

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ranitidin HF, 150 mg, film tablete

INN: ranitidin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 film tableta sadrži:

ranitidin 150 mg (u obliku ranitidin-hidrohlorida)

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Okrugle, bikonveksne film tablete, bele do žuto-bele boje sa karakterističnim mirisom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

- Ulkus duodenuma i benigni gastrični ulkus, uključujući onaj povezan sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL).
- Prevencija duodenalnih ulkusa povezanih sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (uključujući aspirin), posebno kod pacijenata sa peptičkom ulkusnom bolešću u anamnezi.
- Terapija duodenalnih ulkusa udruženih sa infekcijom izazvanom *Helicobacter pylori*.
- Postoperativni ulkus.
- Ezofagealna refluksna bolest uključujući dugotrajnu terapiju izlečenog ezofagitisa.
- Simptomatska terapija gastro-ezofagealne refluksne bolesti.
- *Zollinger-Ellison*-ov sindrom.
- Hronične epizode dispepsije, koje karakteriše bol (epigastrični ili retrosternalni) koji je povezan sa obrocima ili remeti san ali nije udružen sa prethodno navedenim stanjima.
- Profilaksa gastrointestinalnog krvarenja iz stres ulkusa kod ozbiljno bolesnih pacijenata.
- Profilaksa rekurentnog krvarenja iz peptičkih ulkusa koji krvare.
- Pre opšte anestezije kod pacijenata sa rizikom od aspiracije želudačne kiseline (Mendelsonov sindrom), posebno pacijentkinja tokom porođaja.

Deca (uzrasta 3 do 18 godina)

- Kratkotrajna terapija peptičkog ulkusa
- Terapija gastro-ezofagealnog ulkusa, uključujući refluksni ezofagitis i simptomatsku terapiju gastro-ezofagealne refluksne bolesti.

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli (uključujući starije osobe)

Uobičajena doza je 150 mg 2 puta na dan (ujutru i uveče).

Ulkus duodenuma i želuca:

Uobičajeni terapijski režim je 150 mg 2 puta na dan ili 300 mg uveče. Lek se može uzimati nezavisno od obroka.

U najvećem broju slučajeva duodenalnog ulkusa, benignog ulkusa želuca i post-operativnog ulkusa, do izlečenja dolazi posle 4 nedelje. U slučaju da nije došlo do potpunog izlečenja posle ovog inicijalnog terapijskog perioda, do potpunog izlečenja dolazi posle dodatne 4 nedelje terapije.

Ulkusi nastali posle terapije NSAIL ili udruženi sa kontinuiranom terapijom NSAIL:

Može biti potrebna terapija u trajanju od 8 nedelja.

Prevenција duodenalnih ulkusa udruženih sa terapijom NSAIL:

150 mg 2 puta na dan se može davati istovremeno sa terapijom NSAIL. Kod duodenalnog ulkusa, terapija od 300 mg dva puta dnevno u trajanju od 4 nedelje pokazala je viši stepen izlečenja u poređenju sa dozom od 150 mg dva puta dnevno ili 300 mg uveče tokom 4 nedelje. Povećanje doze nije bilo povezano sa povećanom incidencom neželjenih efekata.

Duodenalni ulkusi udruženi sa infekcijom izazvanom *Helicobacter pylori*:

Za duodenalni ulkus uzrokovan infekcijom bakterijom *Helicobacter pylori*, primeniti ranitidin u dozi od 300 mg uveče ili 150 mg 2 puta na dan u kombinaciji sa 750 mg amoksisilina oralno primenjenim 3 puta na dan i metronidazolom u dozi od 500 mg 3 puta na dan u trajanju od 2 nedelje. Terapija ranitidinom treba da se nastavi i sledeće 2 nedelje. Ovaj dozni režim značajno smanjuje učestalost ponovne pojave duodenalnog ulkusa.

Terapija održavanja smanjenom dozom od 150 mg ranitidina uveče, se preporučuje kod pacijenata koji su odgovorili na kratkotrajnu terapiju, posebno kod onih koji imaju rekurentnu pojavu ulkusa u anamnezi.

Gastro-ezofagealna refluksna bolest:

Za ublažavanje simptoma kod gastro-ezofagealne refluksne bolesti. Kod pacijenata koji imaju gastro-ezofagealnu refluksnu bolest, preporučuje se primena doze od 150 mg dva puta dnevno tokom dve nedelje i može se ponoviti ukoliko se simptomi ne povuku tokom inicijalne terapije.

Ezofagealna refluksna bolest:

U terapiji ezofagealne refluksne bolesti, preporučena terapija je ili 150 mg 2 puta na dan ili 300 mg uveče do 8 nedelja ili 12 nedelja, ukoliko je neophodno.

Kod pacijenata sa umerenim do teškim ezofagitisom, doza ranitidina može biti povećana do 150 mg 4 puta na dan i do 12 nedelja. Povećanje doze nije bilo povezano sa povećanom incidencom neželjenih efekata.

Izlečeni ezofagitis:

Kod dugotrajne terapije, preporučena doza za odrasle je 150 mg 2 puta na dan. Dugotrajna terapija nije indikovana kod pacijenata sa neizlečenim ezofagitisom sa ili bez Barrett-ovog epitelijuma.

Zollinger-Ellison-ov sindrom:

Početna doza kod Zollinger-Ellison-ovog sindroma je 150 mg 3 puta na dan i to može biti povećano ako je neophodno. Doze i do 6 grama na dan su dobro tolerisane.

Hronične epizode dispepsije:

Standardni dozni režim za pacijente sa hroničnim epizodama dispepsije je 150 mg 2 puta na dan u trajanju i do 6 nedelja. Svakog pacijenta koji ne reaguje na terapiju ili kod koga ubrzo dolazi do relapsa treba podvrgnuti ispitivanju.

Profilaksa krvarenja iz stres ulkusa kod ozbiljno bolesnih pacijenata ili profilaksa rekurentnog krvarenja kod pacijenata koji krvare iz peptičkog ulkusa:

Dozom od 150 mg 2 puta na dan može biti zamenjena injekciona forma, kada započne hranjenje na usta.

Profilaksa aspiracije želudačne kiseline (*Mendelson*-ov sindrom):

Oralna doza od 150 mg se može dati 2 sata pre anestezije i poželjno je takođe 150 mg prethodno veče. Alternativno, može se primeniti i injekcija. Tokom porođaja se daje 150 mg svakih 6 sati, ali ukoliko je potrebna opšta anestezija preporučuje se dodatna primena nekog opšteg antacida (npr. natrijum-citrat). Takođe, potrebno je preduzeti uobičajene mere za sprečavanje aspiracije kiseline.

Deca uzrasta 12 godina i više

Deci uzrasta 12 godina i više, se primenjuje doza za odrasle.

Deca uzrasta od 3 do 11 godina i preko 30 kg telesne mase

Videti odeljak 5.2 Farmakokinetički podaci (Druge posebne populacije)

Pacijenti stariji od 50 godina

Videti odeljak 5.2 Farmakokinetički podaci (Druge posebne populacije)

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. I kod pacijenata sa potpunim izlečenjem, neophodne su još 4 nedelje terapije, jer se izlečenje obično javlja 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 2 podeljene doze, do najviše 600 mg (maksimalna preporučena doza se primenjuje kod dece sa većom telesnom masom ili adolescenata sa teškim simptomima).

Novorođenčad

Bezbednost i efikasnost primene kod novorođenčadi nije ustanovljena.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Akumulacija ranitidina sa posledičnim povećanjem koncentracije u plazmi, će nastati kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 50 mL/min). U skladu s tim, preporučuje se da dnevna doza ranitidina kod tih osoba bude 150 mg uveče tokom 4 – 8 nedelja. Istu dozu treba primeniti kao terapiju održavanja, ukoliko je neophodno. Ukoliko nije došlo do izlečenja, treba uvesti dozu od 150 mg 2 puta na dan i ukoliko je neophodno nastaviti sa dozom održavanja od 150 mg uveče.

Način primene

Oralna primena.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci preparata (navedene u odeljku 6.1.).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Malignitet

Pre početka terapije kod pacijenata sa gastričnim ulkusom i kod pacijenata srednjih godina i starijih sa novonastalim ili nedavno promenjenim simptomima dispepsije, treba isključiti mogućnost maligniteta jer terapija ranitidinom može maskirati simptome gastričnog karcinoma.

Oboljenje bubrega

Ranitidin se eliminiše putem bubrega tako da su koncentracije leka u plazmi povećane kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Doziranje treba prilagoditi kao što je opisano u odeljku 4.2. (pod Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega).

Preporučuje se stalni nadzor pacijenata koji uzimaju nesteroidne antiinflamatorne lekove istovremeno sa ranitidinom, posebno kod starijih osoba i kod onih sa peptičkim ulkusom u anamnezi.

Retki klinički izveštaji ukazuju da ranitidin može izazvati akutne napade porfirije. Prema tome, primenu ranitidina treba izbegavati kod pacijenata sa napadima akutne porfirije u anamnezi.

Kod pacijenata kao što su starije osobe (više od 65 godina), osobe sa hroničnim plućnim oboljenjem, dijabetesom ili imunokompromitovanih osoba može postojati povećan rizik od nastanka vanbolnički stečene pneumonije. Velika epidemiološka studija je pokazala da postoji povećan rizik od razvoja vanbolnički stečene pneumonije kod pacijenata koji trenutno uzimaju samo ranitidin u odnosu na one koji su prestali sa terapijom, sa zabeleženim prosečnim povećanjem relativnog rizika od 1,82 (95% CI 1,26-2,64). Postmarketinški podaci ukazuju da se kod teško bolesnih i starijih pacijenata češće javljaju neželjena dejstva poput reverzibilne mentalne konfuzije, depresije i halucinacija (videti odeljak 4.8 Neželjena dejstva).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ranitidin može uticati na resorpciju, metabolizam ili renalnu ekskreciju drugih lekova. Izmenjena farmakokinetika može zahtevati prilagođavanje doziranja lekova ili prekid terapije.

Nastanak interakcija uključuje nekoliko mehanizama:

1) Inhibicija oksidaza mešovite funkcije povezanih sa sistemom citohrom P-450

Ranitidin u uobičajenim terapijskim dozama ne pojačava dejstvo lekova koji se inaktiviraju ovim enzimom: diazepam, lidokain, fenitoin, propranolol i teofilin.

Prijavljeni su slučajevi promene protrombinskog vremena sa kumarinskim antikoagulantima (npr. varfarin). Zbog malog terapijskog indeksa, pažljivo praćenje produžetka ili skraćenja protrombinskog vremena se preporučuje tokom istovremene primene sa ranitidinom.

2) Kompeticija za renalnu tubularnu sekreciju:

Ranitidin se delom eliminiše katjonskim sistemom, pa ovo može uticati na klirens drugih lekova koji se eliminišu ovim putem. Visoke doze ranitidina (kao na primer doze koje se upotrebljavaju u terapiji *Zollinger-Elison* sindroma) mogu smanjiti ekskreciju prokainamida i N-acetilprokainamida što može dovesti do povišenja plazma koncentracija ovih lekova.

3) Promena vrednosti želudačnog pH

Ovo može imati uticaj na bioraspoloživost nekih lekova ili povećanjem resorpcije (npr. triazolam, midazolam, glipizid) ili smanjenjem resorpcije (npr. ketokonazol, atazanavir, delavirdin, gefitinib). Nema dokaza o interakciji između ranitidina i amoksicilina ili metronidazola.

U slučaju istovremene primene velikih doza sukralfata (2 g), resorpcija ranitidina može biti smanjena. Do ovog efekta ne dolazi ukoliko se sukralfat primenjuje u intervalu od 2 sata posle ranitidina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ranitidin prolazi kroz placentu; prilikom primene ranitidina u terapijskim dozama kod trudnica na porođaju, kao i pri carskom rezu, nisu primećena štetna dejstva na sam tok porođaja kao i postnatalni razvoj novorođenčeta. Kao i druge lekove, ranitidin ne treba primenjivati tokom perioda trudnoće, osim ukoliko lekar smatra da je to neophodno.

Dojenje

Ranitidin prelazi u majčino mleko. Kao i druge lekove, ranitidin ne treba primenjivati tokom perioda dojenja, osim ukoliko lekar smatra da je to neophodno.

Plodnost

Nema podataka o uticaju ranitidina na plodnost u humanoj populaciji. Nije bilo uticaja na plodnost kod mužjaka i ženki u studijama na laboratorijskim životinjama (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema podataka o uticaju leka na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su rangirana prema učestalosti pojavljivanja, korišćenjem sledeće konvencije: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ i $\leq 1/100$), retka ($\geq 1/10\ 000$ i $\leq 1/1000$) i veoma retka ($\leq 1/10000$).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Veoma retko: promene u broju krvnih ćelija (leukopenija, trombocitopenija). Ovi poremećaji su obično reverzibilne prirode. Agranulocitoza ili pancitopenija – mogu biti udružene sa hipoplazijom ili aplazijom koštane srži.

Poremećaji imunskog sistema

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

Veoma retko: anafilaktički šok.

Nepoznata učestalost: dispneja.

Ovi događaji su prijavljeni nakon pojedinačne doze.

Psijatrijski poremećaji

Veoma retko: reverzibilna mentalna konfuzija, depresija i halucinacije.

Ovi događaji su uglavnom registrovani kod ozbiljno obolelih pacijenata, kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa nefropatijom.

Poremećaji nervnog sistema

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

Poremećaji oka

Veoma retko: prolazno zamućenje vida.

Zabeleženi su slučajevi zamućenja vida koji govore o promenama u akomodaciji oka.

Kardiološki poremećaji

Veoma retko: kao i kod primene ostalih antagonista H₂ receptora može doći do bradikardije, A – V bloka i tahikardije.

Vaskularni poremećaji
Veoma retko: vaskulitis.

Gastrointestinalni poremećaji

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

Veoma retko: akutni pankreatitis, dijareja.

Hepatobilijarni poremećaji

Retko: prolazne i reverzibilne promene u testovima funkcije jetre.

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

Ovi poremećaji su obično reverzibilne prirode.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Retko: osip po koži.

Veoma retko: *erythema multiforme*, alopecija.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Veoma retko: artralgiya i mijalgija.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Retko: porast koncentracije kreatinina u plazmi (obično blago, normalizuje se tokom kontinuirane terapije).

Veoma retko: akutni intersticijalni nefritis.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Veoma retko: reverzibilna impotencija, ginekomastija i galaktoreja.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost primene ranitidina je ispitivana kod dece uzrasta do 16 godina sa oboljenjima povezanim sa lučenjem želudačne kiseline, pri čemu je postignuta dobra podnošljivost sa incidencijom neželjenih dejstava identičnom kao kod odraslih. Studije o dugoročnoj bezbednosnoj primeni ranitidina, naročito u pogledu rasta i razvoja su ograničene.

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 ima vrlo specifičan mehanizam delovanja i u skladu sa tim, ukoliko dođe do predoziranja, nema značajnih komplikacija.

Terapija

Neophodna je simptomatska i suportivna terapija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi za lečenje peptičkog ulkusa i gastroezofagusnog refluksa. Antagonisti H₂-receptora

ATC šifra: A02BA02

Mehanizam dejstva

Ranitidin je specifičan brzodelujući antagonist H₂ receptora. Delujući na receptore parijetalnih ćelija želuđne sluznice, on inhibira bazalnu i stimulisanu sekreciju želuđnog soka, smanjujući uporedo njegovu količinu i sadržaj pepsina i kiseline u sekretu. Ranitidin ima relativno dugo trajanje dejstva, a pojedinačna doza ranitidina od 150 mg, efikasno smanjuje sekreciju želuđne kiseline tokom 12 časova.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle oralne primene 150 mg ranitidina, maksimalne koncentracije u plazmi (300 do 550 nanograma/mL) se postižu posle 1 – 3 sata. Uočljiva su dva platoa („pika“) u fazi resorpcije, usled reapsorpcije leka sekretovanog iz žuči u intestinum (enterohepatična recirkulacija).. Apsolutna bioraspoloživost ranitidina je 50 – 60% i koncentracije u plazmi proporcionalno rastu sa povećanjem doze i do 300 mg.

Distribucija

Ranitidin se ne vezuje za proteine plazme u velikoj meri (15%), ali pokazuje veliki volumen distribucije koji je u opsegu od 96 do 142 L.

Metabolizam

Ranitidin se ne metaboliše ekstenzivno. Frakcija koja je u obliku metabolita je slična i posle oralno i posle intravenski unete doze leka; i uključuje 6% kao N-oksid, 2% kao S-oksid, 2% kao desmetilranitidin i 1 do 2% kao analog furoinske kiseline.

Eliminacija

Koncentracije u plazmi opadaju bi-eksponencijalno, sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 2 – 3 sata. Glavni put eliminacije je bubrežni. Posle i.v. primene 150 mg 3H-ranitidina, 98% unete doze je ponovo nađeno i to 5% u fecesu i 93% u urinu, od čega je 70% bilo kao nepromenjen lek. Posle oralne primene 150 mg 3H-ranitidina, 96% unete doze je ponovo nađeno, i to 26% u fecesu i 70% u urinu, od čega je 35% bilo kao nepromenjen osnovni lek. Manje od 3% unete doze se eliminiše putem žuči. Renalni klirens je oko 500 mL/min, što prevazilazi vrednosti glomerularne filtracije ukazujući i na renalnu tubularnu sekreciju.

Druge posebne populacije

Deca (3 godine i starija)

Ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju da nema značajnijih razlika u poluvremenu eliminacije (deca 3 godine i starija: 1,7 – 2,2 h) i klirensu plazme (deca 3 godine i starija: 9 - 22 mL/min/kg) između dece i zdravih odraslih koji primaju oralno ranitidin u dozi koja je korigovana prema telesnoj masi.

Pacijenti stariji od 50 godina

Kod pacijenata starijih od 50 godina, poluvreme eliminacije je produženo (3 - 4 h) i klirens je smanjen u skladu sa oslabljenom renalnom funkcijom povezanom sa starosnom grupom. Pored toga, sistemska izloženost leku i akumulacija su 50 % veće. Ova razlika prevazilazi efekte renalne funkcije i upućuje na povećanu bioraspoloživost kod starijih pacijenata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na bazi konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:

- celuloza, mikrokristalna;
- kroskarmeloza-natrijum;
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
- magnezijum-stearat.

Film:

- hipromeloza;
- triacetin;
- titan-dioksid E 171 C.I. 77891;
- talk.

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Lek ne treba koristiti po isteku roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Al/PE-Al/PE blister ili oPA/Al/PVC-Al blister, u koji je upakovano 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera 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 bb, Vršac

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03797-16-001

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

Datum prve dozvole: 21.12.1994.

Datum poslednje obnove dozvole: 04.05.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2017.