

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NULCERIN 20 mg comprimidos  
NULCERIN 40 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de NULCERIN 20 mg contiene: 20 mg famotidina  
Cada comprimido de NULCERIN 40 mg contiene: 40 mg famotidina

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna, síndromes hipersecretorios como el síndrome de Zollinger-Ellison, prevención de la recidiva de la úlcera duodenal, tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) que no ha respondido a las medidas higiénicodietéticas y a los antiácidos, esofagitis por reflujo gastroesofágico.

Famotidina está indicado en adultos y niños mayores de 16 años de edad.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### 4.2.1 Posología

##### Úlcera duodenal:

La dosis diaria recomendada de famotidina, 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 curación ocurre a las 4 semanas. Si durante este periodo la úlcera no se curara, deben mantenerse otras 4 semanas de tratamiento.

*Terapia de mantenimiento:* Para la prevención de recidivas de la úlcera duodenal, se recomienda continuar diariamente con una dosis de 20 mg por la noche. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que no se han realizado estudios controlados en periodos superiores a 1 año.

##### Úlcera gástrica benigna:

La dosis recomendada es de 40 mg diariamente, por la noche. El tratamiento debe continuarse de 4 a 8 semanas, pero puede acortarse si la endoscopia revela que la úlcera está curada.

*Terapia de mantenimiento:* Para la prevención de recurrencias de úlcera gástrica benigna, la dosis recomendada es de 20 mg administrada 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 esofagitis por reflujo gastroesofágico, 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.

#### Síndrome de Zollinger-Ellison:

Debe iniciarse el tratamiento, en pacientes sin tratamiento previo antisecretores, con una dosis de 20 mg cada 6 horas. Esta dosis debe ajustarse a las necesidades individuales del paciente y debe mantenerse tanto tiempo como clínicamente se requiera. Se han usado dosis de hasta 800 mg diarios durante 1 año sin efectos adversos significativos ni taquifilaxia. En pacientes con tratamiento antisecretores previo con otro antagonista de los receptores H<sub>2</sub>, la dosis inicial debe ser superior a la recomendada para los casos iniciales, dependiendo de la gravedad del cuadro clínico y de la dosis antagonista H<sub>2</sub> usada previamente. En cualquier caso, si fuese necesario, se puede utilizar antiácidos concomitantemente.

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

En pacientes adultos con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min), es necesario un ajuste de dosis, bien reduciéndola a la mitad o incrementando el intervalo de dosificación a 36-48 h según la respuesta clínica de cada paciente.

#### 4.2.2 Forma de administración

Seguir las recomendaciones indicadas anteriormente

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Se ha observado sensibilidad cruzada en esta clase de compuestos. Por tanto, la famotidina no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a otros antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>.

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

Debe descartarse la existencia de neoplasia gástrica antes de iniciar el tratamiento de la úlcera gástrica con famotidina. El alivio sintomático de la úlcera gástrica durante el tratamiento no descarta la presencia de una úlcera gástrica maligna.

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

#### Ancianos

No hubo incremento en la incidencia o cambios en los tipos de efectos secundarios cuando famotidina se administró a ancianos. No se requirió ajuste de dosificación basado en la edad.

Puede ser necesario ajustar la dosis en caso de daño renal moderado o severo (ver sección 4.2 *Posología y forma de administración, Pacientes con insuficiencia renal*). Dado que es probable que los ancianos tengan disminuida la función renal, se debe tener precaución en la elección de la dosis y puede ser útil vigilar la función renal.

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

#### Pacientes con insuficiencia renal

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, ya que se han notificado reacciones adversas sobre el SNC en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, pudiendo ser necesario ampliar el intervalo de dosificación o disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) para compensar el aumento de la semivida de eliminación de famotidina (ver sección 4.2 *Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas*).

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

No se han identificado interacciones importantes con otros medicamentos.

Famotidina 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 aumento de los niveles esperados de alcohol en sangre resultantes de la ingestión de alcohol.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### 4.6.1 Embarazo

Famotidina no se recomienda en el embarazo y solo debería ser prescrito si fuera absolutamente necesario. Antes de utilizar famotidina en la embarazada, deben evaluarse los beneficios potenciales frente a los posibles riesgos.

##### 4.6.2 Lactancia

Se ha detectado famotidina en la leche materna. Las madres lactantes deben suspender el tratamiento con famotidina o interrumpir la lactancia, ya que puede producir diarrea en los niños.

#### 4.7 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.

#### 4.8 Reacciones adversas

Famotidina ha demostrado una buena tolerancia en general. En ensayos clínicos los efectos adversos más comúnmente notificados han sido: dolor de cabeza, seguido de náusea y diarrea. Otros síntomas han sido distensión abdominal, dolor abdominal, mareos, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia, nerviosismo. A continuación, se enumeran las reacciones adversas al fármaco derivadas de los ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización con famotidina 20 mg y 40 mg, clasificadas por categorías de frecuencia:

Frecuentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<i>Sistema nervioso:</i> Cefalea, mareo. <i>Aparato digestivo:</i> Diarrea, estreñimiento.
Menos frecuentes ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	<i>Sistémicas:</i> Anorexia, fatiga. <i>Aparato digestivo:</i> Náuseas, vómitos, molestias o distensión abdominal, sequedad de boca, flatulencia. <i>Piel y anejos cutáneos:</i> Erupción cutánea, prurito <i>Musculoesqueléticas:</i> Artralgia, calambres musculares. <i>Trastornos psiquiátricos:</i> Trastornos psíquicos reversibles incluyendo depresión, trastornos de ansiedad, agitación, confusión y alucinaciones.
Raras ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	<i>Sistémicas:</i> Anafilaxia, edema angioneurótico <i>Piel:</i> Urticaria. <i>Hepatobiliares:</i> Ictericia colestásica.
Muy raras ( $< 1/10.000$ )	<i>Piel y anejos cutáneos:</i> Necrólisis epidérmica tóxica (comunicada con los antagonistas de los receptores H <sub>2</sub> ).

	alopecia.
--	-----------

## 4.9 Sobredosis

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

Los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison han tolerado dosis de hasta 800 mg diarios durante más de un año, sin presentar reacciones adversas de importancia.

En caso de sobredosis, se deben emplear las medidas usuales para extraer el medicamento aún no absorbido del conducto gastrointestinal, vigilancia clínica y tratamiento de soporte.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para úlcera péptica y enfermedad de reflujo gastroesofágico-antagonistas de receptores-H2, código ATC: A02BA03

#### 5.1.1 Mecanismo de acción

Famotidina es un antagonista competitivo de los receptores histamínicos H2.

Tras su administración por vía oral su acción se inicia rápidamente y, a las dosis recomendadas, tiene un efecto prolongado y muy eficaz a concentraciones sanguíneas relativamente bajas. La duración de su acción, su concentración en el plasma y su recuperación de la orina están relacionadas con la dosis. Famotidina disminuye el contenido de ácido y de pepsina y el volumen de la secreción gástrica basal, nocturna y estimulada.

#### 5.1.2 Efectos farmacodinámicos

Después de la administración por vía oral, el efecto antisecretor se inició en el transcurso de una hora; el efecto máximo fue dependiente de la dosis y ocurrió en 1 a 3 horas. Las dosis orales únicas de 20 mg y de 40 mg inhibieron la secreción ácida basal nocturna en todos los sujetos, y redujeron el promedio de secreción ácida gástrica un 86% y un 94%, respectivamente, durante diez horas por lo menos. Esas mismas dosis, administradas por la mañana, redujeron en todos los sujetos la secreción ácida estimulada por los alimentos; en promedio, esa reducción fue, respectivamente, de 76% y 84% tres a cinco horas después de la administración, y de 25% y 30% ocho a diez horas después de la administración. Sin embargo, en algunos sujetos que recibieron la dosis de 20 mg el efecto antisecretor duró menos tiempo, de seis a ocho horas. No hubo ningún efecto acumulativo al repetir las dosis.

La administración de 20 ó 40 mg de famotidina por la noche aumentó el pH intragástrico basal nocturno a promedios de 5,0 y 6,4; respectivamente. Y cuando se administraron esas mismas dosis después del desayuno, el pH basal diurno interdigestivo a las tres y a las ocho horas aumentó a 5,0 aproximadamente. La presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico parece estar más relacionada con el porcentaje de las 24 horas del día en que el esófago está expuesto al ácido. En esos pacientes, las dosificaciones de famotidina de 20 mg y 40 mg dos veces al día redujeron a valores normales la exposición de la mucosa esofágica al ácido medida por registro del pH intraesofágico durante 24 horas.

#### 5.1.3 Eficacia clínica y seguridad

En los estudios clínicos de pacientes con esofagitis erosiva o ulcerosa por reflujo gastroesofágico comprobada por endoscopia, la dosificación de 40 mg dos veces al día fue más eficaz que la de 20 mg dos veces al día para cicatrizar las lesiones esofágicas, y ambas dosificaciones fueron más eficaces que el placebo.

En pacientes tratados con famotidina durante seis meses, las recidivas de las erosiones o ulceraciones esofágicas fueron significativamente menos frecuentes que en los pacientes tratados con un placebo.

Famotidina también fue mejor que el placebo para evitar el empeoramiento de los síntomas. En los estudios de farmacología clínica no se observaron efectos sistémicos de famotidina sobre el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular, el aparato respiratorio ni el sistema endocrino, ni efectos antiandrogénicos. El tratamiento con famotidina no alteró las concentraciones séricas de hormonas, incluyendo prolactina, cortisol, tiroxina y testosterona.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Famotidina sigue una cinética lineal. Su ingestión al tiempo que la comida, no afecta a su absorción.

### Administración Oral: Absorción y distribución

Famotidina se absorbe rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas están relacionadas con la dosis y ocurren 1 a 3 horas después de la administración. La biodisponibilidad media de una dosis oral es de 40 a 45% y no se afecta por la presencia de alimentos en el estómago. Las dosis repetidas no causan acumulación del medicamento. El metabolismo de primer paso en la famotidina es mínimo.

### 5.2.3 Metabolismo o Biotransformación

Su unión con las proteínas plasmáticas es relativamente baja (15-20%). Su semivida plasmática después de una única dosis oral o de dosis repetidas (durante cinco días) fue de tres horas aproximadamente.

El medicamento se metaboliza en el hígado, con formación de un metabolito sulfóxido inactivo.

### 5.2.4 Eliminación

Tras la administración por vía oral se excreta con la orina, en promedio, 65 a 70% de la famotidina que se ha absorbido. El 25 a 30% de la dosis total administrada por vía oral se recupera de la orina como medicamento no modificado. Su aclaramiento renal es de 250-450 ml/min, lo cual indica cierto grado de excreción tubular. Una pequeña porción puede ser excretada en forma de sulfóxido.

### Pacientes de edad avanzada:

En los estudios de farmacocinética de famotidina en pacientes de edad avanzada no se detectó ningún cambio clínicamente significativo relacionado con la edad y la farmacocinética de famotidina. Sin embargo en pacientes ancianos con función renal disminuida, el aclaramiento plasmático de este medicamento puede verse afectado.

En comparación con datos obtenidos anteriormente en sujetos más jóvenes, la edad no parece modificar la biodisponibilidad de las dosis únicas de famotidina.

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento plasmático de creatinina menor de 10 ml/min), la semivida de eliminación de famotidina puede exceder las 20 horas y podría ser necesario un ajuste en la posología o en el intervalo entre las dosis (Ver precauciones, posología y modo de administración).

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

En pacientes con insuficiencia renal grave, es decir, con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min, la semivida de eliminación de famotidina 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 grave, para evitar la posibilidad de una acumulación excesiva del fármaco, la dosis de famotidina 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 (Kel) 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 sobre seguridad**

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

Se han realizado extensos estudios preclínicos sobre la seguridad de la famotidina en perros, ratas, ratones y conejos, tanto por vía oral como por vía intravenosa. Los efectos tóxicos observados después de la administración aguda, subaguda o crónica han sido mínimos, aún a dosificaciones sumamente altas (4.000 mg/kg/día) y por periodos prolongados (2.000 mg/kg día durante 105 semanas).

Los estudios sobre reproducción efectuados en ratas y en conejos con dosificaciones orales de hasta 2.000 y 500 mg/kg/día, respectivamente (que equivalen a unas 2.500 y 625 veces la dosificación máxima recomendada en seres humanos) no han revelado ningún indicio de disminución de la fertilidad ni de daños al feto atribuibles a la famotidina.

No se ha observado ningún indicio de efectos teratogénicos, mutagénicos o carcinogénicos, ni de alteración de la función reproductora. En estudios de 106 semanas en ratas y de 92 semanas en ratones con dosificaciones orales hasta 2.000 mg/kg/día (unas 2.500 veces mayores que la máxima recomendada en seres humanos) no hubo ningún indicio de carcinogenicidad potencial de la 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**

Almidón de maíz, celulosa microcristalina, dióxido de silicio, talco y estearato de magnesio.

## **6.2 Incompatibilidades**

No se han descrito.

## **6.3 Periodo de validez**

4 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No se precisan condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos se acondicionan en blister de Al/PVC.

NULCERIN 20 mg comprimidos se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos.

NULCERIN 40 mg comprimidos se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LABORATORIOS BIOMEDIPHARMA, S.L.

C/ Collado Mediano s/n. Esc. 2. Planta 3

28230 Las Rozas-Madrid

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

NULCERIN 20 mg comprimidos: 57.521

NULCERIN 40 mg comprimidos: 57.520

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

Fecha de la primera autorización: 21 /Junio/1995

Fecha de la última renovación: Abril/2007

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2014.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.es>.