

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ranitidin HF, 300 mg, šumeće tablete

INN: ranitidin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ranitidin HF 300 mg, šumeća tableta sadrži: 300 mg ranitidina (u obliku ranitidin-hidrohlorida).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
jedna šumeća tableta sadrži 513,79 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Šumeća tableta.

Okrugle, ravne, tablete bele do svetložute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli:

- terapija ulkusa duodenuma i benigni ulkus želuca, uključujući ulkus udružen sa primenom nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL);
- terapija ulkusa duodenuma udruženog s infekcijom *Helicobacter pylori*;
- terapija postoperativnog ulkusa;
- refluksna bolest ezofagusa;
- Zollinger- Ellison sindrom;
- hronične epizode dispepsije praćene bolom (epigastričnim ili retrosternalnim), koje nastaju nakon obroka ili remete san, a nisu povezane sa gore navedenim stanjima;
- profilaksa gastrointestinalnih krvarenja iz stres-ulkusa kod ozbiljno obolelih pacijenata,
- profilaksa rekurentnih krvarenja kod pacijenata sa peptičkim ulkusima koji krvare;
- pred opštu anesteziju kod pacijenata za koje se smatra da su u riziku od aspiracije želudačne kiseline (Mendelsonovog sindroma), posebno kod akušerskih pacijentkinja tokom porođaja .
-

Za odgovarajuće slučajeve su takođe dostupne Ranitidin injekcije.

Deca (3-18 godina):

- kratkotrajna terapija peptičkog ulkusa;
- terapija gastroezofagealnog refluksa, uključujući refluksni ezofagitis i simptomatsko poboljšanje gastroezofagealne refluksne bolesti.

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli (uključujući starije osobe)/ Adolescenti (uzrasta 12 godina i više)

Uobičajena doza je 150 mg dva puta na dan, koja se uzima ujutro i uveče.

Pacijenti sa duodenalnim ulkusom, gastričnom ulceracijom ili refluksnom bolešću ezofagusa mogu uzimati jednu dozu od 300 mg uveče. Nije neophodno usklađivati doziranje sa obrocima.

Duodenalni ulkus, benigni gastrični ulkus i post-operativni ulkus:

U većini slučajeva duodenalnog ulkusa, benignog gastričnog ulkusa i post-operativnog ulkusa, do izlečenja dolazi posle 4 nedelje. Kod pacijenata kod kojih nije došlo do izlečenja posle inicijalne terapije, do izlečenja dolazi posle naknadne terapije u trajanju od 4 nedelje.

Peptička ulceracija udružena sa primenom NSAIL, uključujući profilaksu duodenalnog ulkusa:

Kod ulkusa koji su nastali posle primene NSAIL ili su udruženi sa kontinuiranom terapijom NSAIL, može biti neophodna terapija u trajanju od 8 nedelja.

Kod duodenalnog ulkusa, pri primeni doze od 300 mg dva puta na dan, tokom 4 nedelje, dolazi do većeg procenta izlečenja u odnosu na 4-nedeljnu terapiju ranitidinom od 150 mg dva puta na dan ili 300 mg uveče. Povećanje doze nije povezano sa povećanom incidencom neželjenih efekata.

Duodenalni ulkusi udruženi sa infekcijom *Helicobacter pylori*:

Za duodenalne ulkuse udružene sa *Helicobacter pylori* infekcijom, ranitidin 300 mg uveče ili 150 mg dva puta na dan se može davati sa amoksicilinom 750 mg p.o. tri puta na dan i metronidazolom 500 mg, tri puta na dan, tokom dve nedelje. Terapija ranitidinom treba da se nastavi još 2 nedelje. Ovaj dozni režim značajno smanjuje učestalost ponovnog javljanja duodenalnog ulkusa.

Terapija održavanja pri smanjenoj dozi od 150 mg uveče se preporučuje za pacijente koji su reagovali na kratkotrajnu terapiju, posebno kod onih sa rekurentnim ulkusom u anamnezi.

Refluksna bolest ezofagusa:

U terapiji refluksne bolesti ezofagusa, preporučeno trajanje terapije je ili 150 mg dva puta na dan ili 300 mg uveče, u trajanju i do 8 nedelja ili ukoliko je neophodno i 12 nedelja.

Zollinger-Ellison sindrom:

Kod pacijenata sa Zollinger-Ellison sindromom, početna doza je 150 mg, tri puta na dan i može se povećati ukoliko je neophodno. Pacijenti sa ovim sindromom su dobijali doze i do 6 g na dan i ove doze su bile dobro tolerisane.

Hronične epizode dispepsije:

Za pacijente sa hroničnim epizodama dispepsije, preporučeno trajanje terapije je 150 mg dva puta na dan u trajanju i do 6 nedelja. Pacijenti koji ne reaguju na ovu terapiju ili kod kojih dođe do relapsa ubrzo posle ove terapije treba da se podvrgnu ispitivanju.

U profilaksi krvarenja iz stres-ulkusa kod ozbiljno obolelih pacijenata ili u profilaksi rekurentnih krvarenja kod pacijenata koji krvare iz peptičkog ulkusa, terapija ranitidin tabletama dva puta na dan može biti zamena injekcijama ranitidina kada započne oralna primena hrane kod pacijenata (za koje se smatra da su još uvek u riziku).

Profilaksa aspiracije želudačne kiseline (Mendelsonov sindrom):

Kod pacijenata za koje se smatra da su u riziku od sindroma aspiracije želudačne kiseline, oralna doza od 150 mg se može primeniti 2 sata pre indukcije opšte anestezije i najbolje je, 150 mg prethodne večeri.

Kod akušerskih pacijentkinja na početku porođaja, oralna doza 150 mg može biti primenjena na svakih 6 sati. Alternativno se mogu dati injekcije.

Preporučuje se da, s obzirom da su pražnjenje želuca i resorpcija leka odloženi tokom porođaja, svaka pacijentkinja koja zahteva primenu hitne opšte anestezije treba da dobije i neki antacid (npr. natrijum citrat) pre uvođenja u anesteziju. Uobičajene mere opreza treba preduzeti kako bi se izbegla aspiracija želudačne kiseline.

Deca uzrasta od 3 do 11 godina i telesnom masom većom od 30 kg:

Videti odeljak 5.2 Farmakokinetički podaci (Posebne populacije)

Pacijenti stariji od 50 godina:

Videti odeljak 5.2 Farmakokinetički podaci (Posebne populacije, Pacijenti stariji od 50 godina)

Akutna terapija peptičkog ulkusa:

Preporučena oralna doza u terapiji peptičkog ulkusa kod dece je 4 mg/kg/dan do 8 mg/kg/dan primenjena u dve podeljene doze, do najviše 300 mg ranitidina na dan tokom 4 nedelje. Za pacijente kod kojih nije došlo do kompletnog izlečenja, preporučuje se još 4 nedelje dodatne terapije, jer do izlečenja dolazi obično posle 8 nedelja terapije.

Gastro-ezofagealni refluks:

Preporučena oralna doza u terapiji gastro-ezofagealnog refluksa kod dece je 5 mg/kg/dan do 10 mg/kg/dan, primenjena u dve podeljene doze, do najviše 600 mg (maksimalna doza se primenjuje kod dece sa većom telesnom masom ili adolescenata sa ozbiljnim simptomima).

Bezbednost i efikasnost kod novorođenčadi nije utvrđena.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega:

Akumulacija ranitidina sa posledičnim povećanjem koncentracije u plazmi će se desiti kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 50 ml/min). U skladu s tim, preporučuje se primena dnevne doze ranitidina kod ovih pacijenata od 150 mg uveče tokom 4 – 8 nedelja. Ista doza se primenjuje u terapiji održavanja, ukoliko je neophodno. Ukoliko nije došlo do izlečenja ulkusa posle terapije, treba uvesti dozu od 150 mg dva puta na dan, i ukoliko je potrebno dozu održavanja od 150 mg uveče.

Način primene

Oralna primena.

Šumeću tabletu rastvoriti u čaši vode (2 dl) i popiti odjednom čim se penušanje završi.

4.3. Kontraindikacije

Lek Ranitidin HF je kontraindikovano kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na ranitidin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku (videti odeljak 6.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Malignitet

Pre otpočinjanja terapije ranitidinom kod pacijenata sa ulkusom želuca i kod pacijenata srednjih godina i starijih sa novonastalim, ili nedavno izmenjenim simptomima dispepsije, potrebno je isključiti mogućnost nastanka maligniteta pre otpočinjanja terapije ranitidinom, s obzirom na to da ranitidin može maskirati simptome karcinoma želuca.

Oboljenje bubrega

Ranitidin se izlučuje preko bubrega tako da su nivoi leka u plazmi povećani kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Dozu treba prilagoditi na način koji je opisan u odeljku 4.2 (Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega).

Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenta koji istovremeno sa ranitidinom koriste i nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL), naročito ukoliko su u pitanju stariji pacijenti ili osobe sa peptičkim ulkusom u anamnezi.

Retki klinički izveštaji ukazuju na to da ranitidin može precipitirati akutne napade porfirije.. U skladu sa tim, primenu ranitidina treba izbegavati kod pacijenata sa akutnom porfirijom u anamnezi.

Kod pacijenata kao što su starije osobe, osobe sa hroničnim plućnim oboljenjem, dijabetesom ili imunokompromitovane osobe, postoji povećan rizik od nastanka vanbolnički stečene pneumonije. Velika epidemiološka studija je pokazala povećan rizik od nastanka vanbolnički stečene pneumonije kod pacijenata koji su trenutno na terapiji ranitidinom, u odnosu na one koji više ne koriste ovaj lek, sa zabeleženim prosečnim povećanjem relativnog rizika od 1,82 (95% CI 1,26 – 2,64). Postmarketinški podaci ukazuju na reverzibilnu mentalnu konfuziju, depresiju i halucinacija, što je najčešće prijavljivano kod ozbiljno obolelih i pacijenata starije životne dobi (videti odeljak 4.8).

Jedna šumeća tableta leka Ranitidin HF sadrži 513,79 mg natrijuma. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ranitidin HF može da utiče na resorpciju, metabolizam ili bubrežnu ekskreciju drugih lekova. Promene u farmakokinetici mogu zahtevati prilagođavanje doze drugih lekova/prekid terapije.

Do interakcija dolazi preko različitih mehanizama uključujući:

- 1) Inhibiciju sistema oksigenaza mešovite funkcije povezanih sa sistemom citohrom P-450:
Ranitidin u uobičajenim terapijskim dozama ne potencira dejstvo lekova koji su inaktivisani ovim enzimskim sistemom, kao što su diazepam, lidokain, fenitoin, propranolol i teofilin.
Postoje izveštaji o promenjenom protrombinskom vremenu sa kumarinskim antikoagulansima (npr. varfarin). Zbog uskog terapijskog indeksa, pažljivo praćenje povećanog ili smanjenog protrombinskog vremena se preporučuje tokom istovremene terapije ranitidinom.
- 2) Kompeticiju za renalnu tubularnu sekreciju:
S obzirom na to da se ranitidin delimično eliminiše katjonskim sistemom, može uticati na klirens drugih lekova koji se na isti način eliminišu. Velike doze ranitidina (npr. one koje se primenjuju u terapiji Zollinger-Ellison sindroma) mogu smanjiti izlučivanje prokainamida i N-acetilprokainamida što dovodi do povećanja nivoa u plazmi ovih lekova.
- 3) Izmenu gastričnog pH:
Ova promena može uticati na bioraspoloživost nekih lekova, što može dovesti do ili povećanja (npr. triazolam, midazolam, glipizid) ili smanjenja resorpcije nekih lekova (npr. ketokonazol, atazanavir, delavirdin, gefitinib).

Nema podataka o interakciji između ranitidina i amoksisilina ili metronidazola.

Ukoliko se visoke doze (2 g) sukralfata istovremeno primenjuju sa ranitidinom, resorpcija ranitidina može biti smanjena. Ovaj efekat ne postoji ukoliko je sukralfat primenjen u intervalu od bar 2 sata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ranitidin HF prolazi kroz placentu.

Kao i druge lekove, ranitidin ne treba primenjivati tokom perioda trudnoće, osim ukoliko lekar smatra da je to neophodno.

Dojenje

Ranitidin se izlučuje u majčinom mleku. Kao i druge lekove, ranitidin ne treba primenjivati tokom perioda dojenja, osim ukoliko se to smatra neophodnim.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju ranitidina na plodnost kod ljudi. Nije zabeležen uticaj na plodnost kod mužjaka ili ženki u studijama na životinjama (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema podataka o uticaju leka na sposobnosti prilikom upravljanja vozilom i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva rangirana prema organskom sistemu i učestalosti javljanja mogu biti: veoma česta ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ i $\leq 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ i $\leq 1/1000$) i veoma retko ($\leq 1/10000$), uključujući i izolovane slučajeve. Učestalost neželjenih dejstava je procenjena na osnovu spontanijih prijava neželjenih dejstava u postmarketinškom periodu.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Veoma retko: promene u broju krvnih ćelija (leukopenija, trombocitopenija). Ove promene su obično reverzibilne. Agranulocitoza ili pancitopenija, ponekad sa hipoplazijom ili aplazijom koštane srži.

Poremećaji imunskog sistema

Retko: reakcije preosetljivosti (urtikarija, angioneurotski edem, povišena telesna temperatura, bronhospazam, hipotenzija i bol u grudima).

Veoma retko: anafilaktički šok.

Nepoznato: dispneja.

Ovi događaji su prijavljeni nakon pojedinačne doze.

Psihijatrijski poremećaji

Veoma retko: reverzibilna mentalna konfuzija, depresija i halucinacije.

Ovi događaji su uglavnom zabeleženi kod teško obolelih, nefropatičnih i pacijenata starije životne dobi.

Poremećaji nervnog sistema

Veoma retko: glavobolja (ponekad teška), vrtoglavica, reverzibilni nevoljni pokreti.

Poremećaji oka

Veoma retko: prolazno zamućenje vida.

Postoje izveštaji o zamućenjima vida, koji ukazuje na poremećaje akomodacije.

Kardiološki poremećaji

Veoma retko: kao i usled primene ostalih antagonista H_2 receptora može doći do bradikardije, A – V bloka i tahikardije.

Vaskularni poremećaji

Veoma retko: vaskulitis

Gastrointestinalni poremećaji

Povremeno: abdominalni bol, konstipacija, mučnina (ovi simptomi se uglavnom povlače tokom dugotrajne terapije).

Veoma retko: akutni pankreatitis, dijareja.

Hepatobilijarni poremećaji

Retko: prolazne i reverzibilne promene testova funkcije jetre.

Veoma retko: hepatitis (hepatocelularni, hepatokanalikularni ili mešoviti) sa ili bez žutice.

Ovi poremećaji su obično reverzibilne prirode.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Retko: osip na koži.

Veoma retko: *erythema multiforme*, alopecija.

Poremećaji mišićnog-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Veoma retko: mišićno-koštani simptomi kao što su artralgija i mijalgija.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Retko: porast vrednosti kreatinina u plazmi (obično blago povećanje; normalizuje se nastavkom terapije)

Veoma retko: akutni intersticijalni nefritis.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Veoma retko: reverzibilna impotencija, promene na dojkama (kao što su ginekomastija i galaktoreja).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost ranitidina je procenjivana kod dece uzrasta do 16 godina sa oboljenjima povezanim sa lučenjem želudačne kiseline, pri čemu je postignuta dobra podnošljivost sa incidencom neželjenih dejstava identičnom kao kod odraslih. Međutim, podaci o dugoročnoj bezbednosti su ograničeni, naročito u vezi sa rastom i razvojem.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Ranitidin HF ima specifičan mehanizam delovanja i u skladu sa tim, ukoliko dođe do predoziranja, ne treba očekivati pojavu posebnih simptoma u slučaju predoziranja.

Terapija

U slučaju predoziranja treba primeniti simptomatsku i suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi za poremećaje aciditeta; antagonisti H₂-receptora

ATC šifra: A02BA02

Mehanizam dejstva

Ranitidin je specifični, brzo delujući H₂ antagonist. Inhibira bazalnu i stimulisanu sekreciju želudačne kiseline, smanjujući kako volumen, tako i sadržaj kiseline i pepsina u njoj. Ranitidin ima relativno dugo trajanje dejstva i pojedinačna doza od 150 mg efikasno dovodi do supresije sekrecije želudačne kiseline tokom 12 časova.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle oralne primene 150 mg ranitidina, maksimalne koncentracije leka u plazmi (300 do 550 ng/mL) su se javile nakon 1 – 3 sata. Dva različita maksimuma u koncentraciji ili plato u fazi resorpcije proističu iz reapsorpcije leka izlučenog u tankom crevu. Apsolutna bioraspoloživost ranitidina je 50 – 60% a koncentracije u plazmi se povećavaju proporcionalno sa povećanjem doze i do 300 mg.

Distribucija

Ranitidin se ne vezuje u značajnom stepenu za proteine plazme (15%), ali ima veliki volumen distribucije, koji se kreću 96 i 142 L.

Metabolizam

Ranitidin se ne metaboliše ekstenzivno. Frakcija doze pronađene kao metabolit je slična i posle oralnog i intravenskog načina doziranja i uključuje 6% od doze u urinu kao N-oksid, 2% kao S-oksid, 2% kao desmetilranitidin i 1 do 2% kao analog furoične kiseline.

Eliminacija

Koncentracije u plazmi opadaju bieksponecijalno, sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 2 – 3 sata. Glavni put eliminacije je putem bubrega. Nakon intravenske primene 150 mg 3H-ranitidina, 98% primenjene doze je detektovano, i to 5% u fecesu i 93% u urinu, od kojih je 70% predstavlja nepromenjen lek. Nakon oralne primene 150 mg 3H-ranitidina, 96% primenjene doze je detektovano, i to 26% u fecesu i 70% u urinu od čega je 35% bio nepromenjeni lek. Manje od 3% se izlučuje preko žuči. Bubrežni klirens je oko 500 mL/min, što je više od glomerularne filtracije, što ukazuje da postoji renalna tubularna sekrecija.

Posebne populacije

Deca (uzrasta 3 i više godina)

Ograničeni farmakokinetički podaci su pokazali da nema značajnih razlika u pogledu poluvremena eliminacije (raspon za decu uzrasta 3 i više godina: 1,7 – 2,2 sata) i plazma klirensa (raspon kod dece uzrasta 3 i više godina: 9 – 22 mL/min/kg) između dece i zdravih odraslih osoba koje uzimaju ranitidin p.o. kada se izvrši korekcija u odnosu na telesnu masu.

Pacijenti stariji od 50 godina

Kod pacijenata starijih od 50 godina, poluvreme eliminacije ranitidina je produženo (3 – 4 sata) dok je klirens je smanjen, što je u skladu sa opadanjem funkcije bubrega povezanom sa godinama starosti. Međutim, sistemska raspoloživost i akumulacija ranitidina su povećane za 50% veće. Ova razlika prevazilazi efekat smanjenja funkcije bubrega i pokazuje povećanu bioraspoloživost kod starijih pacijenata.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za humanu populaciju na osnovu konvencionalnih farmakoloških studija, studija ponovljene toksičnosti, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i toksičnosti na proces reprodukcije i razvoja

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-karbonat, bezvodni;
Limunska kiselina, bezvodna;
Aroma grejpfrut (*Grapefruit Flavour Permaseal*)
Saharin-natrijum (E 954)
Natrijum-benzoat (E211)
Povidon K-30.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je strip od papir/AL/PE/Surlyn folije sa po 2 šumeće tablete.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 15 stripa (folija) sa po 2 šumeće tablete (ukupno 30 šumećih tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put b.b.
Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02504-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.12.1998.
Datum poslednje obnove dozvole: 17.05.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2019.