

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ULCEX 150 mg Compresse rivestite con film

ULCEX 300 mg Compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ULCEX 150 mg Compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo:

ranitidina cloridrato

167,40 mg

pari a ranitidina 150 mg

ULCEX 300 mg Compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo:

ranitidina cloridrato

334,80 mg

pari a ranitidina 300 mg

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 gastroesofageo, inclusi l'esofagite da reflusso e il sollievo dei sintomi della malattia da reflusso gastroesofageo.

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 (ULCEX 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 per via parenterale considerati ancora a rischio, non appena riprende l'alimentazione per bocca, possono essere trattati con ULCEX 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 alla 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 2-4 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 (ULCEX 300 mg, 2-3 compresse al giorno).

Emorragie del tratto gastrointestinale 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 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 Soluzione iniettabile).

Ulcera da stress

Nella prevenzione e nel 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 Soluzione iniettabile (vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) e proseguito poi con la terapia orale.

Pazienti con danno 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 dai 3 agli 11 anni di età e 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 8 settimane di trattamento.

Reflusso gastroesofageo

La dose orale raccomandata per il trattamento del reflusso gastroesofageo 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 a 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

I prodotti a base di ranitidina sono controindicati nei pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Carcinoma gastrico

Prima di iniziare la terapia con ranitidina in pazienti con ulcera gastrica o in pazienti di mezza età o più anziani che presentano sintomi dispeptici di recente insorgenza o da poco modificati, 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 danno renale.

Il dosaggio deve essere modificato come indicato al paragrafo 4.2 "Pazienti con danno renale".

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

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

Nei pazienti come gli 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 ranitidina da sola 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).

Si raccomanda un regolare controllo medico ai pazienti in terapia con FANS in concomitanza al trattamento con ranitidina, soprattutto se anziani o con anamnesi di ulcera peptica.

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 antagonisti dei recettori H₂, favorisce lo sviluppo batterico intragastrico per diminuzione dell'acidità gastrica.

Deve essere usata cautela nei pazienti con disturbi della funzionalità epatica.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La ranitidina può influenzare l'assorbimento, il metabolismo o l'escrezione renale di altri farmaci. L'alterazione dei parametri farmacocinetici può rendere necessario un aggiustamento del dosaggio del farmaco interessato o l'interruzione del trattamento.

Le interazioni si verificano attraverso vari meccanismi, tra i quali:

- 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), sia 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. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non ci sono dati relativi all'effetto della ranitidina sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti sulla fertilità in maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

La ranitidina attraversa la barriera placentare. Come altri farmaci deve essere somministrata durante la gravidanza solo se considerata di assoluta necessità.

Allattamento

La ranitidina è escreta nel latte materno. Come altri farmaci deve essere somministrata durante 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 usare macchinari o comunque di 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 ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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 nella conta delle cellule ematiche (leucopenia, trombocitopenia). Queste sono in genere reversibili. Agranulocitosi o pancitopenia talvolta accompagnate da ipoplasia o aplasia midollare.

Disturbi del sistema immunitario:

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

Molto raro: shock anafilattico.

Non nota: dispnea.

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

Disturbi psichiatrici:

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

I suddetti eventi sono stati segnalati soprattutto in pazienti gravemente ammalati, nei pazienti anziani e nei nefropatici. In tali evenienze occorre sospendere la somministrazione.

Patologie del sistema nervoso:

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

Patologie dell'occhio:

Molto raro: offuscamento reversibile della vista.

Sono stati segnalati alcuni casi di offuscamento della vista attribuibili ad alterazione dell'accomodazione.

Patologie cardiache:

Molto raro: come con altri antagonisti dei recettori H₂ 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: dolore addominale, stitichezza, nausea (questi sintomi quasi sempre migliorano nel corso del trattamento)

Patologie epato-biliari:

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

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: eruzione cutanea.

Molto raro: eritema multiforme, alopecia.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo:

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

Patologie renali e urinarie:

Raro: aumento della creatinina plasmatica (generalmente lieve; si normalizza nel corso del trattamento)

Molto raro: nefrite interstiziale acuta.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Molto raro: impotenza reversibile ed alterazione della libido. Sintomi, patologie e alterazioni a carico della mammella (come ad esempio 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.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa

sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi e Segni

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

Trattamento

A seconda dei casi, deve essere praticata una terapia sintomatica e di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaco per il trattamento dell'ulcera peptica e della malattia da reflusso gastroesofageo. Antagonisti dei recettori H₂.

Codice ATC: A02BA02

ULCEX 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. ULCEX ha una durata di azione relativamente lunga ed una singola dose da 150mg sopprime efficacemente la secrezione acida gastrica per 12 ore.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito di somministrazione orale di 150 mg di ranitidina, la massima concentrazione plasmatica (da 300 a 550 ng/ml) viene raggiunta entro 1-3 ore. La fase di assorbimento si compone di due picchi distinti o di un plateau dovuti al riassorbimento del farmaco escreto nell'intestino. La biodisponibilità assoluta di ranitidina è del 50-60%, e la concentrazione plasmatica cresce proporzionalmente con l'aumento della dose fino a 300 mg.

Distribuzione

La ranitidina non è legata estensivamente alle proteine plasmatiche (15%), ma esibisce un range molto ampio di volume di distribuzione da 96 a 142 l.

Metabolismo

La ranitidina non è metabolizzata estensivamente. La frazione di dose ritrovata come metaboliti è simile dopo somministrazione orale o endovenosa e include il 6% di dose nelle urine come N-ossido, il 2% come S-ossido, il 2% come desmetilranitidina e dall'1 al 2 % come analogo dell'acido furoico.

Eliminazione

La concentrazione plasmatica cala in maniera bi-esponenziale, con un'emivita terminale di 2-3 ore. L'eliminazione del farmaco avviene principalmente per via renale. Dopo somministrazione e.v. di 150 mg di ³H-ranitidina il 98% della dose viene escreto per il 93% nelle urine e per il 5% nelle feci, per il 70% come farmaco immodificato. Dopo somministrazione orale di 150 mg di ³H-ranitidina il 96% della dose è escreto per il 26% nelle feci e per il 70% nelle urine, per il 35 % come farmaco immodificato. Meno

del 3% della dose è escreto nella bile. La clearance renale è approssimativamente di 500ml/min, vale a dire che il farmaco supera la filtrazione glomerulare, il che indica una secrezione tubulare netta.

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.

Pazienti oltre i 50 anni

Nei pazienti con più di 50 anni, l'emivita è prolungata (3-4 h) e la clearance è ridotta, in maniera congruente con la ridotta funzionalità renale legata all'età. Comunque, l'esposizione sistemica e l'accumulo sono aumentati del 50%, risultando in un aumento degli effetti della riduzione della funzionalità renale e in un aumento della biodisponibilità nei pazienti anziani.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

cellulosa microcristallina; magnesio stearato; ipromellosa; titanio diossido (E171)

6.2. Incompatibilità

Nessuna

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non sono necessarie particolari condizioni di conservazione. La ranitidina è stabile nella confezione originale a temperatura ambiente.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Strip di alluminio/polietilene, oppure blister termoformati da un nastro di alluminio/PVC ed un nastro di OPA/Al/PVC, contenuti in astucci di cartone.

20 compresse rivestite con film da 150 mg.

20 compresse rivestite con film da 300 mg.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratori Guidotti S.p.A. - via Livornese 897 - Pisa - La Vettola
Concessionario per la vendita: Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A. -
Milanofiori - Strada 6 - Edificio L - Rozzano (MI)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ULCEX 150 mg Compresse rivestite con film - 20 compresse rivestite con
film A.I.C.: 025084017

ULCEX 300 mg Compresse rivestite con film - 20 compresse rivestite con
film A.I.C.: 025084056

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

ULCEX 150 mg Compresse rivestite con film: Giugno 1983/Gennaio 2009

ULCEX 300 mg Compresse rivestite con film: Maggio 1985/ Gennaio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: