

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RANISAN 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje ranitidini hydrochloridum 168 mg, což odpovídá ranitidinum 150 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Bílé až téměř bílé potahované tablety čočkovitého tvaru s půlicí rýhou.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, není určena k dělení dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

- Různé morfologické projevy peptické vředové choroby: vřed jícnu, žaludku, bulbu duodena, postbulbární vřed, vřed v anastomóze po operaci žaludku (floridní léze i prevence recidiv onemocnění).
- Prevence duodenálních vředů souvisejících s podáváním nesteroidních antiflogistik (včetně aspirinu), a to zvláště pacientům s peptickým vředem v anamnéze.
- Duodenální vřed spojený s infekcí *Helicobacter pylori*.
- Akutní stresový vřed po traumatech, chirurgických zákrocích (včetně transplantací orgánů).
- Profylaxe recidivujícího krvácení z peptického vředu.
- Zollingerův-Ellisonův syndrom.
- Chronické dyspeptické obtíže spojené s postprandiální bolestí (v epigastriu či retrosternálně) nevztahující se k výše uvedeným stavům.
- Hemorrhagická gastropatie.
- Refluxní ezofagitida.
- Příznaky gastroezofageální refluxní choroby.
- Před celkovou anestézií u nemocných ohrožených aspirací kyselého obsahu žaludku (Mendelsonův syndrom).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Léčba duodenálního a žaludečního vředu

Akutní: obvyklá dávka je 1 tableta 2krát denně (2krát 150 mg) ráno a večer, nebo 2 tablety (300 mg) večer před spaním. Přípravek je nutno podávat do zhojení peptické léze (ověřit endoskopickým vyšetřením). Délka léčby je zpravidla 4–8 týdnů.

Udržovací terapie: k prevenci recidiv se doporučuje podávat 1 tabletu (150 mg) večer před spaním po dobu až 12 měsíců.

Peptický vřed spojený s léčbou nesteroidními antiflogistiky

Akutní léčba: u vředů vzniklých po terapii nesteroidními antiflogistiky (NSA) nebo souvisejících s dalším podáváním NSA může léčba trvat 8 až 12 týdnů při podávání 150 mg 2krát denně nebo 300 mg na noc.

Profylaxe: lze podávat 150 mg ranitidinu 2krát denně současně s podáváním nesteroidních antiflogistik.

Duodenální vřed spojený s infekcí *Helicobacter pylori*

Podává se 300 mg večer nebo 150 mg 2krát denně spolu s amoxicilinem v dávce 750 mg 3krát denně a metronidazolem v dávce 500 mg podávané 3krát denně po 2 týdny. Léčba ranitidinem samotným pak pokračuje další 2 týdny. Tento režim významně snižuje frekvenci výskytu duodenálního vředu.

Pooperační vřed

Standardní dávkovací režim je 150 mg 2krát denně nejčastěji podávaný po dobu 4 týdnů. Nedojde-li ke zhojení, pokračujeme v léčbě další 4 týdny.

Gastroezofageální reflux. Akutní gastroezofagitida

Terapeutická dávka je 150 mg 2krát denně nebo 300 mg na noc po dobu delší než 8 měsíců, v případě potřeby až 12 měsíců. U pacientů s těžkou ezofagitidou může dávka ranitidinu být zvýšena na 150 mg 4krát denně po dobu 12 týdnů.

Chronická ezofagitida

Doporučená dávka dospělým je 150 mg 2krát denně.

Symptomatická gastroezofagitida

U pacientů se symptomatickým gastroezofageálním refluxem je doporučováno 150 mg 2krát denně po dobu 2 týdnů. V tomto podávání lze pokračovat další 2 týdny u pacientů, u nichž iniciální režim nebyl dostatečný.

Zollingerův-Ellisonův syndrom

Zpočátku se podává 150 mg 3krát denně, tuto dávku však lze zvýšit podle potřeby. Dávky až 6 g denně byly dobře tolerovány.

Chronické epizody dyspepsie

Doporučuje se podávat 150 mg 2krát denně po dobu 6 týdnů. Osoby, které na terapii neodpovídají nebo u nichž dojde krátce po ní k relapsu, je třeba vyšetřit.

Profylaxe Mendelsonova syndromu

Doporučená dávka je 150 mg 2 hodiny před anestézií a ideálně 150 mg večer před ní. U žen před porodem se používá 150 mg každých 6 hodin, avšak v případě, že je nutná celková anestézie, doporučuje se navíc podat rozpustné antacidum.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkým postižením funkce ledvin dochází ke kumulaci s následným zvýšením koncentrace ranitidinu v plazmě (clearance kreatininu nižší než 50 ml/min). U těchto pacientů se doporučuje denní dávka 150 mg ranitidinu. U pacientů podstupujících chronickou ambulantní peritoneální dialýzu nebo chronickou hemodialýzu je nutné podávat ranitidin 150 mg okamžitě po dialýze, neboť ranitidin je dialyzovatelný a hemodialýza snižuje jeho hladinu v krvi.

Pediatrická populace

Vzhledem k vysokému obsahu léčivé látky v jedné tabletě nedoporučujeme přípravek podávat dětem a dospívajícím do 18 let.

Starší pacienti

U starších pacientů s poruchou funkce jater a/nebo ledvin může být účinek běžné dávky pro dospělé zesílen.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu menší než 50 ml/min) je doporučena dávka 150 mg, podávaná každých 18 až 24 hodin. Tato dávka může být pacientům podávána i častěji, tj. každých 12 hodin nebo ještě častěji, vyžaduje-li to jejich stav. V tomto případě je nutná zvláštní opatrnost. Má-li pacient zároveň hepatální dysfunkci, může být nutná ještě větší redukce dávkování.

Pacienti na dialýze

Hemodialýza snižuje hladinu ranitidinu v krvi, u hemodialyzovaných pacientů se proto má dávkování upravit tak, aby pacient příští předepsanou dávku ranitidinu užil bezprostředně po dialýze.

Způsob podání

Potahované tablety se užívají nerozkousané s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenice vody) nezávisle na jídle.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby je třeba vhodnými vyšetřeními vyloučit možnost maligního onemocnění u pacientů s žaludečním vředem (dále by měli být takto vyšetřeni pacienti, jejichž symptomy zahrnují dyspepsii, pacienti středního věku a starší nemocní s novými nebo nedávno změněnými dyspeptickými symptomy), protože užívání ranitidinu může zakrýt příznaky karcinomu žaludku.

Ranitidin je vylučován ledvinami, u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin jsou tedy plazmatické koncentrace ranitidinu zvýšeny. Dávkování pro pacienty s poruchou funkce ledvin by mělo být upraveno v souladu s odstavcem v bodu 4.2.

Ojedinelé klinické zprávy naznačují, že ranitidin může vyvolat záchvat akutní porfyrie. Pacienti s anamnézou akutní porfyrie by proto neměli ranitidin užívat.

U starších pacientů, pacientů s chronickým plicním onemocněním, diabetem a u pacientů se sníženou imunitou existuje možnost zvýšeného rizika rozvoje komunitní pneumonie. Rozsáhlá epidemiologická studie prokázala zvýšené riziko rozvoje komunitní pneumonie u pacientů, kteří běžně užívají ranitidin samotný oproti pacientům, u kterých byla léčba ukončena. Pozorované zvýšení rizika je 1,82 (95% CI 1,26–2,64).

Doporučuje se pravidelně kontrolovat pacienty, kteří současně užívají nesteroidní antirevmatika (NSAID), a to zejména starší pacienty a pacienty, u kterých se v minulosti vyskytl peptický vřed.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ranitidin může ovlivňovat absorpci, metabolismus nebo renální vylučování některých léčivých přípravků. Změněná farmakokinetika může vyžadovat úpravu dávkování nebo ukončení léčby daným léčivým přípravkem.

K interakcím dochází následujícími mechanismy:

1) Inhibice funkce cytochromu P-450 v systému oxygenázy

Ranitidin v obvyklých terapeutických dávkách nepotencuje účinek léčivých látek, které jsou inaktivovány tímto enzymovým systémem (např. diazepam, lidokain, fenytoin, propranolol a theofylin).

Byly zaznamenány případy změněného protrombinového času v souvislosti s kumarinovými antikoagulanty (např. warfarin). Vzhledem k úzkému terapeutickému indexu se doporučuje pečlivě monitorovat zvýšený nebo snížený protrombinový čas během současné léčby ranitidinem.

2) Kompetice o renální tubulární sekreci

Jelikož je ranitidin částečně eliminován kationaktivním systémem, může ovlivnit clearance ostatních léčivých přípravků eliminovaných touto cestou. Vysoké dávky ranitidinu (např. u Zollingerova-Ellisonova syndromu) mohou způsobit snížení vylučování prokainamidu a N-acetylprokainamidu, což se projeví zvýšením hladiny těchto látek v plazmě.

3) Změna pH v žaludku

Může být ovlivněna dostupnost některých léčivých přípravků. To se může projevit buď zvýšenou absorpcí (např. triazolam, midazolam, glipizid) nebo sníženou absorpcí (např. ketokonazol, atazanavir, delaviridin, gefitinib).

Nebyly zaznamenány interakce ranitidinu s amoxicilinem a metronidazolem.

Pokud jsou současně s ranitidinem užívány vysoké dávky (2 g) sukralfátu, absorpce ranitidinu může být snížena. Tento účinek lze eliminovat, pokud je sukralfát užit 2 hodiny po užití ranitidinu.

Současné podávání ranitidinu 300 mg a erlotinibu snížilo expozici erlotinibu [AUC] o 33 % a maximální koncentrace [C_{max}] o 54 %. Pokud však byl erlotinib podáván 2 hodiny před nebo 10 hodin po podání ranitidinu 150 mg dvakrát denně, klesly expozice erlotinibu [AUC] jen o 15 % a maximální koncentrace [C_{max}] jen o 17 %.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ranitidin prostupuje placentou. Stejně jako ostatní léčivé přípravky i Ranisan 150 mg má být podáván těhotným ženám pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.

Kojení

Ranitidin je vylučován do lidského mateřského mléka. Stejně jako ostatní léčivé přípravky i Ranisan 150 mg má být podáván kojícím ženám pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Ke klasifikaci nežádoucích účinků byla použita následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Frekvence výskytu nežádoucích účinků byly stanoveny na základě spontánních hlášení nežádoucích účinků po uvedení na trh.

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: změny krevního obrazu (leukocytopenie, trombocytopenie). Tyto změny jsou obvykle reverzibilní. Agranulocytóza nebo pancytopenie, někdy s myeloidní hypoplazií nebo aplazií.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: hypersenzitivní reakce (kopřivka, angioedém, horečka, bronchospasmus, hypotenze a bolest na hrudi).

Velmi vzácné: anafylaktický šok.

Není známo: dyspnoe.

Tyto nežádoucí účinky byly zaznamenány po jediné dávce.

Psychiatrické poruchy

Velmi vzácné: reverzibilní stavy zmatenosti, deprese a halucinace. Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny převážně u těžce nemocných pacientů, starších osob a pacientů s nefropatií.

Poruchy nervového systému

Velmi vzácné: bolest hlavy (někdy silná), závrať, reverzibilní mimovolní pohyby.

Poruchy oka

Velmi vzácné: reverzibilní rozmazané vidění.

Byly zaznamenány případy rozmazaného vidění naznačující změnu akomodace.

Srdeční poruchy

Velmi vzácné: podobně jako u ostatních antagonistů H₂-receptorů: bradykardie, AV blok a tachykardie.

Cévní poruchy

Velmi vzácné: vaskulitida.

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: bolest břicha, zácpa, nauzea (tyto nežádoucí účinky obvykle ustoupí během pokračující léčby).

Velmi vzácné: akutní pankreatitida, průjem.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: přechodné a reverzibilní zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Velmi vzácné: hepatitida (hepatocelulární, hepatokanalikulární nebo smíšená) se žloutenkou nebo bez ní, obvykle reverzibilní.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Vzácné: kožní vyrážka.

Velmi vzácné: erythema multiforme, alopecie.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi vzácné: muskuloskeletální symptomy, jako jsou artralgie a myalgie.

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: zvýšení hladiny kreatininu v plazmě (obvykle mírné, během léčby se vrátí k normálním hodnotám).

Velmi vzácné: akutní intersticiální nefritida.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi vzácné: reverzibilní impotence, symptomy a stavy související s prsy (jako např. gynekomastie a galaktorea).

Pediatrická populace

Bezpečnost ranitidinu byla stanovena u dětí ve věku 0 až 16 let trpících onemocněním souvisejícím s kyselostí žaludeční šťávy. Ranitidin byl obvykle dobře snášen, profil nežádoucích účinků byl podobný jako u dospělých. K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se dlouhodobé bezpečnosti, zejména vzhledem k růstu a vývoji.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10;

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

Ranitidin je velmi specifický ve svých účincích, při předávkování se nepředpokládají žádné zvláštní problémy.

Terapie

Měla by být poskytnuta vhodná symptomatická a podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté H₂-receptorů, ATC kód: A02BA02.

Ranitidin reverzibilně blokuje H₂-receptory v parietálních buňkách žaludeční sliznice, čímž inhibuje bazální i stimulovanou sekreci žaludeční kyseliny.

Plazmatické koncentrace nutné k 50% inhibici histaminem stimulované sekrece kyseliny chlorovodíkové jsou u ranitidinu udávány kolem 165 ng/ml (po jednorázové dávce 150 mg ranitidinu jsou dosahovány plazmatické koncentrace 403 až 411 ng/ml, v ustáleném stavu při dávkovém režimu 150 mg každých 12 hodin je to pak 653 ng/ml), tyto koncentrace přetrvávají po dobu nejméně 8 hodin. Ranitidin snižuje nejen koncentraci vodíkových iontů, ale i celkový objem tekutiny secernované v žaludku. Snižování acidity žaludečního obsahu koresponduje lineárně s dávkou podanou perorálně i parenterálně.

Ranitidin snižuje sekreci pepsinu v závislosti na podané dávce. Svým efektem na aciditu žaludečního obsahu pak brání vzniku aktivního pepsinu z pepsinogenu vzhledem k tomu, že při pH vyšším než 4 se pepsin z pepsinogenu již netvoří a při pH vyšším se dokonce již denaturuje.

Ranitidin v závislosti na podané dávce zvyšuje tonus dolního ezofageálního sfinkteru.

Na rozdíl od cimetidinu nemá ranitidin antiandrogenní účinky a neovlivňuje plazmatické hladiny testosteronu a dihydrotestosteronu. Ranitidin jen minimálně ovlivňuje jaterní mikrosomální monooxygenázový systém. Je prakticky bez vlivu na cytochrom P-450. Lékové interakce, které vyvolává cimetidin svým inhibičním účinkem právě na cytochrom P-450, nevyvolává ranitidin buď vůbec, nebo jsou z klinického hlediska bezvýznamné.

Ranitidin neovlivňuje ani při dlouhodobé terapii negativně plazmatické lipoproteiny, hladinu cholesterolu a triacylglycerolu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se ranitidin poměrně rychle vstřebává a maximálních plazmatických hladin dosahuje během 1–3 hodin. Po absorpci dochází při prvním průchodu játry k relativně vysoké hepatální extrakci (first pass effect). Absolutní biologická dostupnost ranitidinu po perorálním podání je udávána mezi 39–87,8 %, obvykle však kolem 50 %. Podání po jídle nemá prakticky žádný vliv na plazmatické koncentrace ranitidinu a jeho farmakokinetické vlastnosti. Po jednorázovém podání perorální dávky 150 mg ranitidinu jsou maximální plazmatické koncentrace 403–411 ng/ml, při opakovaném podávání téže dávky ve 12hodinových intervalech jsou v ustáleném stavu dosahovány koncentrace 653 ng/ml.

Distribuce

Distribuční objem ranitidinu po perorálním i parenterálním podání v ustáleném stavu je 1,16–1,87 l/kg.

Biotransformace

Vazba ranitidinu na plazmatické bílkoviny je kolem 15 %. Celková clearance je 568–709 ml/min. Hepatální clearance ranitidinu činí přibližně 30 % celkové clearance po parenterálním podání a až 70 % po podání perorálním. Ranitidin se v organismu biotransformuje za vzniku tří hlavních metabolitů. Všechny tyto metabolity jsou farmakologicky neaktivní.

Eliminace

Kolem jedné čtvrtiny až třetiny dávky podané perorálně se vylučuje močí v nezměněné formě. Ranitidin se eliminuje ledvinami glomerulární filtrací a tubulární sekrecí.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Biologický poločas se prodlužuje při renální insuficienci úměrně stavu ledvinných funkcí až na 9,6–18,3 hodiny při anurii.

Pacienti s poruchou funkce jater

Hepatální insuficience vede ke zvýšení biologické dostupnosti ranitidinu o přibližně 20 %.

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let dochází k mírnému prodloužení biologického poločasu na 2,4–4,0 hodiny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Hodnocení akutní toxicity bylo provedeno na myších a potkanech po p.o. podání (žaludeční sondou) a po i.m. podání. Z výsledků vyplývá, že po p.o. podání je LD₅₀ u myších samců 1058,6 mg/kg (903,5 až 1289,1), u samic 839,9 mg/kg (778,3 až 963,1), u potkanů samců 2703,0 mg/kg (2115,6 až 3114,4), u samic 1567,4 mg/kg (1413,2 až 1840,7). Po i.m. podání je LD₅₀ u myších samců 596,1 mg/kg (503,0 až 1139,1), u samic 520,9 mg/kg (476,5 až 563,8), u potkaních samců 2523,8 mg/kg (2353,8 až 2719,4), u samic 2236,8 mg/kg (2157,3 až 2317,3).

Tato LD₅₀ byla stanovena včetně histologické kontroly (negativní nálezy) po exitu zvířat či po usmrcení přežívajících jedinců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro

Kukuřičný škrob

Mikrokrystalická celulóza

Kopovidon

Povidon

Magnesium-stearát

Obal

Hypromelosa 2506/5

Hypromelosa 2506/15

Oxid titaničitý

Makrogol 6000

Magnesium-stearát

Simetikonová emulze

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30, 60 nebo 500 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

09/287/90-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 3. 1990

Datum posledního prodloužení registrace: 27.1.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 3. 2019