

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RANISAN 75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje ranitidini hydrochloridum 84 mg, což odpovídá ranitidinum 75,26 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Kulaté, bikonvexní, světle růžové potahované tablety (čočkovitý tvar) o průměru 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek lze užívat ke krátkodobé symptomatické léčbě příznaků typu pálení žáhy, žaludečního překyselení a nevolnosti.

Přípravek mohou bez porady s lékařem užívat dospělí starší 18 let, dospívající od 16 let mohou užívat přípravek pouze na doporučení lékaře.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Užívá se 1 tableta při obtížích, v průběhu 24 hodin lze užít 2 tablety. Celková doba léčby bez porady s lékařem by neměla přesáhnout 5 dní.

Způsob podání

Potahované tablety se užívají nerozkousané s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí 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.

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 antikoagulancii (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 75 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 75 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 tkáň

Vzácné: kožní vyrážka.

Velmi vzácné: erythema multiforme, alopecie.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

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).

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 (dosahované plazmatické koncentrace jsou po jednorázové dávce 150 mg ranitidinu 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 koncentraci vodíkových iontů 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. Ovlivněním acidity žaludečního obsahu zabraňuje přeměně pepsinogenu na aktivní pepsin (při pH vyšším než 4 k přeměně pepsinogenu na pepsin nedochází).

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

Na rozdíl od cimetidinu nemá ranitidin antiandrogenní účinky a je bez vlivu na plazmatické hladiny testosteronu a dihydrotestosteronu. U pacientů a zdravých dobrovolníků neovlivňuje ranitidin plazmatické koncentrace luteinizačního a folikuly stimulujícího hormonu, a to jak při jednorázové aplikaci, tak i při chronickém podávání. V terapeutických dávkách je ranitidin bez vlivu na plazmatické hladiny a vylučování prolaktinu. Chronické podávání nemělo vliv na hladinu TSH, mírně, ale statisticky významně, snižovalo sekreci tyreotropin uvolňujícího hormonu (TRH). Ranitidin neovlivňuje glykémii a plazmatickou hladinu inzulínu ani kortizolu. Ranitidin jen minimálně ovlivňuje jaterní mikrosomální monooxygenázový systém. Je prakticky bez vlivu na cytochrom P450.

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

V terapeutických dávkách podaných perorálně nebo parenterálně je ranitidin bez hemodynamických efektů.

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 %. V rozmezí dávek 20–300 mg je závislost mezi podanou dávkou a plazmatickou koncentrací lineární. Podání po jídle nemá ve srovnání s podáním nalačno 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. Ranitidin velmi dobře proniká do tkání a sekretů. Dosahuje vysokých koncentrací v mateřském mléce, proniká též do CNS, kde dosahuje 15–20% plazmatické koncentrace.

Biotransformace

Vazba ranitidinu na plazmatické bílkoviny je kolem 15 %. Celková clearance je 568–709 ml/min. Hepatální clearance ranitidinu činí přibližně 30 % clearance celkové po parenterálním podání a až 70 % po podání perorálním.

Biotransformací ranitidinu vznikají v organismu tři hlavní metabolity. Všechny tyto metabolity jsou farmakologicky neaktivní, mají však vyšší hydrofilii než ranitidin, a proto se vylučují močí. Nebyly zjištěny významnější rozdíly v množství a vzájemném poměru jednotlivých metabolitů při perorálním nebo parenterálním podání. Ranitidin se převážně metabolizuje na ranitidin-N-oxid (3–5 %), ranitidin-S-oxid (1,1–1,7 %) a demethylranitidin (1,7–2,4 %). Biologický poločas ranitidinu u zdravých dobrovolníků je 1,6–2,1 hodiny po parenterálním podání a 2,1–3,1 hodiny po perorálním podání.

Eliminace

Močí se vylučuje v nezměněné formě za 24 hodin přibližně 25–30 % perorálně podané dávky a téměř 70 % dávky podané formou pomalé intravenózní injekce. 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 % ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Pacienti s hepatální insuficiencí mají tedy vyšší plazmatické hladiny. Ranitidin se dobře eliminuje hemodialýzou (přibližně 56 % při jedné proceduře).

Starší pacienti

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

Základní farmakokinetické parametry ranitidinu uvádí tabulka:

FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY RANITIDINU

maximální koncentrace v krvi

podané množství	C _{max} (ng/ml)
40 mg p.o.	140–176
80 mg p.o.	186–274
100 mg p.o.	210–436
150 mg p.o.	403–411
50 mg i.v.	390 – 608

čas dosažení C_{max} : $t_{max} = 1-3$ h

biologická dostupnost (p.o.): $F = 39-87,8$ (%)

distribuční objem: $V_{d_{SS}} = 1,16-1,87$ l/kg

vazba na plazmatické bílkoviny: 15 %

celková clearance: $Cl = 568-709$ ml/min

renální clearance: Cl_R
po i.v. podání 390–495 ml/min
po p.o. podání 170–215 ml/min

biologický poločas: $t_{1/2}$ (hodin)
zdraví dobrovolníci: p.o. 2,1–3,1
i.v. 1,6–2,1
staří pacienti 2,4–4,0
renální insuficience 3,6–5,9
anurie 9,6–18,3

množství vyloučené močí v nezměněném stavu za 24 hodiny: f_u (%)

p.o.: 25–30 %
i.v.: 70 %

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 LD_{50} u myších samců 1 058,6 mg/kg (903,5 až 1 289,1 mg/kg), u samic 839,9 mg/kg (778,3 až 963,1 mg/kg), u potkaních samců 2 703,0 mg/kg (2 115,6 až 3 114,4 mg/kg), u samic 1 567,4 mg/kg (1 413,2 až 1 840,7 mg/kg). Po i.m. podání je LD_{50} u myších samců 596,1 mg/kg (503,0 až 1 139,1 mg/kg), u samic 520,9 mg/kg (476,5 až 563,8 mg/kg), u potkaních samců 2 523,8 mg/kg (2 353,8 až 2 719,4 mg/kg), u samic 2 236,8 mg/kg (2 157,3 až 2 317,3 mg/kg).

Tato LD_{50} byla stanovena včetně histologické kontroly (negativní nálezy) po exitu zvířat či po usmrcení přežívajících jedinců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro

Mikrokrytalická celulosa
Kukuřičný škrob
Kopovidon
Povidon 25
Magnesium-stearát

Obal

Hypromelosa 2506/15
Hypromelosa 2506/5
Makrogol 6000
Oxid titaničitý
Žlutý oxid železitý
Červený oxid železitý
Simetikonová emulze

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě 15–25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PA-Al-PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10 nebo 20 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)

09/132/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 4. 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 27.1.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 5. 2019