

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RANITIDINA ANGELINI 50 mg/5ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ranitidina ANGELINI 50 mg/ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso

Ogni fiala contiene:

Principio attivo: ranitidina cloridrato 56 mg, pari a ranitidina 50 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti (di età superiore ai 18 anni)

Attacchi acuti e riacutizzazioni di:

- ulcera duodenale;
- ulcera gastrica benigna;
- ulcera recidivante;
- ulcera post-operatoria;
- esofagite da reflusso;

Sindrome di Zollinger-Ellison.

Bambini (da 6 mesi a 18 anni)

Trattamento a breve termine dell'ulcera peptica

Trattamento del reflusso gastro-esofageo, inclusi l'esofagite da reflusso e il sollievo dei sintomi della malattia da reflusso gastro-esofageo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti (inclusi gli anziani)/Adolescenti (di età pari o superiore ai 12 anni)

La ranitidina iniettabile va somministrata, sotto stretta sorveglianza medica, esclusivamente a pazienti in preda ad attacchi acuti di ulcere particolarmente severe o nei casi in cui non sia praticabile la terapia orale. Il trattamento è limitato a brevi periodi e può essere proseguito con preparazioni di RANITIDINA ANGELINI per uso orale (vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).

La ranitidina può essere somministrata per via parenterale sia sotto forma di iniezione endovenosa di 50 mg ripetibile ogni 6-8 ore, sia mediante infusione endovenosa intermittente. In tal caso la dose normale è di 25 mg/ora per 2 ore e può essere ripetuta ad intervalli di 6-8 ore.

Per la somministrazione mediante iniezione endovenosa diluire una fiala da 50 mg in soluzione fisiologica od altra soluzione endovenosa compatibile (vedere sezione 6.6.), ad un volume di 20 ml ed iniettare in un periodo di tempo non inferiore ai 5 minuti.

Nella profilassi dell'emorragia da ulcera da stress in pazienti gravi o della emorragia ricorrente in pazienti affetti da ulcera peptica sanguinante può essere somministrata una dose iniziale di 50 mg per via endovenosa lenta seguita da infusione endovenosa continua di 0,125-0,250 mg/Kg/ora; i pazienti in corso di terapia con RANITIDINA ANGELINI per via parenterale considerati ancora a rischio, non appena riprende l'alimentazione per bocca, possono essere trattati con preparazioni di RANITIDINA ANGELINI per uso orale, 150 mg due volte al giorno. Emorragie del tratto gastro-intestinale superiore

Il trattamento può essere iniziato con una fiala di ranitidina da 50 mg per via endovenosa per 3 o 4 volte al giorno seguito da terapia orale con 300 mg al giorno per il tempo necessario (vedere Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle preparazioni di RANITIDINA ANGELINI per uso orale).

Premedicazione in anestesia

A quei pazienti che rischiano di sviluppare una sindrome da aspirazione acida (sindrome di Mendelson) può essere somministrata una fiala di RANITIDINA ANGELINI da 50 mg per iniezione e.v. lenta, da 45 a 60 minuti prima dell'induzione dell'anestesia generale.

Può essere adottata anche la via di somministrazione orale (vedere Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle preparazioni di RANITIDINA ANGELINI per uso orale).

Ulcera da stress

Nella prevenzione e trattamento delle ulcere da stress in pazienti gravi il trattamento iniziale è di 50 mg per 3-4 volte al giorno per via endovenosa seguito dalla terapia orale (vedere Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle preparazioni di RANITIDINA ANGELINI per uso orale).

Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min), si verifica un accumulo di ranitidina con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche. Si raccomanda che la dose giornaliera in tali pazienti sia di 25 mg.

Bambini (da 6 mesi a 11 anni)

Vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche – Popolazioni speciali di pazienti.

RANITIDINA ANGELINI Iniettivo può essere somministrato con una iniezione endovenosa lenta (oltre i 2 minuti) fino ad un massimo di 50 mg ogni 6-8 ore.

Trattamento in acuto dell'ulcera peptica e del reflusso gastro-esofageo

La terapia endovenosa nei bambini con ulcera peptica è indicata solo quando la terapia orale non è possibile.

Per il trattamento acuto dell'ulcera peptica e del reflusso gastro-esofageo nei pazienti pediatrici, RANITIDINA ANGELINI Iniettivo può essere somministrato a dosi che si siano dimostrate efficaci in queste patologie negli adulti ed efficaci nella soppressione acida nei bambini malati gravemente. La dose iniziale (2,0 mg/kg o 2,5 mg/kg, massimo 50 mg) può essere somministrata in infusione endovenosa lenta per oltre 10 minuti, o con una siringa seguita da 3 ml di soluzione salina normale per oltre 5 minuti, oppure a seguito di diluizione con soluzione salina normale a 20 ml. Il mantenimento del pH >4,0 può essere raggiunto tramite infusione intermittente di 1,5 mg/kg ogni 6-8 ore. In alternativa il trattamento può essere continuativo, somministrando una dose da carico di 0,45 mg/kg seguita da una infusione continua di 0,15 mg/kg/ora.

Profilassi dell'ulcera da stress nei pazienti gravemente malati

La dose raccomandata per la profilassi dell'ulcera da stress è di 1 mg/kg (massimo 50 mg) ogni 6-8 ore.

In alternativa il trattamento può essere continuo, somministrando 125-250 microgrammi/kg/ora come infusione continua.

Neonati (al di sotto di 1 mese di età)

Vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche – Popolazioni speciali di pazienti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Raramente sono state riportate segnalazioni di bradicardia in concomitanza con la somministrazione rapida di RANITIDINA ANGELINI Soluzione Iniettabile, per lo più in pazienti portatori di fattori predisponenti a disturbi del ritmo cardiaco. I tempi di somministrazione raccomandati non devono essere superati.

L'uso di dosi di H₂-antagonisti per via endovenosa, maggiori di quelle raccomandate, è stato associato con aumenti degli enzimi epatici quando il trattamento è stato protratto oltre i cinque giorni.

In pazienti quali anziani, soggetti con patologie polmonari croniche, diabetici, o immunocompromessi, può esserci un aumento del rischio di sviluppare polmonite acquisita in comunità. Un ampio studio epidemiologico ha mostrato un incremento del rischio di sviluppare polmonite acquisita in comunità nei pazienti ancora in corso di trattamento con antagonisti dei recettori H₂ rispetto a quelli che avevano interrotto il trattamento, con un aumento del rischio relativo aggiustato osservato pari a 1,82% (95% IC, 1,26 – 2,64).

Carcinoma gastrico

Prima di iniziare la terapia con ranitidina in pazienti con ulcera gastrica, deve essere esclusa la sua possibile natura maligna poiché il trattamento con ranitidina può mascherare i sintomi del carcinoma gastrico.

Malattie renali

La ranitidina viene eliminata per via renale e pertanto i livelli plasmatici del farmaco risultano aumentati nei pazienti con insufficienza renale grave.

Il dosaggio deve essere modificato come riportato sopra (vedere sezione 4.2).

Cautela deve essere usata nei pazienti con disturbi della funzionalità epatica.

La somministrazione di ranitidina, come tutti gli inibitori degli H₂ recettori, favorisce lo sviluppo batterico intragastrico per diminuzione dell'acidità gastrica.

Secondo rare segnalazioni la ranitidina potrebbe favorire il verificarsi di attacchi acuti di porfiria.

Pertanto dovrebbe essere evitata la somministrazione in pazienti con anamnesi di attacchi acuti di porfiria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La ranitidina ha la capacità di influenzare l'assorbimento, il metabolismo o l'escrezione renale di altri farmaci. Le modifiche dei parametri farmacocinetici possono rendere necessario un aggiustamento del dosaggio del farmaco interessato o l'interruzione del trattamento.

Le interazioni si verificano attraverso vari meccanismi, che includono:

- 1) Inibizione del sistema di ossigenasi a funzione mista legato al citocromo epatico P450: la ranitidina alle dosi terapeutiche usuali non potenzia l'azione dei farmaci che vengono inattivati da tale sistema enzimatico, quali diazepam, lidocaina, fenitoina, propranololo e teofillina.

Sono stati riferiti casi di alterazione del tempo di protrombina con anticoagulanti cumarinici (ad esempio warfarin). A causa del ristretto indice terapeutico, si raccomanda un attento monitoraggio degli aumenti e delle riduzioni del tempo di protrombina durante il trattamento concomitante con ranitidina.

2) Competizione per la secrezione tubulare renale:

la ranitidina, essendo parzialmente eliminata tramite il sistema cationico, può influenzare la *clearance* di altri farmaci eliminati per questa via. Alte dosi di ranitidina (ad esempio quelle usate nel trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison) possono ridurre l'escrezione di procainamide e N-acetilprocainamide; ciò comporta un aumento dei livelli plasmatici di questi farmaci.

3) Alterazione del pH gastrico:

la biodisponibilità di alcuni farmaci può essere influenzata. Ciò può dar luogo sia ad un aumento dell'assorbimento (ad esempio triazolam, midazolam, glipizide), che ad una riduzione dell'assorbimento (ad esempio ketoconazolo, atazanavir, delaviridina, gefitinib).

La ranitidina è compatibile con le soluzioni più comunemente usate per infusione endovenosa.

4.6 Gravidanza e allattamento

La ranitidina attraversa la barriera placentare ed è escreta nel latte materno. Come altri farmaci deve essere somministrata durante la gravidanza e l'allattamento solo se considerata di assoluta necessità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Qualora, durante la terapia, si notassero stordimento, sonnolenza o vertigini, evitare di guidare o di operare sui macchinari o comunque svolgere attività che richiedano pronta vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Per la classificazione della frequenza degli effetti indesiderati è stata adottata la seguente convenzione: molto comune ($>1/10$), comune ($>1/100$, $<1/10$), non comune ($>1/1000$, $<1/100$), raro ($>1/10000$, $<1/1000$), molto raro ($<1/10000$).

Le frequenze degli eventi avversi sono state stimate in base ai dati di segnalazione spontanea successivamente all'immissione in commercio.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Molto raro: modifiche, in genere reversibili, nella conta delle cellule ematiche (leucopenia, trombocitopenia). Agranulocitosi o pancitopenia talvolta accompagnata da ipoplasia o aplasia midollare.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazioni di ipersensibilità (orticaria, dermatite bollosa, eczemi, edema angioneurotico, febbre, broncospasmo, ipotensione, dolore toracico e eosinofilia).

Molto raro: shock anafilattico.

I suddetti eventi sono stati riportati successivamente alla somministrazione di una singola dose.

Disturbi psichiatrici:

Molto raro: confusione mentale reversibile, depressione, allucinazioni ed agitazione.

I suddetti eventi sono stati riportati soprattutto in pazienti con affezioni gravi, in pazienti anziani e nei nefropatici. In tali evenienze occorre sospendere la somministrazione.

Patologie del sistema nervoso:

Molto raro: cefalea (a volte grave), vertigini, sonnolenza, insonnia e movimenti involontari reversibili.

Patologie dell'occhio:

Molto raro: offuscamento reversibile della vista.

Sono stati riportati alcuni casi di offuscamento della vista attribuibile ad alterazione dell'accomodazione.

Patologie cardiache:

Molto raro: come con gli altri H₂-antagonisti vi sono stati rari casi di bradicardia, tachicardia, palpitazioni, extrasistoli, asistolia, blocco atrio-ventricolare e stato di shock.

Patologie vascolari:

Molto raro: vasculite.

Patologie gastrointestinali:

Molto raro: pancreatite acuta, diarrea, vomito

Non comuni: dolori addominali, costipazione, nausea, (questi sintomi aumentano maggiormente nel trattamento continuato)

Patologie epato-biliari:

Raro: modifiche transitorie e reversibili dei test di funzionalità epatica.

Molto raro: epatite in genere reversibile (epatocellulare, colestatica o mista) con o senza ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: rash cutaneo.

Molto raro: eritema multiforme, alopecia.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo:

Molto raro: sintomatologie a carico dell'apparato muscolo-scheletrico quali artralgia e mialgia.

Patologie renali e urinarie:

Molto raro: nefrite interstiziale acuta.

Raro: aumento della creatinina plasmatica (che si normalizza nel trattamento continuato).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Molto raro: impotenza reversibile ed alterazione della libido. Alterazioni a carico della mammella (come ginecomastia e galattorrea).

Popolazione pediatrica

La sicurezza di ranitidina è stata valutata in bambini di età compresa tra 0 e 16 anni con patologie acido-correlate ed è stata generalmente ben tollerata, con un profilo di eventi avversi simile a quello degli adulti. Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza a lungo termine, in particolare relativamente alla crescita ed allo sviluppo.

4.9 Sovradosaggio

La ranitidina possiede un'attività farmacologica molto specifica per cui non sono attesi problemi particolari a seguito di sovradosaggio del farmaco.

Come appropriato, deve essere praticata una terapia sintomatica e di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: farmaco per il trattamento dell'ulcera peptica e della malattia da reflusso gastro-esofageo; antagonisti dei recettori H2

Codice ATC: A02BA02

RANITIDINA ANGELINI è un antagonista specifico e rapido dei recettori H2 dell'istamina. Inibisce la secrezione acida gastrica basale e stimolata con riduzione sia del volume che del contenuto di acido e di pepsina della secrezione.

I dati clinici disponibili si riferiscono all'uso di ranitidina nei bambini per prevenire le ulcere da stress. Non sono disponibili evidenze dirette per la prevenzione delle ulcere da stress. Il trattamento per questi pazienti si basa sull'osservazione che il pH sia superiore a 4 dopo somministrazione di ranitidina. Resta da stabilire il valore di questo parametro surrogato nei bambini con ulcera da stress.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento di ranitidina dopo iniezione intramuscolare è rapido e il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto di solito entro 15 minuti dalla somministrazione.

La ranitidina non è estensivamente metabolizzata. L'eliminazione del farmaco avviene principalmente mediante secrezione tubulare. L'emivita di eliminazione è di 2-3 ore.

In studi di eliminazione con bilanci di massa condotti con ³H-ranitidina (150 mg) il 93% di una dose endovenosa è stata escreta nelle urine ed il 5% nelle feci; il 60-70% di una dose orale è stata escreta nelle urine ed il 26% nelle feci. L'analisi delle urine escrete nelle prime 24 ore successive alla somministrazione ha mostrato che il 70% della dose endovenosa ed il 35% di quella orale erano eliminati come composto immodificato. Il metabolismo della ranitidina è simile sia dopo somministrazione orale che endovenosa; circa il 6% della dose viene escreta nelle urine come N-ossido, il 2% come S-ossido, il 2% come demetilderivato e l'1-2% come analogo dell'acido furoico.

Popolazioni speciali di pazienti

Bambini (di età pari o superiore a 6 mesi)

Dati limitati di farmacocinetica mostrano che non vi sono differenze significative nell'emivita (*range* nei bambini da 3 anni in su: 1,7 – 2,2 ore) e nella *clearance* plasmatica (*range* nei bambini da 3 anni in su: 9-22 ml/min/kg) tra bambini e adulti sani che ricevevano ranitidina per via endovenosa, quando viene effettuata la correzione per il peso corporeo. I dati di farmacocinetica nei bambini più piccoli sono estremamente limitati ma appaiono essere in linea con quelli dei bambini più grandi.

Neonati (al di sotto di 1 mese di età)

Dati limitati di farmacocinetica relativi ai bambini a termine in trattamento con Ossigenatore Extracorporeo a Membrana (EMCO), suggeriscono che la *clearance* plasmatica a seguito di somministrazione endovenosa, può essere ridotta (1,5-8,2 ml/min/kg) e l'emivita aumentata nei neonati. La *clearance* della ranitidina sembra essere correlata al tasso stimato di filtrazione glomerulare nei neonati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non si segnalano dati aggiuntivi di rilievo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

vedere sezione 6.6.

6.3 Periodo di Validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C nel contenitore originale.

Conservare al riparo dalla luce. Le soluzioni per infusione endovenosa di comune impiego vanno utilizzate entro 24 ore dalla preparazione.

Non sterilizzare in autoclave.

La soluzione di ranitidina si presenta come soluzione limpida con una colorazione che può variare da incolore a gialla. Questa eventuale variazione di colore non influisce sull'attività terapeutica del prodotto che rimane valida per tutto il periodo indicato sulla confezione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala OPC in vetro contenente 5 ml di soluzione iniettabile.

Astuccio contenente 10 fiale e.v. da 50 mg/5 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le fiale sono dotate di prerottura di sicurezza e devono essere aperte nel modo seguente:

-tenere con una mano la parte inferiore della fiala;

-porre l'altra mano sulla parte superiore posizionando il pollice al di sopra del PUNTO COLORATO ed esercitare una pressione.

RANITIDINA ANGELINI Soluzione Iniettabile è compatibile con i seguenti liquidi infusionali per iniezione endovenosa:

sodio cloruro 0,9%

destrosio 5%

sodio cloruro 0,18% e destrosio 4%

sodio bicarbonato 4,2%

soluzione di Hartmann

Le soluzioni non usate devono essere gettate dopo 24 ore.

Sebbene gli studi di compatibilità siano stati effettuati solo utilizzando sacche infusionali di polivinilcloruro (in vetro per il bicarbonato di sodio) e set di somministrazione in polivinilcloruro, si ritiene che l'impiego di sacche infusionali in polietilene garantisca una adeguata stabilità.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ANGELINI S.p.A.

Via Nocera Umbra, 75

00181 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RANITIDINA ANGELINI 50 mg/5ml soluzione iniettabile: 035752082

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16/01/2004-29/03/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del 07/10/2010

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RANITIDINA ANGELINI, 150 mg Compresse rivestite con film

RANITIDINA ANGELINI, 300 mg Compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ranitidina ANGELINI 150 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene:

principio attivo:

ranitidina cloridrato 167,5 mg pari a ranitidina 150 mg

Eccipienti: lattosio

Ranitidina ANGELINI 300 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene:

principio attivo:

ranitidina cloridrato 335,0 mg pari a ranitidina 300 mg

Eccipienti: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti (di età superiore ai 18 anni)

Ulcera duodenale, ulcera gastrica benigna, incluse quelle associate al trattamento con farmaci antiinfiammatori non steroidei, ulcera recidivante, ulcera post-operatoria, esofagite da reflusso, sindrome di Zollinger-Ellison.

La ranitidina è anche indicata in quelle condizioni come la gastrite o la duodenite quando associate a ipersecrezione acida.

Bambini (da 3 a 18 anni)

Trattamento a breve termine dell'ulcera peptica

Trattamento del reflusso gastro-esofageo, inclusi l'esofagite da reflusso e il sollievo dei sintomi della malattia da reflusso gastro-esofageo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti (inclusi gli anziani)/Adolescenti (di età pari o superiore ai 12 anni)

La dose abituale è di 300 mg al giorno:

150 mg alla mattina e 150 mg alla sera.

Nei pazienti con ulcera gastrica o duodenale possono essere somministrati, in alternativa, 300 mg, in un'unica somministrazione, alla sera prima di coricarsi (RANITIDINA ANGELINI 300 mg, 1 compressa alla sera prima di coricarsi).

Inoltre, nelle seguenti situazioni: pazienti portatori di ulcere di grandi dimensioni e/o forti fumatori e nell'esofagite peptica severa, può essere utile aumentare la posologia fino a 600 mg al giorno, ritornando, appena possibile, allo schema posologico standard e sotto diretto controllo del medico.

Nella profilassi dell'emorragia da ulcera da stress in pazienti gravi o dell'emorragia ricorrente in pazienti affetti da ulcera peptica sanguinante, i pazienti in corso di terapia con RANITIDINA ANGELINI per via parenterale considerati ancora a rischio, non appena riprende l'alimentazione per bocca, possono essere trattati con RANITIDINA ANGELINI compresse 150 mg, due volte al giorno.

Ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcera recidivante, ulcera post-operatoria

La dose giornaliera raccomandata di 300 mg, per un periodo di 4 settimane, è in grado di guarire la maggior parte delle ulcere. Se necessario, il trattamento può essere prolungato fino a 6-8 settimane.

In caso di ulcere conseguenti a trattamento con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e/o nel caso fosse necessaria la prosecuzione della terapia con tali farmaci, il dosaggio raccomandato è di 300 mg per 8 settimane. Può essere necessario protrarre il trattamento fino a 12 settimane.

In caso di pazienti portatori di ulcere di grandi dimensioni e/o forti fumatori, può essere maggiormente utile la somministrazione di 300 mg, due volte al giorno.

Nei pazienti in cui, dopo la risposta positiva della terapia a breve termine, è desiderabile mantenere l'effetto sulla secrezione gastrica, particolarmente in quelli con tendenza a recidive degli episodi ulcerosi, può essere adottata una terapia di mantenimento di 150 mg alla sera.

Nei pazienti già in trattamento con 600 mg al giorno, può essere utile iniziare la terapia di mantenimento con una posologia di 300 mg alla sera per un periodo di 8-12 settimane, proseguendo successivamente con la dose standard.

Il fumo è associato ad una più elevata incidenza della recidiva dell'ulcera. Pertanto, si deve consigliare ai pazienti fumatori di abbandonare tale abitudine; qualora ciò non avvenga, la dose di mantenimento di 300 mg alla sera offre una protezione addizionale rispetto alla dose standard di 150 mg.

La terapia di mantenimento (150 mg e 300 mg per via orale alla sera) deve essere prescritta dal medico ed eseguita sotto il suo controllo.

Esofagite da reflusso

La dose giornaliera raccomandata nella malattia da reflusso esofageo è di 300 mg/die, suddivisa in due somministrazioni da 150 mg, per un periodo di 8 settimane.

Nell'esofagite peptica moderata-severa, la posologia può essere aumentata a 600 mg/die, suddivisa in due-quattro somministrazioni, fino a 12 settimane, sotto il diretto controllo del medico, ritornando, appena possibile, alla posologia standard.

Nel trattamento a lungo termine, per la prevenzione della recidiva, la dose raccomandata è di 150 mg due volte al giorno.

Sindrome di Zollinger-Ellison

La dose giornaliera iniziale è di 450 mg (cioè 150 mg 3 volte al giorno) aumentabile, se necessario, a 600-900 mg (RANITIDINA ANGELINI 300 mg, 2-3 compresse al giorno).

Emorragie del tratto gastro-intestinale superiore

Il trattamento orale è di 300 mg al giorno.

Qualora la terapia orale non fosse immediatamente possibile, il trattamento può essere iniziato con RANITIDINA ANGELINI soluzione iniettabile (vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) e proseguito con terapia orale (300 mg al giorno per il tempo necessario).

Premedicazione in anestesia

A quei pazienti che rischiano di sviluppare una sindrome da aspirazione acida (sindrome di Mendelson) può essere somministrata una dose orale di 150 mg 2 ore prima dell'induzione dell'anestesia generale e, preferibilmente, anche una dose da 150 mg la sera precedente. Può essere adottata anche la via di somministrazione parenterale (vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di RANITIDINA ANGELINI soluzione iniettabile)

Ulcera da stress

Nella prevenzione e trattamento delle ulcere da stress in pazienti gravi la dose giornaliera raccomandata è di 300 mg.

Qualora le condizioni del paziente non permettano la somministrazione orale il trattamento può essere iniziato con RANITIDINA ANGELINI soluzione iniettabile (vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) e proseguito, poi, con la terapia orale.

Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min), si verifica un accumulo di ranitidina con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche. Si raccomanda che la dose giornaliera in tali pazienti sia di 150 mg da assumersi alla sera.

Bambini da 3 a 11 anni di età con peso superiore a 30 Kg

Vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche – Popolazioni speciali di pazienti.

Trattamento in acuto dell'ulcera peptica

La dose orale raccomandata per il trattamento dell'ulcera peptica nei bambini è compresa tra 4 mg/kg/die e 8 mg/kg/die somministrati in due dosi suddivise fino ad un massimo di 300 mg di ranitidina al giorno per la durata di 4 settimane. Per i pazienti con guarigione incompleta, sono indicate altre 4 settimane di terapia, in quanto generalmente la guarigione avviene dopo otto settimane di trattamento.

Reflusso gastro-esofageo

La dose orale raccomandata per il trattamento del reflusso gastro-esofageo nei bambini è compresa tra 5 mg/kg/die e 10 mg/kg/die somministrati in due dosi suddivise fino ad un massimo di 600 mg (la dose massima è probabilmente da applicarsi ai bambini ed adolescenti con peso maggiore e con sintomi gravi).

Non sono state definite la sicurezza e l'efficacia nei pazienti neonati.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In pazienti quali anziani, soggetti con patologie polmonari croniche, diabetici, o immunocompromessi, può esserci un aumento del rischio di sviluppare polmonite acquisita in comunità. Un ampio studio epidemiologico ha mostrato un incremento del rischio di sviluppare polmonite acquisita in comunità nei pazienti ancora in corso di trattamento con antagonisti dei recettori H₂ rispetto a quelli che avevano interrotto il trattamento, con un aumento del rischio relativo aggiustato osservato pari a 1.82% (95% IC, 1,26 – 2,64).

Carcinoma gastrico

Prima di iniziare la terapia con ranitidina in pazienti con ulcera gastrica, deve essere esclusa la sua possibile natura maligna poiché il trattamento con ranitidina può mascherare i sintomi del carcinoma gastrico.

Malattie renali

La ranitidina viene eliminata per via renale e pertanto i livelli plasmatici del farmaco risultano aumentati nei pazienti con insufficienza renale grave.

Il dosaggio deve essere modificato come riportato sopra (vedere sezione 4.2).

Specialmente in caso di trattamenti prolungati in pazienti anziani ed in quelli con anamnesi di ulcera peptica, in terapia con FANS, deve essere esercitato un controllo medico regolare sugli effetti terapeutici e su eventuali effetti collaterali riscontrati.

Recidive della sintomatologia obiettiva e soggettiva possono verificarsi sia dopo la sospensione dell'assunzione del farmaco, sia durante il trattamento di mantenimento a lungo termine a dosaggio inferiore a quello pieno. Posologia e durata della somministrazione devono essere sempre stabilite dal medico tenendo presente che di solito i sintomi scompaiono prima che si sia avuta cicatrizzazione dell'ulcera.

La somministrazione di ranitidina, come tutti gli inibitori degli H₂ recettori, favorisce lo sviluppo batterico intragastrico per diminuzione dell'acidità gastrica.

Cautela deve essere usata nei pazienti con disturbi della funzionalità epatica.

Secondo rare segnalazioni la ranitidina potrebbe favorire il verificarsi di attacchi acuti di porfiria.

Pertanto dovrebbe essere evitata la somministrazione in pazienti con anamnesi di attacchi acuti di porfiria.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La ranitidina ha la capacità di influenzare l'assorbimento, il metabolismo o l'escrezione renale di altri farmaci. Le modifiche dei parametri farmacocinetici possono rendere necessario un aggiustamento del dosaggio del farmaco interessato o l'interruzione del trattamento.

Le interazioni si verificano attraverso vari meccanismi, che includono:

- 1) Inibizione del sistema di ossigenasi a funzione mista legato al citocromo epatico P450:
la ranitidina alle dosi terapeutiche usuali non potenzia l'azione dei farmaci che vengono inattivati da tale sistema enzimatico, quali diazepam, lidocaina, fenitoina, propranololo e teofillina.
Sono stati riferiti casi di alterazione del tempo di protrombina con anticoagulanti cumarinici (ad esempio warfarin). A causa del ristretto indice terapeutico, si raccomanda un attento monitoraggio degli aumenti e delle riduzioni del tempo di protrombina durante il trattamento concomitante con ranitidina.
- 2) Competizione per la secrezione tubulare renale:
la ranitidina, essendo parzialmente eliminata tramite il sistema cationico, può influenzare la *clearance* di altri farmaci eliminati per questa via. Alte dosi di ranitidina (ad esempio quelle usate nel trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison) possono ridurre l'escrezione di procainamide e N-acetilprocainamide; ciò comporta un aumento dei livelli plasmatici di questi farmaci.
- 4) Alterazione del pH gastrico:
la biodisponibilità di alcuni farmaci può essere influenzata. Ciò può dar luogo sia ad un aumento dell'assorbimento (ad esempio triazolam, midazolam, glipizide), che ad una riduzione dell'assorbimento (ad esempio ketoconazolo, atazanavir, delaviridina, gefitinib).

Non c'è evidenza di interazione tra ranitidina e amoxicillina e metronidazolo.

L'assorbimento della ranitidina può risultare diminuito se vengono somministrate contemporaneamente alte dosi (2 g) di sucralfato, idrossido di magnesio o d'alluminio.

Questo effetto non si verifica se tali sostanze vengono somministrate dopo un intervallo di 2 ore.

4.6. Gravidanza e allattamento

La ranitidina attraversa la barriera placentare ed è escreta nel latte materno. Come altri farmaci deve essere somministrata durante la gravidanza e l'allattamento solo se considerata di assoluta necessità.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Qualora, durante la terapia, si notassero stordimento, sonnolenza o vertigini, evitare di guidare o di operare sui macchinari o, comunque, svolgere attività che richiedano pronta vigilanza.

4.8. Effetti indesiderati

Per la classificazione della frequenza degli effetti indesiderati è stata adottata la seguente convenzione: molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1000, <1/100), raro (>1/10000, <1/1000), molto raro (<1/10000).

Le frequenze degli eventi avversi sono state stimate in base ai dati di segnalazione spontanea successivamente all'immissione in commercio.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Molto raro: modifiche, in genere reversibili, nella conta delle cellule ematiche (leucopenia, trombocitopenia). Agranulocitosi o pancitopenia talvolta accompagnata da ipoplasia o aplasia midollare.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazioni di ipersensibilità (orticaria, dermatite bollosa, eczemi, edema angioneurotico, febbre, broncospasmo, ipotensione, dolore toracico e eosinofilia).

Molto raro: shock anafilattico.

I suddetti eventi sono stati riportati successivamente alla somministrazione di una singola dose.

Disturbi psichiatrici:

Molto raro: confusione mentale reversibile, depressione, allucinazioni ed agitazione.

I suddetti eventi sono stati riportati soprattutto in pazienti con affezioni gravi, in pazienti anziani e nei nefropatici. In tali evenienze occorre sospendere la somministrazione.

Patologie del sistema nervoso:

Molto raro: cefalea (a volte grave), vertigini, sonnolenza, insonnia e movimenti involontari reversibili.

Patologie dell'occhio:

Molto raro: offuscamento reversibile della vista.

Sono stati riportati alcuni casi di offuscamento della vista attribuibile ad alterazione dell'accomodazione.

Patologie cardiache:

Molto raro: come con gli altri H₂-antagonisti vi sono stati rari casi di bradicardia, tachicardia, palpitazioni, extrasistoli, blocco atrio-ventricolare e stato di shock.

Patologie vascolari:

Molto raro: vasculite.

Patologie gastrointestinali:

Molto raro: pancreatite acuta, diarrea, vomito

Non comuni: dolori addominali, costipazione, nausea, (questi sintomi aumentano maggiormente nel trattamento continuato)

Patologie epato-biliari:

Raro: modifiche transitorie e reversibili dei test di funzionalità epatica.

Molto raro: epatite in genere reversibile (epatocellulare, colestatica o mista) con o senza ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: rash cutaneo.

Molto raro: eritema multiforme, alopecia.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo:

Molto raro: sintomatologie a carico dell'apparato muscolo-scheletrico quali artralgia e mialgia.

Patologie renali e urinarie:

Molto raro: nefrite interstiziale acuta.

Raro: aumento della creatinina plasmatica (che si normalizza nel trattamento continuato).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Molto raro: impotenza reversibile ed alterazione della libido. Alterazioni a carico della mammella (come ginecomastia e galattorrea)

Popolazione pediatrica

La sicurezza di ranitidina è stata valutata in bambini di età compresa tra 0 e 16 anni con patologie acido-correlate ed è stata generalmente ben tollerata, con un profilo di eventi avversi simile a quello degli adulti. Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza a lungo termine, in particolare relativamente alla crescita ed allo sviluppo.

4.9 Sovradosaggio

La ranitidina possiede un'attività farmacologica molto specifica per cui non sono attesi problemi particolari a seguito di sovradosaggio con RANITIDINA ANGELINI compresse rivestite con film.

Come appropriato, deve essere praticata una terapia sintomatica e di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: farmaco per il trattamento dell'ulcera peptica e della malattia da reflusso gastro-esofageo. Antagonisti dei recettori H2

Codice ATC: A02BA02:

RANITIDINA ANGELINI è un antagonista specifico e rapido dei recettori H2 dell'istamina. Inibisce la secrezione acida gastrica basale e stimolata con riduzione sia del volume che del contenuto di acido e di pepsina della secrezione. RANITIDINA ANGELINI ha una durata d'azione relativamente lunga ed una singola dose da 150 mg sopprime efficacemente la secrezione acida gastrica per 12 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità della ranitidina è costantemente circa il 50%. A seguito di una somministrazione orale di una dose da 150 mg, le concentrazioni plasmatiche al picco, normalmente nell'intervallo 300-550 ng/ml, vengono raggiunte entro 2-3 ore. Le concentrazioni plasmatiche di ranitidina sono proporzionali alla dose fino a 300 mg inclusi.

La ranitidina non è metabolizzata estensivamente. L'eliminazione del farmaco avviene principalmente mediante secrezione tubulare.

L'emivita di eliminazione è di 2-3 ore.

In studi di eliminazione con bilancio di massa condotti con ³H-ranitidina (150 mg) il 93% di una dose endovenosa e' stata escreta nelle urine ed il 5% nelle feci; il 60-70% di una dose orale e' stata escreta nelle urine ed il 26% nelle feci. L'analisi delle urine escrete nelle prime 24 ore successive alla somministrazione ha mostrato che il 70% della dose endovenosa ed il 35% di quella orale erano eliminati come composto immodificato. Il metabolismo della ranitidina è simile sia dopo somministrazione orale che endovenosa; circa il 6% della dose viene escreta nelle urine come N-ossido, il 2% come S-ossido, il 2% come demetilderivato e l'1-2% come analogo dell'acido furoico.

Popolazioni speciali di pazienti

Bambini (di età pari o superiore a 3 anni)

Dati limitati di farmacocinetica hanno mostrato che non vi sono differenze significative nell'emivita (*range* nei bambini da 3 anni in su: 1,7 – 2,2 ore) e nella *clearance* plasmatica (*range* nei bambini da 3 anni in su: 9-22 ml/min/kg) tra bambini e adulti sani che ricevevano ranitidina orale, quando veniva effettuata la correzione per il peso corporeo.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Non si segnalano dati aggiuntivi di rilievo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

RANITIDINA ANGELINI 150 mg compresse rivestite con film: Cellulosa microcristallina – calcio fosfato dibasico diidrato - amido di mais – carbossimetilamido sodico - magnesio stearato - silice colloidale anidra. *Rivestimento:* **lattosio** monoidrato - ipromellosa – titanio biossido (E171) - macrogol 4000.

RANITIDINA ANGELINI 300 mg compresse rivestite con film: Cellulosa microcristallina – calcio fosfato dibasico diidrato - amido di mais – carbossimetilamido sodico - magnesio stearato - silice colloidale anidra. *Rivestimento:* **lattosio** monoidrato - ipromellosa – titanio biossido (E171) - macrogol 4000.

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse rivestite con film 150 mg

Blister di alluminio da 20, 50 o 100 compresse in astuccio litografato.

Compresse rivestite con film 300 mg

Blister di alluminio da 10, 20, 50 o 100 compresse in astuccio litografato.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO ACRAF SPA
VIALE AMELIA 70
00181 ROMA

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RANITIDINA ANGELINI 150 mg compresse rivestite con film, 20 compresse: 035752017

RANITIDINA ANGELINI 150 mg compresse rivestite con film, 50 compresse: 035752029

RANITIDINA ANGELINI 150 mg compresse rivestite con film, 100 compresse: 035752031

RANITIDINA ANGELINI 300 mg compresse rivestite con film, 10 compresse: 035752043

RANITIDINA ANGELINI 300 mg compresse rivestite con film, 20 compresse: 035752056

RANITIDINA ANGELINI 300 mg compresse rivestite con film, 50 compresse: 035752068

RANITIDINA ANGELINI 300 mg compresse rivestite con film, 100 compresse: 035752070

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16/01/2004-29/03/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Determinazione Aifa del 07/10/2010