

RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

TAMIN 20 mg comprimidos recubiertos con película

TAMIN 40 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de TAMIN 20 mg contiene 20 mg de famotidina.

Cada comprimido de TAMIN 40 mg contiene 40 mg de famotidina.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

TAMIN 20 mg: de color beige, en forma de cuadrado redondeado y grabado MSD 963 en una cara.

TAMIN 40 mg: de color canela, en forma de cuadrado redondeado y grabado MSD 964 en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Úlcera duodenal
- Úlcera gástrica benigna
- Estados hipersecretorios como el síndrome de Zollinger-Ellison
- 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)
- Cicatrización de la erosión o úlcera esofágica asociada al reflujo gastroesofágico
- Prevención de la recidiva de síntomas y erosiones o úlceras asociadas a la ERGE.

4.2 Posología y forma de administración

ÚLCERA DUODENAL

Tratamiento inicial:

La dosis recomendada de TAMIN es un comprimido de 40 mg diario por la noche. 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 se produce en el plazo de 4 semanas con este régimen. Si durante este período la úlcera no se curara, deben mantenerse otras 4 semanas de tratamiento.

Tratamiento de mantenimiento:

Para la prevención de recidivas de la úlcera duodenal, se recomienda continuar el tratamiento con TAMIN a una dosis de un comprimido diario de 20 mg tomado por la noche.

ÚLCERA GÁSTRICA BENIGNA

La dosis recomendada de TAMIN es un comprimido diario de 40 mg tomado 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.

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

Los pacientes que no hayan recibido anteriormente tratamiento antisecretor deben comenzar con una dosis de 20 mg cada 6 horas. La dosis se ajustará a las necesidades de cada paciente y se mantendrá mientras esté clínicamente indicado. Se han utilizado dosis de hasta 800 mg diarios durante 1 año sin que aparezcan efectos adversos significativos ni taquifilaxia. Los pacientes que hayan estado recibiendo otro antagonista de los receptores H₂ pueden cambiar directamente a TAMIN a una dosis inicial más alta que la recomendada para los casos nuevos; esta dosis inicial dependerá de la gravedad de la enfermedad y de la última dosis del antagonista de los receptores H₂ utilizada.

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.

Tratamiento de mantenimiento:

Para la prevención de recidivas de los síntomas y erosiones o úlceras asociadas a la ERGE, la dosis recomendada es de 20 mg de famotidina dos veces al día.

AJUSTE DE LA DOSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL MODERADA O SEVERA.

En pacientes adultos con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 50 mL/min) o severa (aclaramiento de creatinina < 10 mL/min), la vida media de eliminación de TAMIN aumenta, debido a que se han comunicado reacciones adversas en el SNC en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa, y para evitar la acumulación de TAMIN en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, la dosis de TAMIN puede ser reducida a la mitad de la dosis o prolongar los intervalos entre dosis entre 36-48 horas de acuerdo a la respuesta clínica del paciente. (Véase el apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los componentes de estos productos. Se ha observado sensibilidad cruzada en esta clase de compuestos. Por tanto, TAMIN no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a otros antagonistas de los receptores H₂.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

INSUFICIENCIA RENAL MODERADA O SEVERA

Se han comunicado reacciones adversas en el SNC en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, por lo tanto teniendo en cuenta el aclaramiento de creatinina (producto del volumen/min x la razón de concentración de creatinina orina/creatinina plasma) para conseguir una mayor semivida de eliminación de famotidina puede ser necesario el ajuste de la dosis (mayores intervalos entre las dosis o menores dosis). (Véase el apartado 4.2 Posología y forma de administración).

CÁNCER GÁSTRICO

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

USO PEDIÁTRICO

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de TAMIN en niños.

USO EN ANCIANOS

Cuando se administró TAMIN a pacientes ancianos en ensayos clínicos, no se observó aumento de la incidencia ni cambio en el tipo de efectos adversos relacionados con el fármaco. No es necesario ajustar la dosis sólo según la edad. (Véase el apartado 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Este fármaco se excreta principalmente por el hígado, y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal. Debido a que es muy probable que los ancianos tengan disminuida la función renal, se debe tener precaución en la elección de la dosis y puede ser útil monitorizar la función renal. Es necesario el ajuste de la dosis en el caso de la insuficiencia renal moderada o severa (véase el apartado 4.2 Posología y forma de administración y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, INSUFICIENCIA RENAL MODERADA O SEVERA).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

TAMIN no interacciona con el sistema enzimático ligado al citocromo P450 que interviene en el metabolismo de algunos fármacos. Los compuestos metabolizados a través de este sistema que se han estudiado en el hombre son warfarina, teofilina, fenitoína, diazepam, propranolol, aminopirina y antipirina. Se ha investigado el verde de indocianina como índice del flujo sanguíneo hepático y/o de la extracción hepática del fármaco y no se han hallado efectos significativos.

Los estudios realizados en pacientes estabilizados con fenprocoumon no han demostrado interacción farmacocinética con famotidina ni efecto sobre la actividad farmacocinética o anticoagulante de fenprocoumon.

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

Interferencia con pruebas analíticas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el empleo de TAMIN durante el embarazo y sólo debe prescribirse cuando sea absolutamente necesario. Antes de decidir la utilización de TAMIN 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 período de lactancia deben interrumpir el tratamiento con este fármaco o la lactancia.

4.8 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | <i>Trastornos del sistema nervioso:</i> Cefalea, mareo. <i>Trastornos gastrointestinales:</i> Diarrea, estreñimiento. |
| Menos frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) | <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i> Anorexia, fatiga. <i>Trastornos gastrointestinales:</i> Náuseas, vómitos, molestias o distensión abdominal, sequedad de boca, alteración del gusto. <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i> Erupción cutánea, prurito. <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i> Artralgia, calambres musculares. <i>Trastornos psiquiátricos:</i> Trastornos psíquicos reversibles incluyendo depresión, trastornos de ansiedad, agitación, confusión y alucinaciones. <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i> Trombocitopenia, leucopenia y neutropenia. |
| Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) | <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i> Anafilaxia, edema angioneurótico. <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i> Urticaria. <i>Trastornos hepato biliares:</i> Ictericia colestásica. |
| Muy raras ($< 1/10.000$) | <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i> Neumonía intersticial y síndrome de Stevens Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. <i>Trastornos del sistema nervioso:</i> Convulsiones en pacientes con alteración de la función renal. |

Hallazgos de laboratorio: Anomalías de las enzimas hepáticas.

4.9 Sobredosis

Las reacciones adversas en casos de sobredosis son similares a las reacciones adversas encontradas en la experiencia clínica normal (véase el apartado 4.8 Reacciones adversas).

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: A02BA03.

TAMIN es un antagonista de los receptores- H_2 de la histamina, muy eficaz y de acción prolongada. Su acción es rápida y muestra un alto grado de especificidad por los receptores H_2 . TAMIN reduce el contenido de ácido y pepsina, así como el volumen, de la secreción gástrica basal y estimulada. En estudios clínicos, TAMIN alivió el dolor asociado a la úlcera péptica, generalmente en la primera semana de tratamiento, y suprimió la secreción ácida gástrica con la dosis una vez al día por la noche.

TAMIN es muy eficaz para el tratamiento de la úlcera duodenal, la úlcera gástrica benigna y estados hipersecretores como el síndrome de Zollinger-Ellison, así como otros trastornos en los que es deseable una reducción de la secreción gástrica.

En el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, se ha demostrado que TAMIN alivia los síntomas y favorece la cicatrización de erosiones o úlceras de la mucosa esofágica. Además TAMIN previene la recidiva de los síntomas y erosiones o úlceras asociadas a la ERGE.

También se ha demostrado que TAMIN es muy eficaz para la prevención de la recidiva de la úlcera duodenal y de la úlcera gástrica benigna.

TAMIN es un potente antagonista competitivo de los receptores H_2 .

La acción de TAMIN 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.

TAMIN reduce el contenido de ácido y pepsina, así como el volumen, de la secreción gástrica basal, nocturna y estimulada.

Después de la administración oral, la aparición del efecto antisecretor se produjo en el plazo de una hora; el efecto máximo fue dependiente de la dosis y apareció en el plazo de una a tres horas. Después de la administración intravenosa, el efecto máximo se alcanzó en 30 minutos. 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 antisecretor se disipó 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 TAMIN hasta valores medios de 5,0 y 6,4, respectivamente. Cuando TAMIN se administró después del desayuno, el pH interdigestivo

basal diurno 3 y 8 horas después de la administración de 20 ó 40 mg de TAMIN aumentó a 5,0 aproximadamente.

La existencia de ERGE parece relacionarse más con el porcentaje de tiempo, durante 24 horas, en el que el esófago está expuesto al ácido. En pacientes con ERGE, la administración de TAMIN 20 mg 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. 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 TAMIN 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 TAMIN era superior a placebo en la prevención del deterioro sintomático.

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

ADMINISTRACIÓN ORAL

TAMIN, a dosis orales únicas de 5 a 40 mg, provocó una inhibición relacionada con la dosis de la secreción gástrica basal y estimulada por pentagastrina, betazol o insulina en voluntarios sanos. La inhibición afectó al volumen y al contenido de ácido y pepsina del jugo gástrico. En pacientes con úlcera gástrica benigna o duodenal, se observaron efectos inhibitorios similares sobre la secreción gástrica.

En voluntarios sometidos a una segunda exposición con pentagastrina 5-7 horas después de la dosis de TAMIN, todavía persistía la inhibición de la secreción gástrica, en comparación con los sujetos control tratados con 300 mg de cimetidina o placebo.

Una dosis oral única de 40 mg de TAMIN administrada a las 9.00 horas fue eficaz durante más de 12 horas después de la administración. La dosis de 40 mg todavía tenía cierto efecto en el desayuno. La dosis de 80 mg de TAMIN administrada a las 9.00 horas no tuvo una acción más prolongada que la dosis de 40 mg.

TAMIN tuvo poco o ningún efecto sobre los niveles séricos de gastrina en ayunas o postprandiales. El vaciamiento gástrico no se alteró con TAMIN y tampoco lo hicieron el flujo sanguíneo hepático y portal. TAMIN no provocó cambios en la función endocrina. La función pancreática exocrina no se alteró con TAMIN.

ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

La actividad antisecretora de famotidina por vía intravenosa se estudió en sujetos con una secreción ácida gástrica basal elevada (> 2,5 mEq/hora).

Dosis de 5, 10, o 20 mg de famotidina produjeron una marcada inhibición de la secreción gástrica basal y estimulada por tetragastrina o betazol, afectando al volumen y a la producción de ácido y pepsina en las 2 horas siguientes a la administración intravenosa. La dosis de 5 mg produjo menos supresión que las dosis de 10 ó 20 mg.

OTROS EFECTOS GASTROINTESTINALES DISTINTOS DE LOS ANTISECRETORES

Famotidina previno las erosiones gástricas inducidas en ratas por confinamiento en frío, inmersión en agua, ligadura pilórica o fármacos como ácido acetilsalicílico, histamina o prednisolona; también previno las

úlceras duodenales causadas por cisteamina y mepirizol. Aceleró significativamente la cicatrización de las lesiones gástricas inducidas por ácido acético y las úlceras duodenales producidas por mepirizol.

El efecto antiulceroso de famotidina más hidróxidos de magnesio y aluminio fue superior a la suma de los efectos de estos fármacos utilizados por separado.

Famotidina inhibió las lesiones gástricas y la hemorragia derivadas de la extracción de sangre e inyección de histamina en ratas anestesiadas.

En ratas normales, famotidina no tuvo efecto sobre la concentración de histamina en la mucosa gástrica, pero redujo los niveles de AMPc, sobre todo en respuesta a la estimulación con histamina.

En gatos anestesiados, famotidina no tuvo efecto sobre el electropotencial intragástrico cuando se evaluó a dosis intragástricas más de diez veces superiores a las necesarias para bloquear al máximo la secreción gástrica.

EFFECTOS CARDIORRENALES

Los efectos cardiorrenales de famotidina se estudiaron en perros y ratas. Diez mg/kg de famotidina administrados por vía oral no tuvieron efecto sobre la presión arterial de ratas espontáneamente hipertensas. En perros anestesiados, la administración intravenosa de 1,0 y 4,0 mg/kg de famotidina no tuvo efecto sobre parámetros cardiovasculares relacionados con el sistema nervioso autónomo, presión arterial, frecuencia cardíaca o función respiratoria. En perros conscientes, una dosis oral de 10 mg/kg no tuvo efecto diurético.

EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los efectos de famotidina sobre el sistema nervioso central se estudiaron en monos ardilla, ratones y gatos. En monos, famotidina tuvo un efecto bidireccional sobre la presión de palanca (respuesta elusiva) provocando un incremento a la dosis baja (1,0 mg/kg por vía oral) y una pequeña reducción con 9 mg/kg. En ratones, después de la administración intraperitoneal de 6 a 150 mg/kg no se observaron signos o síntomas evidentes de conducta de actividad del sistema nervioso central. En ratones, famotidina no fue activa como antagonista de las acciones sobre el SNC de TRH, neurotensina, sustancia P o anfetamina. Famotidina no tuvo actividad tranquilizante, anticonvulsivante, anticolinérgica, bloqueadora ganglionar o dopaminérgica. En gatos, famotidina no alteró el EEG o la respuesta de despertar pero prolongó la duración de la respuesta del hipocampo después de la descarga. Sólo el 4 % de la concentración plasmática del fármaco se detectó en el líquido cefalorraquídeo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

TAMIN presenta una cinética lineal.

Famotidina inhibe la secreción gástrica estimulada por histamina y otros secretagogos. En perros, la DE_{50} fue 0,03 mg/kg después de la administración oral o intravenosa de famotidina. Una dosis oral de 2,1 mg/kg en perros inhibió la secreción gástrica como mínimo durante 24 horas. Una dosis oral de 3 mg/kg administrada a perros una hora antes de la alimentación inhibió la respuesta ácida durante 4 horas después de la alimentación en un 96 % por término medio.

MECANISMO DE ACCIÓN

Famotidina es un antagonista específico, competitivo de los receptores H_2 . No hubo efecto *in vitro* sobre las respuestas mediadas por receptores H_1 -histaminérgicos, β_1 -adrenérgicos o colinérgicos. Famotidina fue inactiva en radioligandos que se unen a receptores dopaminérgicos, neurolépticos, serotoninérgicos, adrenérgicos, colinérgicos y purinérgicos. Famotidina también fue inactiva en un estudio de receptores androgénicos.

La interacción entre famotidina y receptores H_2 es dependiente del tejido. En pulmón de cobaya, glándula gástrica de conejo, mucosa gástrica aislada de rata y preparaciones de estómago de ratón perfundido, los efectos de famotidina fueron superables y fácilmente reversibles con el lavado, lo que indica una inhibición competitiva clásica en los receptores H_2 .

ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN

La absorción, distribución, metabolismo y excreción de famotidina se estudiaron en dos especies animales. La absorción fue del 28 % en ratas y del 43 % en perros. La semivida plasmática en perros fue de 2,5 horas y permaneció invariable después de dosis repetidas, lo que indica que el fármaco no tiene tendencia a acumularse. En ratas, los niveles máximos de radiactividad después de una dosis oral de famotidina se encontraron en el tubo digestivo, riñones, hígado, glándulas submandibulares, arterias, membrana epifisaria, fascia y úvea. El patrón de distribución no se afectó con la dosificación repetida. Famotidina no atravesó eficazmente a barrera hematoencefálica o placentaria en ratas. Estaba presente en la leche de rata.

METABOLISMO Y EXCRECIÓN

El único metabolito de famotidina en la orina de la rata y del perro fue el derivado sulfóxido, que estaba presente en cantidades mínimas. La excreción urinaria y fecal de radiactividad en ratas fue del 28 % y 70 %, respectivamente, de una dosis oral, en comparación con el 83 % y 17 %, respectivamente, de una dosis intravenosa. El 2,4 % aproximadamente de la dosis en ratas se excretó por la bilis. Los perros excretaron por orina el 45 % de una dosis oral, en comparación con el 100 % de una dosis intravenosa.

EFFECTOS SOBRE ENZIMAS MICROSOMALES HEPÁTICAS QUE METABOLIZAN FÁRMACOS

Famotidina no alteró las horas de sueño de pentobarbital o hexobarbital y tampoco alteró la excreción de ácido ascórbico, lo que indica que famotidina no induce enzimas que metabolizan fármacos. Famotidina no provocó ninguno de los cambios inducidos por cimetidina sobre la farmacocinética de diazepam, warfarina y propranolol. Famotidina sólo provocó una supresión mínima de la actividad N-desmetilasa de aminopirina y diazepam *in vitro* y mostró poca afinidad por las hidroxilasas de testosterona del hígado de ratón *in vitro*.

PACIENTES ANCIANOS

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. Véase el apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

ADMINISTRACIÓN ORAL

Los comprimidos de TAMIN se absorben rápidamente y alcanzan concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) y áreas bajo la curva (AUC) prácticamente idénticas. Las concentraciones plasmáticas máximas relacionadas con la dosis se observan 1-3 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. TAMIN sufre un metabolismo de primer paso mínimo. La administración de dosis repetidas no produce acumulación del fármaco.

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.

ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

Después de una dosis única, la semivida plasmática media fue de 3 horas aproximadamente. La recuperación urinaria media del fármaco durante 24 horas fue superior al 80 % de la dosis administrada. El 65-70 % de la dosis administrada se recuperó sin modificar por la orina. No hubo signos de acumulación del fármaco después de la administración de dosis múltiples (durante 3 días). El único metabolito identificado en el hombre es el S-óxido.

INSUFICIENCIA RENAL

AJUSTE DE LA DOSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL MODERADA O SEVERA

En pacientes con insuficiencia renal severa, es decir, con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 mL/min, la semivida de eliminación de TAMIN puede ser superior a 20 horas, alcanzando aproximadamente 24 horas en los pacientes anúricos. Dado que se han comunicado reacciones adversas en el SNC en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa, para evitar la posibilidad de una acumulación excesiva del fármaco, la dosis de TAMIN puede reducirse a la mitad de la dosis, o prolongar los intervalos entre dosis entre 36-48 horas de acuerdo a la respuesta clínica del paciente. (Véase el apartado 4.2 Posología y forma de administración y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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).

5.3 Datos preclínicos de seguridad

La DL₅₀ de famotidina en ratones CD-1 y ratas Sprague-Dawley fue superior a 5 g/kg (por vía oral) y superior a 400 mg/kg por vía intravenosa.

Se han realizado extensos estudios preclínicos de seguridad en perros, ratas, ratones y conejos utilizando vías de administración oral e intravenosa de famotidina. Se han observado efectos toxicológicos mínimos (después de la administración aguda, subaguda o crónica), incluso a niveles de dosis extremadamente altos (4.000 mg/kg/día) y durante períodos de administración prolongados (2.000 mg/kg/día durante 105 semanas).

Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis orales de hasta 2.000 y 500 mg/kg/día, respectivamente (2.500 y 625 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en el hombre) y no han revelado signos de alteración de la fertilidad o daños en el feto debidos a famotidina.

No se han observado efectos teratogénicos, mutagénicos o carcinogénicos ni alteración de la función reproductora. En un estudio de 106 semanas realizado en ratas y otro de 92 semanas realizado en ratones que recibieron dosis orales de hasta 2.000 mg/kg/día (aproximadamente 2.500 veces la dosis máxima recomendada en el hombre), no hubo evidencia de potencial carcinogénico de famotidina.

Famotidina dio resultados negativos en la prueba del mutágeno microbiano (test de Ames) utilizando *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli* con o sin activación de las enzimas hepáticas de rata a concentraciones de hasta 10.000 mcg/placa. En estudios *in vivo* realizados en ratones, una prueba de micronúcleo y una prueba de aberración cromosómica, no hubo evidencia de efecto mutagénico.

En estudios realizados en ratas que recibieron dosis orales de hasta 2.000 mg/kg/día o dosis intravenosas de hasta 200 mg/kg/día (2.500 y 250 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en el hombre), ni la fertilidad ni la función reproductora fueron afectadas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

TAMIN 20 mg: almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina, estearato magnésico, talco, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio (E171), óxido férrico rojo (E172), óxido férrico amarillo (E172), alcohol etílico y agua purificada.

TAMIN 40 mg: almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina, estearato magnésico, talco, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio (E171), óxido férrico rojo (E172), óxido férrico amarillo (E172), alcohol etílico y agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

TAMIN 20 mg: 2 años.

TAMIN 40 mg: 2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

TAMIN 20 mg: Blisters de PVC/aluminio en envases que contienen 20 comprimidos.

TAMIN 40 mg: Blisters de PVC/aluminio en envases que contienen 10 comprimidos.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

No aplicable.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme de España, S. A.

Josefa Valcárcel, 38.

28027 – MADRID.

8. NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TAMIN 20 mg: 57.402

TAMIN 40 mg: 57.403

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

TAMIN 20 mg: 9 de julio de 1987.

TAMIN 40 mg: 9 de julio de 1987.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2009