única y repetida. En estudios de mutagenicidad y oncogenicidad, carece de potencial genotóxico y oncogénico. La dilatada experiencia clínica confirma la seguridad de la utilización del fármaco.

Efectos teratogénicos

Ranitidina:

En estudios de organogénesis, la ranitidina no causa efectos teratogénicos.

Los estudios de teratogénesis experimentales negativos no permiten sospechar malformaciones en la especie humana.

Domperidona:

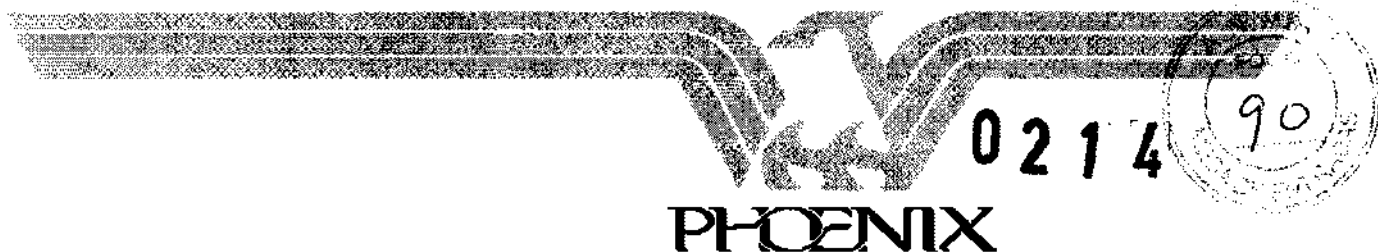
Se observaron efectos teratogénicos en ratas, a una dosis alta, dosis tóxica materna (más de 40 veces la dosis humana recomendada). No se observó teratogenicidad en ratones y conejos.

Embarazo

No se dispone de suficientes estudios controlados en mujeres embarazadas, por lo que se aconseja evitar la administración de este medicamento durante el embarazo.

Ranitidina:


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Dc - Directora Técnica / M.P. 13259



Los estudios de teratogénesis experimentales negativos no permiten sospechar malformaciones en la especie humana. No obstante, sólo debe ser usado durante el embarazo si se considera esencial. La ranitidina atraviesa la barrera placentaria. Las dosis terapéuticas de ranitidina administradas a pacientes obstétricas, durante el parto o cesárea, no han mostrado ningún efecto adverso sobre el mismo o sobre el progreso neonatal.

Se recomienda evitar la administración durante el embarazo (especialmente en los tres primeros meses) a menos que a juicio del médico se estime imprescindible.

Domperidona:

Existen datos poscomercialización limitados en mujeres embarazadas. Un estudio en ratas ha mostrado toxicidad reproductiva a una dosis alta, dosis tóxica materna. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por lo tanto, domperidona debe ser únicamente utilizado durante el embarazo cuando los beneficios terapéuticos esperados lo justifiquen.

Lactancia

Se aconseja evitar la lactancia durante el periodo de administración de este medicamento.

Ranitidina:

La ranitidina se excreta en la leche materna. Se recomienda evitar la administración durante la lactancia, a menos que a juicio del médico se estime imprescindible.

Domperidona:

El fármaco se elimina por la leche materna de ratas lactantes (principalmente en forma de metabolitos: concentración máxima de 40 y 800 ng/ml, tras la administración oral e intravenosa de 2,5 mg/kg, respectivamente). En mujeres que están amamantando las concentraciones de domperidona en la leche materna son del 10% al 50% de las correspondientes concentraciones plasmáticas y no se espera supere 10 ng/ml. La cantidad total de domperidona excretada en la leche humana se espera sea menor de 7µg por día en los regímenes de dosificación mayores. Se desconoce si esto resulta perjudicial para el recién nacido. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia en madres que estén tomando domperidona.

Reacciones adversas

Ranitidina

Las siguientes reacciones adversas han sido obtenidas, a través de ensayos clínicos y de notificaciones espontáneas.

Las reacciones adversas se relacionan por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o Muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo notificaciones aisladas.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

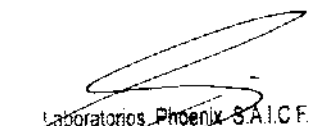
Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: leucopenia y trombocitopenia (normalmente reversibles). Agranulocitosis o pancitopenia y, en ocasiones acompañadas de hipoplasia o aplasia medular.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones de hipersensibilidad (urticaria, edema angioneurótico, fiebre, broncoespasmo, hipotensión y dolor torácico).

Muy raras: shock anafiláctico.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Directora Técnica / M.P. 19259



Estas reacciones se han notificado tras la administración de una sola dosis de ranitidina.

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: confusión mental transitoria, depresión y alucinaciones, especialmente en pacientes gravemente enfermos y de edad avanzada.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras: cefalea (algunas veces grave), mareos y trastornos de movimientos de tipo involuntario reversibles.

Trastornos oculares

Muy raras: visión borrosa reversible, lo que indica un cambio en la acomodación.

Trastornos vasculares

Muy raras: vasculitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy raras: pancreatitis aguda, diarrea.

Poco frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento, náuseas (estos síntomas mejoran generalmente con el tratamiento continuado).

Trastornos hepato biliares

Raras: cambios transitorios y reversibles de las pruebas de la función hepática.

Muy raras: hepatitis (hepatocelular, hepatocanalicular o mixta) acompañada o no de ictericia, usualmente reversible.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: erupción ("rash") cutánea.

Muy raras: eritema multiforme y alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: síntomas musculoesqueléticos como artralgia y mialgia.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: nefritis intersticial aguda.

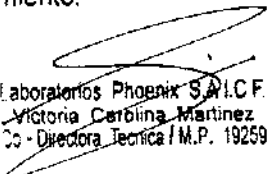
Raras: aumento de la creatinina plasmática (normalmente leve, que se normaliza durante el tratamiento continuado).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras: impotencia reversible. Síntomas y trastornos de la mama tales como ginecomastia y galactorrea.

Población pediátrica:

La seguridad de ranitidina se ha determinado en niños de 0 a 16 años con enfermedades relacionadas con la acidez y fue por lo general bien tolerada, con un perfil de reacciones adversas similar al de adultos. Los datos de seguridad a largo plazo son limitados, en especial aquellos relacionados con el desarrollo y crecimiento.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carblina Martínez
Co - Directora Técnica / M.P. 19259

MAR



Domperidona

Las reacciones adversas están clasificadas por frecuencias, utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($>1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($>1/1.000$, $<1/100$), raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$) y muy raras ($<1/10.000$), incluyendo casos aislados.

Trastornos del sistema inmune:

Muy raros: reacciones alérgicas incluyendo anafilaxis, shock anafiláctico, reacción anafiláctica y angioedema.

Trastornos endocrinos:

Raros: aumento de los niveles de prolactina.

Trastornos psiquiátricos:

Muy raros: agitación, nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy raros: efectos secundarios extrapiramidales, convulsión, somnolencia, cefalea.

Trastornos cardiacos: prolongación del QTc (frecuencia no conocida).

Muy raros: arritmias ventriculares.

Trastornos gastrointestinales:

Raros: trastornos gastrointestinales.

Muy raros: diarrea, calambres intestinales transitorios.

Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel:

Muy raros: urticaria, prurito, rash.

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas:

Raros: galactorrea, ginecomastia, amenorrea.

Exploraciones complementarias:

Muy raros: pruebas de la función hepática anormales.

Dado que la hipófisis se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica, la domperidona puede dar origen a una elevación de los niveles de prolactina. Esta hiperprolactinemia puede producir, en casos raros, efectos secundarios neuroendocrinos, como galactorrea, ginecomastia y amenorrea.

Se han descrito muy raramente efectos secundarios extrapiramidales en neonatos y lactantes y excepcionalmente en adultos. Tales efectos desaparecen espontáneamente y completamente al interrumpir la medicación.

Se han notificado principalmente en niños y lactantes, otros efectos relacionados con el sistema nervioso central tales como convulsión, agitación y somnolencia, también muy raros.

Sobredosificación

Ranitidina:

Síntomas y signos

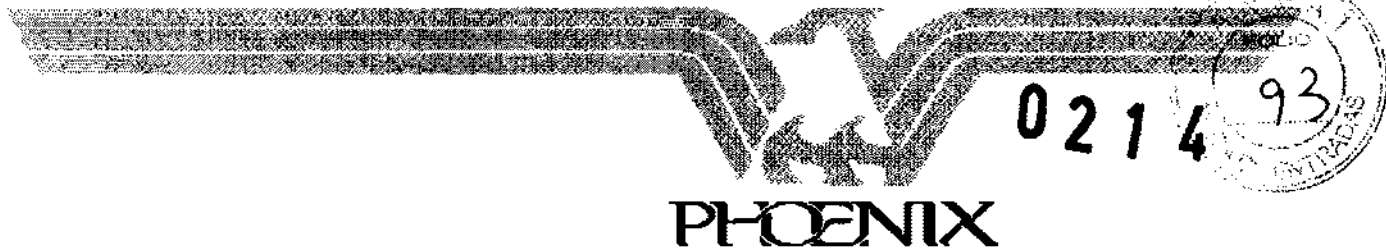
La acción de ranitidina es muy específica y no se esperan problemas concretos tras una sobredosis con las formulaciones de ranitidina.

Tratamiento

Se procederá a un tratamiento sintomático y de mantenimiento según corresponda.

Laboratorios Phoenix S.A. de C.V.
Victoria Carolina Martínez
Co - Directora Técnica I.M.P. 19259

MCA



Domperidona:

Síntomas

La sobredosis se ha notificado principalmente en niños y lactantes. Los síntomas de sobredosificación pueden incluir, agitación, alteración de la conciencia, convulsión, desorientación, somnolencia y reacciones extrapiramidales.

Tratamiento

No hay un antídoto específico para domperidona, pero en caso de sobredosis, se recomienda lavado gástrico así como la administración de carbón activado. Se recomienda la supervisión médica cuidadosa y terapia de soporte.

Para controlar las reacciones extrapiramidales pueden ser de utilidad los fármacos anticolinérgicos, antiparkinsonianos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación

Conservar a temperatura no mayor a 30 °C.

Presentación

Se presenta en envases con 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 36.091.

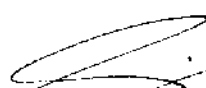
Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F. Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

e-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión:/...../..... - Disp. N°


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
C.C. - Directora Técnica F.M.P. 19259