

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ranital 150 mg filmsko obložene tablete

Ranital 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ranital 150 mg

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg ranitidina v obliki (167,40 mg) ranitidinijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

laktoza monohidrat.

Ena tableta vsebuje 70,7 mg laktoze v obliki laktoze monohidrata.

Ranital 300 mg

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg ranitidina v obliki (334,80 mg) ranitidinijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

laktoza monohidrat.

Ena tableta vsebuje 62,2 mg laktoze v obliki laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

150 mg: bledo rjavo rumena, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta

300 mg: rjavo roza, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta z razdelilno zarezo na obeh straneh

Zareza ni namenjena razpolavljanju tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- *kratkotrajno zdravljenje akutne razjede dvanajstnika*
- *kratkotrajno zdravljenje akutne benigne razjede želodca*
- *Zollinger-Ellisonov sindrom*

Pri zdravilu Ranital 150 mg filmsko obloženih tabletah dodatno še

- *vzdrževalno zdravljenje razjede želodca*
- *vzdrževalno zdravljenje po zacelitvi razjede želodca*
- *preprečevanje in zdravljenje refluksnega ezofagitisa*
- *preprečevanje vdihnjenja želodčne kisline v dihalno pot pri bolnikih, pri katerih obstaja nevarnost vdihnjenja kisline*
- *preprečevanje krvavitev v zgornjem delu prebavnega trakta in preprečevanje ponovitev krvavitev iz razjede (npr. razjeda zaradi stresa)*
- *preprečevanje in zdravljenje dispepsije*

- *preprečevanje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili povezanih razjed v dvanajstniku*

Pri zdravilu Ranital 300 mg filmsko obloženih tabletah dodatno še

- *del trojnega zdravljenja pri odstranitvi bakterije *Helicobacter pylori**

Otroci in mladostniki (3 do 18 let)

- Kratkotrajno zdravljenje peptičnih razjed
- Zdravljenje gastroezofagalne refluksne bolezni, vključno z refluksnim ezofagitisom in simptomatskim lajšanjem gastroezofagalne refluksne bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Akutna razjeda dvanajstnika

Priporočeni peroralni odmerek ranitidina za odrasle je navadno 150 mg dvakrat na dan ali 300 mg zvečer po jedi ali pred spanjem.

Po potrebi damo antacid za lajšanje bolečin, ki ga bolnik vzame 1 uro pred zaužitjem ali 1 uro po njem. Zdravljenje akutne razjede dvanajstnika traja od štiri do osem tednov. Večina bolnikov ozdravi že v štirih tednih.

Vzdrževalno zdravljenje po zacetitvi ali preprečitvi razjede dvanajstnika

Odstotek bolnikov, ki se jim zaceljena razjeda ponovi, je manjši pri tistih, ki dobivajo vzdrževalno zdravljenje.

Priporočeni peroralni odmerek za odrasle je navadno 150 mg ranitidina zvečer pred spanjem. Vzdrževalno zdravljenje traja od 6 mesecev do enega leta.

Benigna želodčna razjeda

Zdravljenje z ranitidinom lahko prikrije znake maligne bolezni želodca, zato je treba pred začetkom zdravljenja izključiti možnost maligne bolezni.

Priporočeni peroralni odmerek za odrasle je navadno 150 mg ranitidina, in sicer dvakrat na dan. Večina bolnikov ozdravi v 6 tednih.

Vzdrževalno zdravljenje po zacetitvi želodčne razjede

Odstotek bolnikov, ki se jim bolezen ponovi, je manjši pri bolnikih, ki dobivajo vzdrževalno zdravljenje.

Priporočeni peroralni odmerek za odrasle je navadno 150 mg ranitidina zvečer pred spanjem. Vzdrževalno zdravljenje traja od 6 mesecev do enega leta.

Refluksni ezofagitis

Običajen priporočeni odmerek za zdravljenje refluksnega ezofagitisa je 150 mg ranitidina dvakrat na dan. V težjih primerih lahko odmerek zvečamo na 150 mg ranitidina štirikrat na dan. Znaki bolezni običajno izginejo v 1 do 2 tednih po začetku zdravljenja.

Zdravljenje traja od 4 do 8 tednov. Če se bolezen ponovi, je potrebno zdravljenje ponoviti.

Največji dnevni odmerek ne sme preseči 600 mg ranitidina na dan.

Zollinger-Ellisonov sindrom

Priporočeni peroralni odmerek za odrasle je navadno 150 mg ranitidina dvakrat na dan ali 300 mg ranitidina enkrat na dan, navadno zvečer. Odmerke je treba prilagoditi bolnikovim potrebam (največ 6 g na dan) in jih dajati, dokler je to klinično indicirano.

Preprečevanje vdihnjenja kisle vsebine želodca pri bolnikih, pri katerih obstaja nevarnost vdihnjenja kisline

Enkratno zaužitje ene filmsko obložene tablete Ranital 150 mg.

Preprečevanje krvavitev v zgornjem delu prebavnega trakta in preprečevanje ponovitve krvavitev iz razjede (npr. razjeda zaradi stresa)

Kakor hitro je ponovno mogoče peroralno uživanje hrane, je treba vzeti eno filmsko obloženo tableto Ranital 150 mg dvakrat dnevno, dokler obstaja tveganje.

Preprečevanje in zdravljenje dispepsije

Dvakrat na dan je treba vzeti eno filmsko obloženo tableto Ranital 150 mg v obdobju, ki ni daljše od 6 tednov.

Odstranitev bakterije *Helicobacter pylori*

Do zaključka zdravljenja je treba dvakrat na dan vzeti eno filmsko obloženo tableto Ranital 300 mg.

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina manj kot 0,833 ml/s (49,98 ml/min)) je priporočeni odmerek 150 mg na dan. Zdravilo lahko bolnik jemlje tudi pogosteje (na vsakih 12 ur), če to zahteva bolnikovo stanje. Kadar ima bolnik tudi jetrno okvaro, je potrebno odmerke zdravila zmanjšati.

Bolniki na hemodializi

Pri hemodializi se ranitidin odstranjuje iz krvi, zato mora bolnik, ki se zdravi s hemodializo, vzeti naslednji predpisani odmerek zdravila Ranital po končani dializi.

Starejši

Pri starejših bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter in/ali ledvic je lahko učinek običajnega odmerka večji.

Pediatrična populacija

Otroci stari 12 let in starejši

Za otroke stare 12 let in starejše se uporablja enak odmerek kot pri odraslih.

Otroci stari od 3 do 11 let s telesno maso 30 kg in več

Glejte poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti – Posebne populacije bolnikov.

Zdravljenje akutne peptične razjede

Priporočeni peroralni odmerek za zdravljenje peptične razjede pri otrocih je 4 mg/kg/dan do 8 mg/kg/dan, dan v dveh deljenih odmerkih do največ 300 mg ranitidina na dan v obdobju 4 tednov. Za bolnike z nepopolno ozdravitvijo, so indicirani še nadaljnji 4 tedni zdravljenja, ker do ozdravitve pride po osmih tednih zdravljenja.

Gastroezofagalni refluks

Priporočeni peroralni odmerek za zdravljenje gastroezofagalnega refluksa pri otrocih je 5 mg/kg/dan do 10 mg/kg/dan, dan v dveh deljenih odmerkih v največjem odmerku 600 mg (največji odmerek bo bolj verjetno uporabljen pri težjih otrocih in mladostnikih z močnimi simptomi).

Novorojenčki

Varnost in učinkovitost pri novorojenčkih ni bila dokazana.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino (ranitidin) ali, ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ranital je treba pri bolnikih z rano na želodcu ter bolnikih srednjih let in starejših bolnikih s simptomi dispepsije, ki so se pojavili na novo ali so se le-ti spremenili, izključiti možnost malignih obolenj, ker lahko zdravljenje z zdravilom Ranital prikrije simptome želodčnega karcinoma.

Terapevtski odziv na zdravljenje z ranitidinom ne izključuje možnosti maligne bolezni želodca.

Ranitidin se izloča preko ledvic, zato so plazemske vrednosti zdravila pri bolnikih z hudo ledvično okvaro zvišane.

Odmerke je treba prilagoditi kot je opisano v poglavju 4.2 Odmerjanje in način uporabe, Odmerjanje pri bolnikih z ledvično okvaro.

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter, ker se zdravilo presnovi v jetrih.

Pri bolnikih s peptično razjedo in dokazano prisotnostjo bakterije *H. pylori* priporočamo odstranitev bakterije in kombinirano zdravljenje z antibiotiki.

Redka klinična poročila kažejo, da lahko ranitidin sproži akutne napade porfirije. Uporabi ranitidina se je zato treba izogibati pri bolnikih, ki imajo v anamnezi akutno porfirijo.

Pri starejših bolnikih, osebah s kronično pljučno boleznijo, sladkorno boleznijo ali osebah z oslabiljenim imunskim sistemom obstaja povečano tveganje za pojav pljučnice, pridobljene izven bolnišnice.

Obsežna epidemiološka študija je pokazala povečano tveganje za pojav izvenbolnišnično pridobljene pljučnice pri trenutnih uporabnikih monoterapije ranitidina (antagonista receptorjev H₂) v primerjavi s tistimi, ki so prenehali s zdravljenjem. Opaženi porast prilagojenega relativnega tveganja je bil 1,82 (95 % interval zaupanja 1,26-2,64).

Priporočljivo je redno nadzorovanje bolnikov, ki sočasno z ranitidinom jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila, zlasti starostnikov in oseb s peptično razjedo v anamnezi.

Hrana ne vpliva na hitrost in obseg absorpcije zdravila.

Zdravilo Ranital vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ranitidin lahko vpliva na absorpcijo in presnovo drugih zdravil ali njihovo izločanje preko ledvic. Zaradi spremenjene farmakokinetike je morda potrebno prilagoditi odmere zadevnega zdravila ali prekiniti zdravljenje.

Obstaja več mehanizmov interakcij, vključno z naslednjimi:

1) Zaviranje s citokrom P450 povezanega sistema oksigenaze z mešano funkcijo:

Ranitidin v običajnih terapevtskih odmerkih ne stopnjuje delovanja zdravil, kot so diazepam, lidokain, fenitoin, propranolol in teofilin, ki jih ta encimski sistem inaktivira.

Obstajajo poročila o spremembah protrombinskega časa, povezanega z uporabo kumarinskih antikoagulantov (npr. varfarina). Zaradi ozkega terapevtskega indeksa je med sočasnim zdravljenjem z ranitidinom priporočljivo skrbno nadzorovanje podaljšanja ali skrajšanja protrombinskega časa.

2) Kompeticija za ledvično tubularno sekrecijo:

Ker se ranitidin delno izloča preko sistema kationskih transporterjev, lahko to vpliva na očistek drugih zdravil, ki se izločajo po tej poti. Visoki odmerki ranitidina (npr. tisti, ki se uporabljajo za zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma) lahko zmanjšajo izločanje prokainamida in N-acetilprokainamida, kar povzroči zvišanje plazemskih ravni teh zdravil.

3) Sprememba želodčnega pH:

Prizadeta je lahko biološka uporabnost nekaterih zdravil. To ima lahko za posledico bodisi večjo absorpcijo (npr. triazolam, midazolam, glipizid) bodisi manjšo absorpcijo (npr. ketokonazol, atazanavir, delaviridin, gefitnib).

Ni dokazov o medsebojnem učinkovanju ranitidina in amoksicilina in metronidazola.

Če sočasno z ranitidinom dajemo visoke odmerke (2 g) sukralfata, se lahko zmanjša absorpcija ranitidina. Do tega učinka ne pride, če bolnik prejme sukralfat dve uri po prejemu ranitidina.

Interakcije med zdravilom in hrano

Hrana ne vpliva na hitrost in obseg absorpcije zdravila
Učinek alkohola je med jemanjem ranitidina lahko okrepljen.

Vpliv na vrednosti laboratorijskih testov

Med zdravljenjem z ranitidinom je lahko test za beljakovine v seču z Multistix®-om lažno pozitiven. Lažno negativen je lahko tudi test sečnine v izdihu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Podatkov o vplivu ranitidina na plodnost pri človeku ni na voljo. Pri študijah na živalih ni bilo vpliva na plodnost pri samcih in samicah (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Ranitidin prehaja skozi placento. Zdravilo se sme uporabljati pri nosečnicah le v nujnih primerih, kadar koristi za mater upravičujejo tveganje za otroka.

Dojenje

Ranitidin se izloča v materino mleko. Tako kot za druga zdravila tudi za ranitidin velja, naj ga matere med dojenjem jemljejo le, če je to nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni poročil o neželenem vplivu ranitidina na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

4.8 Neželeni učinki

Opis za pogostnost pojavljanja neželenih učinkov v tem poglavju je naslednji: zelo pogosti $\geq 1/10$, pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$, občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$, redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$, zelo redki $\geq 1/10.000$.

Pogostnost neželenih učinkov je bila ocenjena na podlagi spontanih poročil iz obdobja po trženju zdravila.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki: spremenjena krvna slika (levkocitopenija, trombocitopenija). Te spremembe so običajno reverzibilne. Agranulocitoza ali pancitopenija, občasno z mieloidno hipoplazijo ali aplazijo kostnega mozga.

Bolezni imunskega sistema

Redki: preobčutljivostne reakcije (npr. urtikarija, angionevrotski edem, zvišana telesna temperatura, bronhospazem, hipotenzija, bolečine v prsnem košu)

Zelo redki: anafilaktični šok

Neznana pogostnost: dispneja

Ti neželeni učinki so bili poročani po enkratnem odmerku zdravila.

Psihiatrične motnje

Zelo redki: reverzibilna stanja duševne zmedenosti, depresija, in halucinacije

O teh neželenih učinkih so poročali predvsem pri hudo bolnih osebah in starejših bolnikih ter bolnikih z nefropatijo.

Bolezni živčevja

Zelo redki: glavobol (včasih močan), omotičnost, reverzibilne motnje nehotnih gibov

Očesne bolezni

Zelo redki: reverzibilna zamegljenost vida

Poročali so o zamegljenem vidu, kar nakazuje spremembe akomodacije.

Srčne bolezni

Zelo redki: bradikardija, kot pri drugih zaviralcih receptorjev H_2 , AV blok in tahikardija

Žilne bolezni

Zelo redki: vaskulitis

Bolezni prebavil

Občasni: bolečine v trebuhu, zaprtje, navzea (ti simptomi se v nadaljevanju zdravljenja v večini primerov izboljšajo)

Zelo redki: akutni pankreatitis, driska

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: prehodne in reverzibilne spremembe vrednosti jetrnih testov

Zelo redki: hepatitis (hepatocelularni, hepatokanalikularni ali mešani) z zlatenico ali brez nje, ti učinki so navadno reverzibilni

Bolezni kože in podkožja

Redki: kožni izpuščaj

Zelo redki: multiformni eritem, alopecija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo redki: mišično-skeletni simptomi, kot sta artralgijska, mialgija

Bolezni sečil

Redki: povečanja vrednosti kreatinina v plazmi (običajno blago; med nadaljevanjem zdravljenja se normalizirajo)

Zelo redki: akutni intersticijski nefritis

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redki: reverzibilna impotenca, simptomi in stanja dojk (na primer ginekomastija in galaktoreja)

Pediatrična skupina bolnikov

Varnost ranitidina so ocenjevali pri otrocih s kislinsko-pogojeno boleznijo, starih 0 do 16 let. Bolniki so zdravilo na splošno dobro prenašali, neželeni učinki, ki so se pojavili, pa so imeli enak profil kot pri odraslih. Dolgoročni varnostni podatki, ki so na voljo, so omejeni, zlasti v povezavi z rastjo in razvojem.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0) 8 2000 500, Faks: +386 (0) 8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Delovanje ranitidina je zelo specifično in po prevelikem odmerjanju ranitidina ni pričakovati posebnih težav.

Po zaužitju do 18 g ranitidina naenkrat, o katerem so poročali, so se pojavili prehodni neželeni učinki, podobni tistim, ki se lahko pojavijo tudi pri običajni klinični uporabi.

Zdravljenje

Zdravljenje naj bo simptomatsko, s splošnimi podpornimi ukrepi, kot je primerno.

Po prevelikem odmerjanju lahko uporabimo običajne postopke za odstranitev še nevsrkanega zdravila iz prebavil in kliničen nadzor ter vzdrževanje delovanja življenjsko pomembnih organov.

Ranitidin se iz telesa odstrani s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealnega refluksa; antagonisti histaminskih receptorjev H₂

Oznaka ATC: A02BA02

Ranitidin je kompetitiven, reverzibilen zaviralec histamina na histaminskih receptorjih H₂ v želodčni sluznici.

Zmanjšuje dnevno in nočno bazalno izločanje želodčne kisline in izločanje, ki ga spodbudijo hrana, inzulin, aminokisline, histamin ali pentagastrin. Na molarni podlagi je ranitidin 3- do 13- krat učinkovitejši od cimetidina pri zaviranju spodbujanega izločanja želodčne kisline.

Ranitidin ne vpliva na izločanje pepsina. Celotna izločena količina pepsina se zmanjša sorazmerno z zmanjšanjem količine želodčnega soka.

Ranitidin ne zmanjšuje serumske vrednosti kalcija pri hiperkalcemiji. Ranitidin ni antiholinergično zdravilo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se absorbira 50 % ranitidina. Njegova biološki razpolovni čas je dve do tri ure.

Hrana ali antacidi ne vplivajo pomembneje na absorpcijo zdravila.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže povprečno 15 % ranitidina.

Serumske koncentracije, ki so potrebne za zaviranje 50 % spodbujanega izločanja želodčne kisline, so 36 do 94 ng/ml. Po zaužitju enkratnega peroralnega odmerka 150 mg se serumske koncentracije ranitidina ne spremenijo do 12 ur.

Presnova

Ranitidin se presnovi v jetrih v tri glavne farmakološko neaktivne presnovke: dušikov oksid, žveplov oksid in demetilranitidin.

Izločanje

Ranitidin se večinoma izloči v urin. Po 24 urah je v urinu v nespremenjeni obliki približno 30 % odmerka zdravila. Razporeditveni volumen je približno 1,4 l/kg.

Posebne populacije bolnikov

Otroci (stari 3 leta in starejši)

Omejeni farmakokinetični podatki kažejo, da ni bilo signifikantnih razlik v razpolovnih časih (območje za otroke stare 3 leta in starejše: 1,7 – 2,2 h) in plazemskem očistku (območje za otroke stare 3 leta in starejše: 9 - 22 ml/min/kg) med otroci in zdravimi odraslimi, ki so prejeli ranitidin intravensko ob upoštevanju korekcije v povezavi s telesno maso.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ranital 150 mg filmsko obložene tablete:

jedro:

- brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551),
- mikrokristalna celuloza (E460),
- koruzni škrob,
- laktoza monohidrat,
- magnezijev stearat (E572),
- povidon,
- smukec (E553b)

obloga:

- hipromeloza (E464),
- rumeni železov oksid (E172),
- makrogol 400,
- smukec (E553b),
- titanov dioksid (E171),
- karnauba vosek

Ranital 300 mg filmsko obložene tablete:

jedro:

- brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551),
- mikrokristalna celuloza (E460),
- koruzni škrob,
- laktoza monohidrat,
- magnezijev stearat (E572),
- povidon,
- smukec (E553b)

obloga:

- hipromeloza (E464),
- rjavi železov oksid (E172),
- makrogol 400,
- smukec (E553b),
- titanov dioksid (E171),
- karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

pretisni omot (Alu/Alu folija), škatla z 20 filmsko obloženimi tabletami po 150 mg ranitidina v obliki (167,40 mg) ranitidinijevega klorida

pretisni omot (Alu/Alu folija), škatla s 30 filmsko obloženimi tabletami po 300 mg ranitidina v obliki (334,80 mg) ranitidinijevega klorida

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje (in ravnanje z zdravilom)

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01319/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02.07.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 15.03.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.02.2018