

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**LIVIN 150 mg compresse rivestite con film**

**LIVIN 300 mg compresse rivestite con film**

### 1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE

LIVIN 150 mg compresse rivestite con film

LIVIN 300 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*LIVIN 150 mg compresse rivestite con film:*

Una compressa rivestita con film contiene 170 mg di ranitidina cloridrato equivalenti a 150 mg di ranitidina.

*LIVIN 300 mg compresse rivestite con film:*

Una compressa rivestita con film contiene 340 mg di ranitidina cloridrato equivalenti a 300 mg di ranitidina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

compresse rivestite con film, circolari, convesse, colore da bianco a giallastro, segnate su di un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

*LIVIN 150 mg compresse rivestite con film:*

Per il trattamento delle patologie del tratto gastrointestinale superiore laddove è necessario ridurre la secrezione acida gastrica:

- Ulcera duodenale
- Ulcera gastrica benigna
- Trattamento a lungo termine di ulcera duodenale e ulcera gastrica benigna per prevenire le ulcere recidivanti. Il trattamento a lungo termine è indicato nei pazienti con anamnesi di ulcere recidivanti.
- Esofagite da reflusso
- Sindrome di Zollinger - Ellison

*LIVIN 300 mg compresse rivestite con film:*

Per il trattamento delle patologie del tratto gastrointestinale superiore laddove è necessario ridurre la secrezione gastrica:

- Ulcera duodenale
- Ulcera gastrica benigna
- Esofagite da reflusso
- Sindrome di Zollinger - Ellison

LIVIN non è indicata per il trattamento dei disturbi addominali lievi come crampi e distonie neurovegetative a carico dello stomaco.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Negli adulti con funzione renale normale devono essere rispettati i seguenti dosaggi secondo linee guida:

*Ulcera duodenale e ulcera gastrica benigna;*

2 compresse di “LIVIN, 150 mg compresse rivestite con film” (= 300 mg Ranitidina ) o 1 compressa di “LIVIN 300 mg compresse rivestite con film” (= 300 mg Ranitidina ) dopo cena o prima di coricarsi.

Alternativamente 1 compressa di “LIVIN 150 mg compresse rivestite con film” due volte al giorno, la mattina e la sera. La durata della terapia deve essere di 4 settimane. I pazienti la cui ulcera non sia guarita completamente dopo le 4 settimane di trattamento, devono continuare la terapia per altre 4 settimane allo stesso dosaggio.

Nei pazienti che reagivano alla suddetta terapia a breve termine ed in particolare quelli con anamnesi di ulcere recidivanti potrebbe essere necessario continuare la terapia per 12 mesi con 1 compressa di “LIVIN 150 mg compresse rivestite con film” al giorno prima di coricarsi come *profilassi* contro la recidiva. I pazienti devono essere sottoposti regolarmente ad esame endoscopico.

Nella *Esofagite da reflusso* 2 compresse di “LIVIN 150 mg compresse rivestite con film” (= 300 mg Ranitidina) o 1 compressa di “LIVIN 300 mg compresse rivestite con film” (= 300 mg Ranitidina) dopo cena o prima di coricarsi. Alternativamente 1 compressa di “LIVIN, 150 mg compresse rivestite con film” due volte al giorno (se necessario, 4 al giorno = 600 mg di Ranitidina al giorno) presa la mattina e la sera per un periodo massimo di 8 settimane (se necessario 12 settimane).

*I pazienti con elevata secrezione acida gastrica, vale a dire la sindrome di Zollinger-Ellison,* devono essere inizialmente trattati con una compressa di “LIVIN 150 mg compresse rivestite con film” 3 volte al giorno (= 450 mg di Ranitidina al giorno). Se necessario il dosaggio può essere aumentato a 600-900 mg di Ranitidina (2-3 compresse di “LIVIN 300 mg compresse rivestite con film”) al giorno.

I pazienti possono essere stabilizzati alle dosi massime, se la misurazione dell'acidità gastrica ne conferma la necessità. Sono state somministrate dosi giornaliere di ranitidina fino a 6 g.

I dosaggi possono essere somministrati indipendentemente dai pasti.

*Bambini:*

I bambini devono ricevere LIVIN solo se assolutamente necessario, e solo per un breve periodo. Il dosaggio giornaliero per il trattamento dell'ulcera duodenale o gastrica e dell'esofagite da reflusso è di 2-4 mg di ranitidina per ogni kg di peso corporeo due volte al giorno, fino ad un massimo di 300 mg di ranitidina al giorno divisa in due dosi singole.

*Istruzioni di dosaggio per pazienti con funzionalità renale ridotta*

A seconda dei valori di clearance della ranitidina (ml/min) o del valore della creatinina sierica (mg/100 ml) si raccomandano i seguenti dosaggi:

Clearance della creatinina (ml/min)	Creatinina sierica (ca)* (mg/100 ml)	Dose giornaliera (orale)
Fino a 30	Superiore a 2,6	150 mg ranitidina
Superiore a 30	Inferiore a 2,6	300 mg ranitidina

- \* i valori di creatinina sierica sono da linee guida, i quali non indicano lo stesso grado di riduzione in tutti i pazienti con funzionalità renale ridotta. Ciò può essere osservato soprattutto nei pazienti anziani nei quali le funzioni renali a volte risultano sovrastimate attraverso la creatinina sierica.

La seguente formula può essere utilizzata per valutare la clearance della creatinina sulla base della concentrazione della creatinina sierica misurata (mg/100 ml), dell'età (in anni) e del peso corporeo (in Kg). Per le donne è necessario moltiplicare il risultato per il coefficiente 0.85.

$$\text{Clearance della creatinina (ml/min)} = \frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo}}{72 \text{ creatinina sierica}}$$

La ranitidina è eliminabile con la dialisi. L'emodialisi riduce la concentrazione di ranitidina nel sangue. Per tale ragione i pazienti in dialisi devono ricevere la dose di ranitidina sopra indicata dopo aver terminato la dialisi.

**Uso / modo di somministrazione e durata del trattamento**

Le compresse rivestite con film devono essere inghiottite intere con liquido sufficiente. La somministrazione delle compresse rivestite con film nei bambini può avvenire sciogliendo le compresse in acqua spezzettandole in piccole parti. E' possibile scegliere anche un altro modo di somministrazione che risulti più adatto a tali pazienti.

Per ulteriori informazioni sulla durata del trattamento, vedere sopra.

**4.3 Controindicazioni**

LIVIN non deve essere somministrata ai pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo, ranitidina cloridrato, o agli altri eccipienti.

Segnalazioni isolate hanno indicato una coerenza tra l'inizio di una porfiria acuta intermittente e la somministrazione di ranitidina cloridrato. Pertanto i pazienti con anamnesi di porfiria acuta intermittente non devono essere trattati con LIVIN.

#### **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni di impiego**

In pazienti come gli anziani, persone con malattie polmonari croniche, diabetici o immunocompromessi, può esserci un aumentato rischio di sviluppare polmonite acquisita in comunità. Un ampio studio epidemiologico ha mostrato un aumentato rischio di sviluppare polmonite acquisita in comunità in pazienti che usavano Ranitidina rispetto a quelli che avevano interrotto il trattamento, con un incremento del rischio relativo aggiustato osservato di 1,82 (95% CI 1,26-2,64).

La possibilità di una patologia di natura maligna deve essere esclusa prima dell'inizio della terapia nei pazienti con ulcera gastrica poiché il trattamento con Ranitidina potrebbe nascondere i sintomi associati al carcinoma gastrico.

La Ranitidina è escreta per via renale e quindi i livelli plasmatici del farmaco sono aumentati in pazienti con compromissione renale grave.

In caso di compromissione renale il dosaggio deve essere regolato come (vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Segnalazioni isolate hanno indicato che la ranitidina può accelerare attacchi di porfiria acuta. Pertanto i pazienti con anamnesi di porfiria acuta non devono essere trattati con Ranitidina.

In caso di assunzione contemporanea di ranitidina e teofillina, il livello di teofillina nel plasma deve essere controllato e se necessario ne deve essere regolato il dosaggio (vedere 4.5, interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

È raccomandato un controllo regolare dei pazienti che assumono farmaci antinfiammatori non-steroidi in concomitanza con Ranitidina, soprattutto negli anziani e nei pazienti con storia di ulcera peptica.

#### **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'alterata farmacocinetica può richiedere un aggiustamento del dosaggio del farmaco interessato o l'interruzione del trattamento.

Le interazioni avvengono attraverso diversi meccanismi, tra cui:

##### **1) INIBIZIONE DEL CITOCROMO P-450 (LEGATO AL SISTEMA DELL'OSSIGENASI A FUNZIONE MISTA):**

La Ranitidina alle usuali dosi terapeutiche non potenzia l'azione dei farmaci che vengono inattivati da questo sistema enzimatico, quali diazepam, lidocaina, fenitoina, propranololo e teofillina.

Ci sono state segnalazioni di alterazione del tempo di protrombina con anticoagulanti cumarinici (per esempio warfarin).

Durante il trattamento con Ranitidina è raccomandato un attento monitoraggio dell'aumento o della riduzione del tempo di protrombina, a causa del ristretto indice terapeutico.

## 2) COMPETIZIONE PER LA SECREZIONE TUBULARE RENALE:

Poiché la Ranitidina è parzialmente eliminata dal sistema cationico, può influenzare la clearance di altri farmaci eliminati attraverso questa via.

Alte dosi di Ranitidina (ad esempio come quelle utilizzate nel trattamento della Sindrome di Zollinger-Ellison) possono ridurre l'escrezione di procainamide e N-acetilprocainamide con conseguente aumento dei livelli plasmatici di questi farmaci.

## 3) ALTERAZIONE DEL PH GASTRICO:

La biodisponibilità di alcuni farmaci può essere influenzata. Ciò può comportare o un aumento nell'assorbimento (ad esempio triazolam, midazolam, glipizide) o una diminuzione nell'assorbimento (ad esempio ketoconazolo, atazanavir, delaviridina, gefitinib).

Non ci sono evidenze di un'interazione tra Ranitidina e amoxicillina e metronidazolo.

Se alte dosi (2g) di sucralfato sono co-somministrate con Ranitidina può essere ridotto l'assorbimento di quest'ultima. Quest'effetto non si verifica se il sucralfato è assunto dopo un intervallo di 2h.

Gli effetti di una piccola quantità di alcool potrebbero essere potenziati dall'assunzione di LIVIN.

### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

#### Gravidanza

La Ranitidina attraversa la placenta.

Come per altri medicinali la Ranitidina deve essere usata durante la gravidanza solo se assolutamente necessario.

#### Allattamento

La Ranitidina è escreta nel latte materno.

Come per altri medicinali la Ranitidina deve essere usata durante l'allattamento solo se assolutamente necessario.

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

L'assunzione della LIVIN può potenziare l'effetto di piccole quantità di alcool. Inoltre possono eventualmente verificarsi effetti indesiderati come cefalea, capogiri, affaticamento, confusione e reazioni emotive, come pure allucinazioni. In queste circostanze la capacità di reagire e la capacità di giudizio potrebbero essere ridotte e causare una riduzione della capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione degli effetti indesiderati:

molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1000), molto raro (<1/10.000).

La frequenza di eventi avversi è stata stimata da segnalazioni spontanee provenienti dai dati post-marketing.

#### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

Molto raro: alterazioni della conta ematica (leucopenia, trombocitopenia). Essi sono di solito reversibili. Agranulocitosi o pancitopenia, a volte con ipoplasia o aplasia del midollo osseo.

#### **Disturbi del sistema immunitario**

Raro: reazioni di ipersensibilità (orticaria, edema angioneurotico, febbre, broncospasmo, ipotensione e dolore al petto. Molto raro: shock anafilattico. Questi eventi sono stati segnalati dopo una singola dose.

#### **Disturbi psichiatrici**

Molto raro: confusione mentale reversibile, depressione ed allucinazioni. Questi eventi sono stati segnalati soprattutto in soggetti gravemente malati ed anziani.

#### **Patologie del sistema nervoso**

Molto raro: cefalea (a volte grave), capogiri e involontari disturbi del movimento reversibili.

#### **Patologie dell'occhio**

Molto raro. Visione offuscata reversibile. Ci sono state segnalazioni di offuscamento della vista che è indicativo di un cambiamento dell'accomodazione.

#### **Patologie cardiache**

Molto raro: bradicardia (come con altri antagonisti del recettore H2), blocco A-V.

#### **Patologie vascolari**

Molto rari: vasculite

#### **Patologie gastrointestinali**

Molto raro: pancreatite acuta

Non comune: dolore addominale, diarrea, costipazione, nausea (questi sintomi sono migliorati durante il trattamento continuato)

#### **Patologie epatobiliari**

Raro: cambiamenti transitori e reversibili dei test di funzionalità epatica

Molto raro: epatite (epatocellulare, epatocanalicolare o mista) con o senza ittero, generalmente reversibili.

#### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Raro: Rash cutanei

Molto raro: eritema multiforme, alopecia.

#### **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

Molto rari: sintomi muscoloscheletrici quali artralgia e mialgia.

### **Patologie renali e urinarie**

Molto raro: nefrite interstiziale acuta.

Raro: aumento della creatinina plasmatica (generalmente lieve; si normalizza durante il trattamento continuato)

### **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**

Molto raro: impotenza reversibile, ginecomastia e galattorrea.

### **Popolazione pediatrica**

La sicurezza della Ranitidina è stata valutata nei bambini di età compresa tra 0 e 16 anni con malattia acido-correlata ed è stata generalmente ben tollerata con un profilo di eventi avversi simile a quello negli adulti.

Sono disponibili limitati dati sulla sicurezza a lungo termine, in particolare per quanto riguarda la crescita e lo sviluppo.

## **4.9 Sovradosaggio**

### **Segni e sintomi**

La Ranitidina è molto specifica nella sua azione e nessun problema particolare è atteso in seguito ad un sovradosaggio con formulazioni contenenti Ranitidina.

### **Trattamento**

Se appropriato, deve essere somministrata una terapia di supporto e sintomatica.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria terapeutica: antagonista dei recettori H<sub>2</sub>, Codice ATC: A 02  
BA 02

La Ranitidina è un antagonista competitivo dei recettori H<sub>2</sub> dell'istamina. Inibisce la secrezione gastrica basale e la secrezione gastrica stimolata ad esempio da istamina, pentagastrina e cibo. Ranitidina riduce il valore di acidità come pure - in misura minore il contenuto di pepsina e il quantità di succo gastrico.

In due studi usando dosi terapeutiche di ranitidina di 150 mg due volte al giorno la secrezione acida gastrica era ridotta con un valore medio rispettivamente del 63% e 69% durante le 24 ore, con riduzioni rispettivamente del 73% e 90% della secrezione acida notturna. La secrezione acida gastrica era ridotta con un valore medio del 50% e 60% entro 24 ore dall'assunzione di dosi terapeutiche di 300 mg di ranitidina prima di coricarsi, mentre la secrezione acida notturna era ridotta di circa il 90%. In due studi usando dosi raccomandate come profilassi contro la recidiva (150 mg prima di coricarsi) la ranitidina provocava riduzioni del valore medio della secrezione acida gastrica rispettivamente del 42% e 69% entro le 24 ore.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

La Ranitidina è assorbita rapidamente dopo la somministrazione orale e raggiunge i livelli massimi nel sangue dopo una media di 1,25-3 ore.

La biodisponibilità media di ranitidina sotto forma di compresse è di circa il 50%, ma la variazione interindividuale di biodisponibilità è quotata come 28-76%, come descritto in uno studio.

Dopo l'assunzione orale di 150 mg di ranitidina sotto forma di compresse, si raggiungevano livelli massimi nel plasma approssimativamente di . 400 ng/ml con ampia variazione interindividuale. Dopo dodici ore, i livelli nel plasma erano ancora di circa 40ng/ml. Dopo la somministrazione di 300 mg di ranitidina si raggiungevano livelli massimi nel plasma di circa. 700-800 ng/ml. La concentrazione nel plasma necessaria per il 50% di inibizione di secrezione acida negli adulti era di 73-165 ng/ml in media in un certo numero di studi.

Il legame alle proteine del plasma è di circa il 15%. Il volume apparente di distribuzione è di 1,2-1,8 l/kg negli adulti e di 2.5 l/kg nei bambini. La determinazione della clearance totale indicava valori medi di 570-710 ml/min negli adulti. Nei bambini e nei ragazzi si osservava una clearance totale di quasi 800 ml/min /1,73m<sup>2</sup> con un ampio grado di dispersione.

La ranitidina viene metabolizzata nel fegato come ranitidina-N-ossido, N-des-metil ranitidina, ranitidina-S-ossido e analogo dell'acido furanico. Dopo la somministrazione orale la ranitidina viene escreta entro 24 ore attraverso i reni per il 30% circa come ranitidina non modificata, fino al 6% come N-ossido demetilato in misura inferiore, come forma S-ossidata e come analogo dell'acido furanico. In pazienti con reni sani l'escrezione renale avviene soprattutto per secrezione tubulare con una clearance renale di circa 490-520 ml/min.

Inoltre la ranitidina viene escreta attraverso la bile.

Dopo l'assunzione orale il periodo medio di eliminazione di emivita in pazienti con reni sani è di 2,3-3 ore.

In pazienti molto ridotta insufficienza renale il periodo di emivita è prolungato da due a tre volte.

In misura molto ridotta la ranitidina passa nel fluido cerebrospinale.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Dati preclinici non rivelano particolari rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità per la riproduzione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato  
Polimetacrilato  
Polietilenglicole 6000



Idrossipropilmetilcellulosa  
Talco  
Titanio diossido (E171)

**6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3. Periodo di validità**

3 anni

**6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

**6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Blister (Al/Al)

Confezioni:

Comprese rivestite con film 150 mg: 20 unità

Comprese rivestite con film 300 mg: 10, 20 unità

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

**6.6. Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

Le compresse possono essere divise o inghiottite intere

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pantafarm S.r.l.

Via Palestro n° 14

00185 Roma

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

20 Compresse rivestite con film 150 mg: 035502018/M

20 Compresse rivestite con film 300 mg: 035502032/M

10 Compresse rivestite con film 300 mg: 035502020/M

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

Data di prima autorizzazione: 27/05/2002

Data dell'ultimo rinnovo: 13/12/2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

13 Dicembre 2011