



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2012-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 26 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-33511524-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-33511524-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELEA PHOENIX S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MEGALEX® / RANITIDINA-DOMPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / RANITIDINA 150 mg – DOMPERIDONA 10 mg; aprobada por Certificado N° 36.091.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ELEA PHOENIX S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MEGALEX® / RANITIDINA-DOMPERIDONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / RANITIDINA 150 mg – DOMPERIDONA

10 mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / RANITIDINA
150 mg – DOMPERIDONA 10 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-
2018-47698131-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 36.091, cuando el
mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado,
haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de
Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-33511524-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.11.26 11:14:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.26 11:14:53 -0300

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 los síntomas de úlcera duodenal activa, úlcera gástrica benigna en actividad, reflujo gastroesofágico, esofagitis por reflujo diagnosticada endoscópicamente, hernia hiatal, dispepsia funcional, especialmente cuando cursen con náuseas o vómitos, sensación de plenitud epigástrica, malestar abdominal o síntomas de regurgitación.

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 (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.

Un estudio exhaustivo en voluntarios sanos, evaluando el efecto de domperidona sobre el intervalo QT no demuestra efectos relevantes. El mismo incluyó un placebo, un fármaco comparador activo y un control positivo y se llevó a cabo en individuos sanos con dosis de hasta 80 mg/día de domperidona, (10 ó 20 mg administrados 4 veces al día). Se observó una diferencia máxima de 3,4 ms en el QTc entre domperidona y placebo en las medias de mínimos cuadrados de la variación con respecto al valor basal con 20 mg de domperidona administrados 4 veces al día el Día 4. El IC del 90% bilateral (1,0 a 5,9 ms) no excedió a 10 ms. En este estudio no se observaron efectos clínicamente relevantes en el QTc cuando

Farm. Noelia Vizzi
Co-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

MEGALEX - Proyecto de Prospecto

REG. N.º 132806752-APN-DEMA-ANMAT
LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. Página 1 de 11
Verticiana Gabriela Torres
DNI N.º 29.537.452
AFILIADA

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:

La dosis recomendada es de un comprimido dos veces por día, por la mañana (antes del desayuno) y por la noche (antes de la cena)

Si los síntomas fueran muy intensos, puede añadirse la toma de un comprimido en el momento en que estos se acentúan.

Dosis máxima 3 comprimidos día.

Usualmente la duración de esta terapia es de 1 semana.

Contraindicaciones

Niños menores de 12 años de edad o con peso inferior a 35kg

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.

En pacientes con prolongación existente conocida de los intervalos de conducción cardíaca, en particular del QTc, pacientes con alteraciones electrolíticas significativas o cardiopatías subyacentes, como insuficiencia cardíaca congestiva.

Está contraindicada la administración de domperidona con fármacos que prolongan el intervalo QT, a excepción de la apomorfina (ver Advertencias y Precauciones).

Está contraindicada la domperidona conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4 (independientemente de sus efectos de prolongación del QT)

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.

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

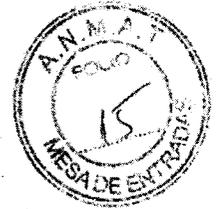
Farm. Noela Vizzi

Co-Directora Técnica M.D. ASER - Proyecto de Prospecto
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Verónica Gabriela Torres
DNI N° 25.537.482

IP-2018-22906752-APROBACION ANMAT
IP-2018-47698151-APN-DERM-ANMAT

Página 3 de 11



ranitidina en monoterapia 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 domperidona se excreta en leche materna. Los lactantes reciben <0.1% de la dosis materna ajustada por peso. Se desconoce si esto es perjudicial para el recién nacido. La ocurrencia de eventos adversos, en particular cardíacos, post exposición no puede excluirse. Por lo tanto, la decisión deberá tomarse en función de la evaluación del balance riesgo beneficio. Se debe tener precaución si hay factores de riesgo de prolongación del QTc en lactantes

Pediatría:

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

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) excedieron las concentraciones plasmáticas libres en humanos para la dosis diaria máxima (20 mg q.i.d.) en más de 17 veces. Domperidona se ha asociado a una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la vigilancia postcomercialización, se han observado muy rara vez prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular en Torsades de pointes en pacientes tratados con domperidona. Estas notificaciones incluían pacientes con factores de riesgo de confusión, alteraciones electrolíticas y tratamiento concomitante, que podrían haber sido factores predisponentes.

Estudios epidemiológicos han demostrado que domperidona se ha asociado a un incremento del riesgo de arritmias ventriculares graves o de muerte súbita cardíaca. Se ha observado un mayor riesgo en pacientes mayores de 60 años, pacientes que toman dosis diarias superiores a 30 mg y pacientes que usan de forma concomitante fármacos que prolongan el intervalo QT o inhibidores de la CYP3A4.

Domperidona se debe utilizar en la dosis eficaz más baja en adultos y niños (> de 12 años).

Domperidona está contraindicada en pacientes con prolongación existente conocida de los intervalos de conducción cardíaca, en particular el QTc, pacientes con trastornos electrolíticos importantes (hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia) o bradicardia, o pacientes con cardiopatías subyacentes, como insuficiencia cardíaca congestiva, por el mayor riesgo de arritmia ventricular. Se sabe que los trastornos electrolíticos (hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia) o la bradicardia aumentan el riesgo de padecer arritmias.

Se debe interrumpir el tratamiento con domperidona si aparecen signos o síntomas asociados a arritmia cardíaca, y los pacientes deben consultarlo con su médico.

Se debe recomendar a los pacientes que notifiquen lo antes posible cualquier síntoma cardíaco.

Uso con apomorfina: La administración de domperidona está contraindicada con fármacos que prolongan el intervalo QT, incluida la apomorfina, salvo que el beneficio de esta administración conjunta sea mayor a los riesgos y se tomen estrictamente las precauciones recomendadas para la administración conjunta que se especifican en el prospecto de la apomorfina.

Población pediátrica: Aunque los efectos secundarios neurológicos son raros el riesgo de efectos secundarios neurológicos es mayor en niños pequeños ya que las funciones metabólicas y la barrera hematoencefálica no están totalmente desarrolladas en los primeros

meses de vida. La sobredosis puede causar síntomas extrapiramidales en niños, pero otras causas deben ser tenidas en consideración.

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 la semivida de eliminación de la domperidona se incrementa. 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 controlados 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).

Las concentraciones plasmáticas libres de domperidona pueden aumentar hasta 10 veces en presencia de inhibición del metabolismo vía CYP3A4. Podría incrementarse el riesgo de prolongación del intervalo QT debida a interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas.

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 procaïnamida y N-acetilprocaïnamida, causando un aumento de los niveles plasmáticos de estos fármacos.

3) Modificación del pH gástrico:

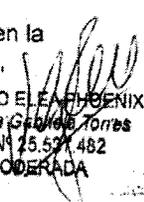
La biodisponibilidad de algunos fármacos puede verse afectada produciéndose bien un aumento de la absorción (por ejemplo: triazolam, midazolam, glipizida) o bien una disminución de la absorción (por ejemplo: ketoconazol, atazanavir, delaviridina, gefitinib).

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.


Farm. Noelia Vizzi
Co-Directora Técnica / M.F. 19992
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Verónica Gabriela Torres
DNI N° 25.571.482
APODERADA

Laboratorio
**ELEA
PHOENIX**



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 esta enzima puede dar lugar a un aumento de los niveles en plasma de domperidona. Aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT debido a las interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas.

El uso concomitante de las siguientes sustancias está contraindicado:

-Fármacos que prolongan el intervalo QTc (riesgo de taquicardia ventricular en Torsades de Pointes):

- antiarrítmicos de clase IA (p. ej., disopiramida, hidroquinidina, quinidina)
- antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol)
- ciertos antipsicóticos (p. ej., haloperidol, pimozida, sertindol)
- ciertos antidepresivos (p. ej., citalopram, escitalopram)
- ciertos antibióticos (p. ej., eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino, espiramicina)
- ciertos agentes antifúngicos (p. ej., fluconazol, pentamidina)
- ciertos agentes antipalúdicos (en particular halofantrina, lumefantrina)
- ciertos medicamentos gastrointestinales (p. ej., cisaprida, dolasetrón, prucaloprida)
- ciertos antihistamínicos (p. ej., mequitazina, mizolastina)
- ciertos medicamentos utilizados en el cáncer (p. ej., toremifeno, vandetanib, vincamina)
- otros medicamentos (p. ej., bepridil, difemanilo, metadona)
- Apomorfina, salvo que el beneficio de la administración conjunta sea mayor a los riesgos, y se tomen estrictamente las precauciones recomendadas para la administración conjunta.

-Inhibidores potentes del CYP3A4 (independientemente de sus efectos de prolongación del intervalo QT), es decir:

- inhibidores de la proteasa (p. ej., ritonavir, saquinavir, telaprevir)
- antifúngicos azólicos sistémicos (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol)
- ciertos antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina y telitromicina)

-No se recomienda el uso concomitante de las siguientes sustancias:

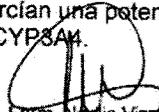
- Inhibidores moderados del CYP3A4, es decir, diltiazem, verapamilo y algunos macrólidos.

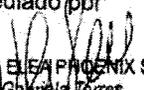
-Se debe tener precaución con el uso concomitante de las siguientes sustancias:

Se debe tener precaución con fármacos que inducen bradicardia e hipotensión, así como con los siguientes macrólidos que prolongan el intervalo QT: azitromicina y roxitromicina (claritromicina está contraindicada porque es un potente inhibidor del CYP3A4). Levodopa: la administración concomitante de domperidona incrementa los niveles plasmáticos de levodopa en un 30-40% aunque no sería necesario modificar la dosis.

La lista de sustancias mencionadas precedentemente es representativa pero no completa

Estudios individuales farmacocinéticos/farmacodinámicos *in vivo* para evaluar la interacción con ketoconazol oral o con eritromicina oral en individuos sanos, confirmaron que estos fármacos ejercían una potente inhibición del metabolismo de primer paso de la domperidona mediado por el CYP3A4.


Farm. Noelia Vizzi
Co-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

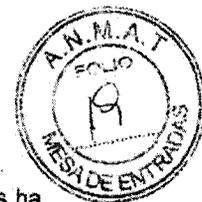

LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Verónica Gabriela Torres
DNI Nº 25.531.482
APODERADA

MEGALEX - Proyecto de Prospecto

IF-2018-07698752-APN-DERIVANMAT

Página 6 de 11

Laboratorio
**ELEA
PHOENIX**



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 período 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:

Domperidona se excreta por la leche humana y los lactantes reciben menos del 0,1% de la dosis materna ajustada por el peso. No se puede descartar la aparición de efectos adversos, en particular efectos cardíacos, tras la exposición a través de la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de utilizar domperidona tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Se debe tener precaución si hay factores de riesgo de prolongación del QTc en lactantes.

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.

No conocidas: disnea.

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 enfermo, de edad avanzada y en pacientes nefróticos.

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 cardíacos:

Muy raras: al igual que otros antagonistas del receptor H_2 puede aparecer bradicardia, bloqueo aurículo ventricular y taquicardia.

Farm. Noa Mizzi
Co-Directora Técnica M.P. 19992
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

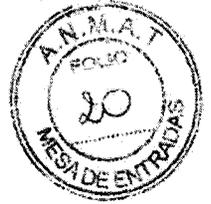
LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Verónica Gabriela Torres
DNI N° 28.537.482
APODERADA

MEGALEX - Proyecto de Prospecto

IF-2018-33006752-APN-DGA#ANMAT
IF-2018-47698131-APN-DERM#ANMAT

Página 8 de 11

Laboratorio
**ELEA
PHOENIX**



Trastornos gastrointestinales

Muy raras: pancreatitis aguda, diarrea.

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

Trastornos hepatobiliares

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 cutánea ("rash").

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.

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. Frecuencia desconocida. (cuando no puede ser estimada).

Trastornos del sistema inmune:

Frecuencia desconocida: reacciones alérgicas incluyendo anafilaxis, shock anafiláctico, reacción anafiláctica y angioedema.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: Pérdida de libido, ansiedad, agitación, nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: efectos secundarios extrapiramidales, mareo, somnolencia, cefalea.

Frecuencia desconocida: convulsiones y desórdenes extrapiramidales, síndromes piernas inquietas.

Trastornos oculares: Frec. Desconocida: Crisis oculógica

Trastornos cardíacos: Frec. Desconocida: arritmias ventriculares, prolongación del QTc, muerte súbita y Torsade de Pointes.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: boca seca. Poco frecuentes: diarrea.

Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel:

Poco frecuentes: rash, prurito. Frec. desconocida: urticaria y angioedema.

Trastornos urinarios: Frec desconocida: retención urinaria.

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas:

Poco frecuentes: galactorrea, mastalgia y sensibilidad mamaria. Frecuencia desconocida: ginecomastia, amenorrea

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Poco frecuentes: astenia.

Exploraciones complementaria: Frec. desconocida: incremento de la prolactina sanguínea y anomalías en pruebas de funcionalidad hepática.

Farm. Noelia Vizzi
Co-Directora Técnica / M.F. 19992

Laboratorio Elea Phoenix S.A.
MEGALEX - Proyecto de Prospecto

[Firma]
LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Verónica Gabriela Torres
DNI Nº 26.537.482
APODERADA

IF-2018-33006722-APN-DC#ANMAT
IF-2018-47698131-APN-DEMA#ANMAT

Página 9 de 11

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. En 45 estudios clínicos donde domperidona se usó a dosis mayores, durante periodos más largos de tiempo y para indicaciones adicionales incluyendo gastroparesis diabética, la frecuencia de reacciones adversas (aparte de la boca seca) se consideró más alta. Esto fue particularmente evidente para acontecimientos farmacológicamente fiables relacionados con aumento de prolactina. Además de las reacciones listadas arriba, también fueron notificadas inquietud, supuración de la mama, aumento del tamaño de mama, hinchazón de mama, depresión, hipersensibilidad, trastorno de la lactancia y menstruación irregular.

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.

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.

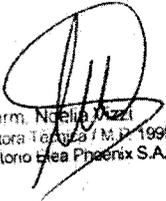
Conservación

Conservar a temperatura no mayor a 30 °C.

Presentación

Se presenta en envases con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

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


Farm. Noelia Mazzini
Co-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Verónica Gabriela Torres
DNI N° 26.537.482

APODERADA

Laboratorio
**ELEA
PHOENIX**



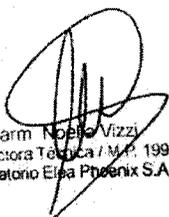
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 36.091.

Director Técnico: Alfredo Boccardo - Farmacéutico.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avenida Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-222-0818. 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:/...../.....



Farm Noelle Vizzi
Co-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Verónica Gabriela Torres
DNI N° 25.537.482
APODERADA

MEGALEX – Proyecto de Prospecto

IE-2018-33906752-APN-DGA#ANMAT
IF-2018-47698131-APN-DERM#ANMAT
Página 11 de 11



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-47698131-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 26 de Septiembre de 2018

Referencia: EX-2018-33511524-prospecto megalex

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.26 13:01:20 -03'00'

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.26 13:01:22 -03'00'