

## PROYECTO DE PROSPECTO

### LAZARTIDINA

### FAMOTIDINA

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

### Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

|                                 |         |    |
|---------------------------------|---------|----|
| Famotidina                      | 20,000  | mg |
| Celulosa microcristalina PH 102 | 101,010 | mg |
| Celulosa microcristalina PH 200 | 142,000 | mg |
| Almidón pregelatinizado         | 49,500  | mg |
| Croscarmelosa sódica            | 6,600   | mg |
| Dióxido de silicio coloidal     | 2,640   | mg |
| Talco                           | 6,600   | mg |
| Estearato de magnesio           | 1,650   | mg |
| Alcohol polivinílico            | 5,28    | mg |
| Polietilenglicol 3350           | 2,68    | mg |
| Talco                           | 1,94    | mg |
| Dióxido de Titanio              | 3,30    | mg |
| Óxido de hierro amarillo        | 0,0302  | mg |

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

|                                 |         |    |
|---------------------------------|---------|----|
| Famotidina                      | 40,000  | mg |
| Celulosa microcristalina PH 102 | 90,965  | mg |
| Celulosa microcristalina PH 200 | 132,000 | mg |
| Almidón pregelatinizado         | 49,500  | mg |
| Croscarmelosa sódica            | 6,600   | mg |
| Oxido de hierro rojo            | 0,045   | mg |
| Dióxido de Silicio Coloidal     | 2,640   | mg |
| Talco                           | 6,600   | mg |
| Estearato de Magnesio           | 1,650   | mg |

|                          |        |    |
|--------------------------|--------|----|
| Alcohol polivinílico     | 5,28   | mg |
| Polietilenglicol 3350    | 2,68   | mg |
| Talco                    | 1,94   | mg |
| Dióxido de Titanio       | 3,30   | mg |
| Óxido de hierro rojo     | 0,0360 | mg |
| Óxido de hierro amarillo | 0,0432 | mg |

## **Acción terapéutica**

Antiulceroso, antagonista de los receptores de histamina H<sub>2</sub>, inhibidores de la secreción gástrica.

## **Indicaciones terapéuticas**

- Úlcera duodenal.
- Úlcera gástrica benigna.
- Prevención de la recidiva de la úlcera duodenal.
- Prevención de la recidiva de la úlcera gástrica benigna.
- Alivio sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) que no ha respondido a las medidas higiénico-dietéticas y a los antiácidos.
- Esofagitis por reflujo gastroesofágico.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico. Antiulcerosos: antagonistas H<sub>2</sub>. Código ATC: A02BA03.

La acción de la famotidina es rápida después de la administración oral y, a las dosis recomendadas, su acción es prolongada y muy eficaz a concentraciones sanguíneas relativamente bajas. La duración de la acción, la concentración plasmática y la recuperación urinaria están relacionadas con la dosis.

### **Mecanismo de acción**

La famotidina es un potente antagonista competitivo de los receptores histamínicos H<sub>2</sub>. La famotidina reduce el volumen y el contenido de ácido y pepsina de la secreción gástrica basal, nocturna y estimulada.

### **Efectos farmacodinámicos**

Después de la administración oral, el inicio del efecto antisecretores se produce en el plazo de una hora; el efecto máximo es dependiente de la dosis y aparece en el plazo de una a tres horas. Dosis orales únicas de 20 y 40 mg inhibieron la secreción ácida nocturna basal en todos los sujetos; la secreción ácida gástrica media se inhibió un 86 % y 94 %, respectivamente, durante un período de al menos 10 horas.

Dosis similares administradas por la mañana suprimieron en todos los sujetos la secreción ácida estimulada por los alimentos, con una supresión media del 76 % y 84 %, respectivamente, 3 a 5 horas después de la administración del fármaco, y del 25 % y 30 %, respectivamente, 8 a 10 horas después de dicha administración. Sin embargo, en algunos sujetos que recibieron la dosis de 20 mg, el efecto antisecretores se dispó antes, en el plazo de 6-8 horas. No hubo un efecto acumulativo con dosis repetidas.

El pH intragástrico nocturno basal aumentó con dosis nocturnas de 20 y 40 mg de famotidina hasta valores medios de 5,0 y 6,4 respectivamente. Cuando famotidina se administró después del desayuno, el pH interdigestivo basal diurno 3 y 8 horas después de la administración de 20 o 40 mg de famotidina aumentó a 5,0 aproximadamente.

La existencia de ERGE parece relacionarse más con el tiempo en que el esófago está expuesto al ácido en 24 horas. En pacientes con ERGE, la administración de 20 mg de famotidina dos veces al día y 40 mg dos veces al día redujo la exposición ácida intraesofágica al rango normal medido mediante monitorización del pH intraesofágico durante 24 horas.

## **Eficacia clínica y seguridad**

En estudios clínicos realizados en pacientes con ERGE y esofagitis erosiva o ulcerativa verificada endoscópicamente, 40 mg dos veces al día fueron más eficaces que 20 mg dos veces al día en la cicatrización de lesiones esofágicas. Las dos pautas posológicas fueron superiores a placebo.

En pacientes tratados con famotidina durante 6 meses, la recidiva de la erosión o úlcera esofágica fue significativamente inferior a la observada en pacientes tratados con placebo.

También se demostró que famotidina era superior a placebo en la prevención del deterioro sintomático.

En los estudios de farmacología clínica no se observaron efectos sistémicos de la famotidina sobre el SNC, el sistema cardiovascular, el aparato respiratorio ni el sistema endocrino. Tampoco se observaron efectos antiandrogénicos. Los niveles séricos de hormonas como la prolactina, cortisol, tiroxina (T4) y testosterona no se alteraron después del tratamiento con famotidina.

## **Propiedades farmacocinéticas**

La famotidina sigue una farmacocinética lineal.

### *Absorción y distribución*

Los comprimidos recubiertos de Famotidina se absorben rápidamente y alcanzan concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) y áreas bajo la curva (AUC) prácticamente idénticas. Las concentraciones plasmáticas máximas relacionadas con la dosis se observan 2-3 horas después de la administración. La biodisponibilidad media de una dosis oral es del 40-45 %. La biodisponibilidad no se ve clínicamente afectada por la presencia de alimentos en el estómago. La famotidina sufre un metabolismo de primer paso mínimo. La administración de dosis repetidas no produce acumulación del fármaco.

### *Biotransformación*

La unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja (15-20 %). La semivida plasmática después de una dosis oral única o de dosis repetidas (durante 5 días) fue de 3 horas aproximadamente.

El fármaco se metaboliza en el hígado con formación del metabolito sulfóxido inactivo.

Después de la administración oral, la excreción urinaria media de la dosis absorbida de famotidina es del 65-70 %. De la dosis oral total administrada, el 25-30 % se recupera sin modificar por la orina. El aclaramiento renal es de 250-450 ml/min, lo que indica cierta excreción tubular. Una pequeña cantidad puede excretarse en forma de sulfóxido.

### **Pacientes de edad avanzada**

En los estudios sobre la farmacocinética de famotidina en pacientes de edad avanzada no se detectó ningún cambio clínicamente significativo relacionado con la edad. Sin embargo, el aclaramiento plasmático de famotidina puede disminuir en pacientes de edad avanzada con función renal alterada.

En comparación con datos obtenidos anteriormente en sujetos más jóvenes, la edad no parece modificar la biodisponibilidad de las dosis aisladas de famotidina, pero su eliminación sí parece estar disminuida en las personas de edad avanzada.

## Insuficiencia renal

Después de una inyección intravenosa única de 20 mg de famotidina, las concentraciones plasmáticas iniciales del fármaco fueron similares en todos los sujetos y no dependieron del grado de insuficiencia renal. Sin embargo, en la fase beta, la eliminación sanguínea del fármaco se retrasó en presencia de una función renal reducida. La constante de la velocidad de eliminación ( $K_{el}$ ) y la pendiente (beta) se correlacionaron significativamente con el aclaramiento de creatinina, igual que el aclaramiento renal y el aclaramiento del fármaco del organismo.

La semivida de eliminación plasmática media se prolongó a 11,7 horas en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 ml/min o inferior. En pacientes con un aclaramiento de creatinina de tan sólo 10 ml/min o inferior, la semivida plasmática media fue de 13 horas aproximadamente y la semivida de eliminación puede ser superior a 20 horas, alcanzando las 24 horas aproximadamente en los pacientes anúricos. En pacientes sometidos a hemodiálisis, con aclaramiento de creatinina cero, la semivida plasmática media fue de 13,7 horas.

En pacientes con función renal normal, la recuperación urinaria del fármaco durante 24 horas fue del 70-90 % después de la inyección intravenosa. Este valor disminuyó con la reducción de la función renal; sólo se recuperó el 21,2 % en la orina de pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 ml/min o inferior.

## Disfunción hepática

La concentración plasmática y la excreción urinaria de famotidina en varones con cirrosis hepática fueron similares a las observadas en sujetos sanos.

Al parecer, la disfunción hepática no altera la farmacocinética de la famotidina. En un estudio en el que se comparaban 11 pacientes con cirrosis alcohólica y 5 sujetos control sanos, no hubo diferencias significativas entre los grupos en la farmacocinética de la famotidina después de dosis orales únicas de 20 mg, dosis i.v. únicas de 20 mg o dosis orales múltiples de 40 mg (una vez al día durante 7 días).

## Posología y forma de administración

### . Adultos

#### . *Úlcera duodenal*

La dosis diaria recomendada de LAZARTIDINA es de 40 mg por la noche. También puede administrarse un comprimido de 20 mg cada 12 horas. El tratamiento debe mantenerse de 4 a 8 semanas, aunque puede acortarse si la endoscopia revela que la úlcera está curada. En la mayoría de los casos de úlcera duodenal la cicatrización

ocurre en el plazo de 4 semanas con este régimen. Si durante este periodo la úlcera no se curara, deben mantenerse otras 4 semanas de tratamiento.

## Tratamiento de mantenimiento

Para reducir las recidivas de la úlcera duodenal, se recomienda continuar el tratamiento con LAZARTIDINA a una dosis de un comprimido diario de 20 mg tomado por la noche. Debe tenerse en cuenta, sin embargo que no se han realizado estudios controlados en períodos superiores a 1 año.

### *. Úlcera gástrica benigna*

La dosis recomendada de LAZARTIDINA es de 40 mg por la noche. El tratamiento debe mantenerse durante 4 a 8 semanas, pero su duración puede acortarse si la endoscopia revela que la úlcera ha cicatrizado.

## Tratamiento de mantenimiento

Para la prevención de recidivas de úlcera gástrica benigna, la dosis recomendada es un comprimido de 20 mg administrado por la noche, pudiendo administrarse al menos durante un año.

### *. Enfermedad por reflujo gastroesofágico*

La dosis recomendada para el alivio sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico es de 20 mg de famotidina dos veces al día.

Para el tratamiento de la erosión o úlcera esofágica asociada a la ERGE, la dosis recomendada es de 40 mg de famotidina dos veces al día.

Si a las 4-8 semanas de tratamiento no se obtiene respuesta es aconsejable realizar diagnóstico endoscópico.

### *Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal grave o moderada*

En pacientes adultos con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min), la vida media de eliminación de famotidina se incrementa. En pacientes con insuficiencia renal grave, la vida media excede en 20 horas, llegando aproximadamente a 24 horas en pacientes

con anuria. Se han notificado reacciones adversas del SNC en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, por lo que para evitar la acumulación excesiva del producto en estos pacientes se puede reducir la dosis de famotidina a la mitad o alargar el intervalo de dosificación a 36-48 h según la respuesta clínica del paciente.

## **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la famotidina o a alguno de los excipientes del medicamento.  
Hipersensibilidad a otros antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>.

## **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### *Pacientes con insuficiencia hepática o renal:*

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal moderada o grave. Se han comunicado reacciones adversas de tipo neurológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.) y grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min.), siendo necesario disminuir la dosis o ampliar el intervalo entre las mismas con el fin de ajustar la semivida de eliminación prolongada de la famotidina en estos pacientes.

### *Úlcera gástrica maligna:*

Debe descartarse la existencia de cáncer gástrico antes de iniciar el tratamiento de la úlcera gástrica con LAZARTIDINA. La respuesta sintomática de la úlcera gástrica al tratamiento con LAZARTIDINA no excluye la malignidad de la úlcera.

### *Población pediátrica:*

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la famotidina en la población pediátrica.

### *Personas de edad avanzada:*

Cuando se administró famotidina a personas de edad avanzada en ensayos clínicos, no se observó aumento de la incidencia ni cambio en el tipo de efectos adversos relacionados con el medicamento. No se requirió ajuste de dosificación basado en la edad. Debido a que es muy probable que las personas de edad avanzada tengan disminuida la función renal, se debe tener precaución en la elección de la dosis y puede ser necesario controlar la función renal. En el caso de insuficiencia renal moderada o grave, será necesario el ajuste de la dosis.

La suspensión del tratamiento, en cualquier caso, se realizará siempre de forma gradual y bajo criterio médico para evitar recaídas.

## **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han identificado interacciones importantes con otros medicamentos.

Los estudios efectuados demostraron que no se producen interferencias significativas con la metabolización de compuestos a nivel de enzimas microsomales hepáticas. Es improbable que se produzcan interacciones con warfarina, propranolol, teofilina y diazepam.

Adicionalmente, estudios con famotidina no han mostrado aumento de los niveles esperados de alcohol en sangre resultantes de la ingestión de alcohol.

Hay riesgo de pérdida de eficacia del carbonato cálcico cuando se administra como quelante del fosfato junto con famotidina en pacientes en hemodiálisis.

## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### *Embarazo:*

No se recomienda el empleo de famotidina en el embarazo y solo debe prescribirse cuando sea absolutamente necesario. Antes de decidir la utilización de LAZARTIDINA en el embarazo, el médico debe sopesar los potenciales beneficios del fármaco frente a los posibles riesgos que conlleva.

### *Lactancia:*

La famotidina puede detectarse en la leche humana. Las madres en periodo de lactancia deben interrumpir el tratamiento con este fármaco o la lactancia.

## **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Aunque no son de esperar efectos en este sentido, si se producen mareos, no se debe conducir ni utilizar maquinaria peligrosa.

## **Reacciones adversas**

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

La reacción adversa más frecuente es la cefalea (aproximadamente el 5%).

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):

-Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, mareo.

-Trastornos gastrointestinales: Diarrea, estreñimiento.

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ):

-Trastornos generales: Anorexia, fatiga.

-Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, flatulencia, molestias o distensión abdominal, sequedad de boca.

-Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción cutánea, prurito.

-Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Artralgia, calambres musculares.

-Trastornos psiquiátricos: Trastornos psíquicos reversibles incluyendo depresión, trastornos de ansiedad, agitación, confusión y alucinaciones.

Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ):

-Trastornos generales: Anafilaxia, edema angioneurótico.

-Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Urticaria.

-Trastornos hepatobiliares: Ictericia colestásica.

Muy raras ( $< 1/10.000$ ):

-Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Necrosis epidérmica tóxica (comunicada con los antagonistas de los receptores  $H_2$ ) y alopecia.

-Exploraciones complementarias: Anomalías de las enzimas hepáticas.

## **Sobredosificación**

Hasta ahora, no se tiene experiencia respecto a la sobredosificación de famotidina.

Los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison han tolerado dosis de hasta 800 mg/día durante más de un año sin desarrollar reacciones adversas significativas.

Deben utilizarse las medidas habituales para eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, monitorización clínica y tratamiento de soporte.

En caso de ingestión accidental llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

Hospital de Pediatría "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666 / 2247 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777 Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4941-8650 Hospital de Clínicas Gral. San Martín: (011) 4961-6001

**Conservación:**

No conservar a temperatura ambiente superior a 30°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

**Presentaciones**

Envases conteniendo 10, 14, 28, 30, 56, 60, 98 y 100 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° .....

Dr. LAZAR & Cía S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sarsfield 5853/5855

B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha de última revisión de prospecto: .....