

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ranitidina Mylan Generics 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene ranitidina 150 mg come ranitidina cloridrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Compresse biconvesse, rotonde, rivestite con film, di colore bianco-beige con impresso "G" su di un lato e "00" sopra a "30" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Ulcera duodenale e gastrica. Profilassi dell'ulcera duodenale, dell'esofagite da reflusso e per il trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison.

Bambini (da 3 a 18 anni)

- trattamento a breve termine dell'ulcera peptica
- trattamento del reflusso gastro-esofageo, inclusa l'esofagite da reflusso e sollievo sintomatico della malattia da reflusso gastro-esofageo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti, bambini e adolescenti di età superiore a 12 anni

Trattamento dell'ulcera duodenale e dell'ulcera gastrica: 150 mg due volte al giorno o 300 mg una volta al giorno dopo il pasto serale o al momento di andare a letto. Per il trattamento dell'ulcera duodenale la posologia può essere aumentata a 300 mg due volte al giorno per una durata fino a quattro settimane.

Negli anziani e nei pazienti con funzionalità renale e/o epatica compromessa, la dose sarà ridotta a 150 mg prima di coricarsi per un periodo di 4-8 settimane.

Trattamento profilattico dell'ulcera duodenale: 150 mg o 300 mg una volta al giorno dopo il pasto serale o al momento di andare a letto.

Esofagite da reflusso: 300 mg al giorno o 150 mg due volte al giorno per una durata da quattro a otto settimane o, se necessario, fino a 12 settimane.

Sindrome di Zollinger-Ellison: 150 mg tre o quattro volte al giorno. Il dosaggio può essere aumentato fino a 300 mg quattro volte al giorno. In questa patologia possono essere somministrate dosi più elevate; trattamenti con dosi fino a 6 g sono stati tollerati.

Pazienti con danno renale

Il dosaggio deve essere ridotto nei pazienti con ridotta funzionalità renale:

sono raccomandati i seguenti dosaggi in accordo con i valori della clearance della creatinina (mL/min) o dei valori della creatinina sierica:

Clearance della creatinina (ml/min)	Creatininemia(circa * (mg/100 ml)	Dose giornaliera di ranitidina (orale)
Fino a 30	Sopra 2.6	150 mg
Oltre 30	Sotto 2.6	300 mg

* I valori della creatinina sierica sono indicativi e non rappresentano lo stesso grado di compromissione per tutti i pazienti con ridotta funzionalità renale. Ciò è valido soprattutto per i pazienti anziani nei quali la concentrazione della creatinina sierica è una sovrastima della funzione renale.

La seguente formula può essere utilizzata per stimare la clearance della creatinina dai valori della creatininemia (mg/100 ml), dall'età (anni) e dal peso corporeo (kg). Per le donne il risultato deve essere moltiplicato per il fattore 0,85:

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

I pazienti in dialisi devono ricevere il dosaggio minore alla fine delle loro sedute dialitiche, poiché questo trattamento non rimuove la ranitidina.

Popolazione pediatrica

Bambini di età pari o superiore ai 12 anni

I bambini di età pari o superiore ai 12 anni devono assumere il dosaggio da adulti.

Bambini da 3 a 11 anni e sopra i 30 Kg di peso

Vedere paragrafo 5.2 - Popolazioni speciali

Trattamento dell'ulcera peptica acuta

La dose raccomandata orale per il trattamento dell'ulcera peptica nei bambini va da 4 mg/kg/giorno a 8 mg/kg/giorno somministrati in due dosi suddivise fino a un massimo di 300 mg di ranitidina al giorno per una durata di 4 settimane. Per i pazienti non completamente guariti, sono indicate altre 4 settimane di terapia, dal momento che la guarigione avviene di solito dopo otto settimane di trattamento.

Reflusso gastro esofageo

La dose orale raccomandata per il trattamento del reflusso gastro-esofageo nei bambini va da 5 mg/kg/giorno a 10 mg/kg/giorno somministrati in due dosi suddivise in una dose massima di 600 mg (la dose massima può essere somministrata a bambini di peso superiore alla norma o adolescenti con gravi sintomi).

Neonati

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti neonati non è stata stabilita.

Anziani (con più di 50 anni) Vedere paragrafo 5.2, Popolazioni speciali.

Compromissione epatica

Riduzione della dose.

Metodo di somministrazione
Per uso orale

4.3 **Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Rare segnalazioni suggeriscono una relazione tra il trattamento con ranitidina e la porfiria acuta. Pazienti con anamnesi di porfiria acuta non devono essere trattati con Ranitidina Mylan Generics.

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Prima di iniziare la terapia con ranitidina nell'ulcera gastrica, deve essere esclusa la sua possibile natura maligna poiché è stato riscontrato che il trattamento con ranitidina può mascherare i sintomi associati al carcinoma dello stomaco.

La ranitidina viene eliminata dall'organismo per via renale, pertanto i livelli plasmatici del medicinale risultano aumentati nei pazienti con grave danno renale. Si raccomanda quindi particolare attenzione in pazienti anziani con ridotta funzionalità renale.

In pazienti con ridotta funzionalità renale e/o epatica e nei pazienti anziani, il dosaggio deve essere modificato come specificato al paragrafo 4.2.

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 porfiria acuta. Vedere paragrafo 4.3.

In pazienti quali anziani, soggetti con patologie polmonari croniche, diabete o immunocompromessi, può esserci un aumento del rischio di contrarre polmonite acquisita in comunità. Un ampio studio epidemiologico ha dimostrato un aumento del rischio di contrarre polmonite acquisita in comunità in pazienti ancora in corso di trattamento con solo ranitidina rispetto a quelli che avevano interrotto il trattamento, con un aumento del rischio relativo aggiustato osservato pari a 1,82 (IC 95% 1,26 - 2,64).

Si raccomanda un regolare controllo dei pazienti che assumono farmaci anti-infiammatori non steroidei in concomitanza con ranitidina, soprattutto negli anziani e in quelli con anamnesi di ulcera peptica.

La ranitidina causa un evidente aumento delle complicanze infettive associate con l'uso profilattico degli antagonisti dei recettori dell'istamina, rispetto al sucralfato, in pazienti con malattia a livello critico. Questo è stato dimostrato in uno studio randomizzato su 98 pazienti. L'aumento delle complicanze infettive sembra più probabilmente associato con l'inibizione della secrezione acida che non con uno specifico farmaco.

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 medicinali. Le modifiche dei parametri farmacocinetici possono rendere necessario un aggiustamento del dosaggio del medicinale interessato o l'interruzione del trattamento.

Le interazioni avvengono attraverso diversi meccanismi, tra cui:

- 1) Inibizione del sistema di ossigenasi a funzione mista legato al citocromo P450: la ranitidina alle dosi terapeutiche usuali non potenzia l'azione dei medicinali 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 medicinali 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 medicinali.
- 3) Alterazione del pH gastrico: la biodisponibilità di alcuni medicinali 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 vi 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. Questo effetto non si verifica se il sucralfato viene somministrato dopo un intervallo di 2 ore.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

La ranitidina attraversa la barriera placentare. Come per tutti i farmaci, la ranitidina deve essere usata in gravidanza solo se considerata essenziale.

Allattamento

La ranitidina viene escreta nel latte materno. Come per tutti i farmaci, la ranitidina deve essere usata durante l'allattamento al seno solo se considerata essenziale.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativamente agli effetti della ranitidina sulla fertilità nell'uomo. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile nell'ambito di studi sugli animali (vedere paragrafo 4.3).

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

Non è stato riportato alcun effetto, tuttavia possono comparire effetti indesiderati quali mal di testa, vertigini, confusione, allucinazioni che possono influenzare la guida e l'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per la classificazione della frequenza degli effetti indesiderati è stata adottata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), molto rara ($< 1/10000$), non nota (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.

Classificazioni e per sistemi ed organi	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Infezioni ed infestazioni	La ranitidina usata in pazienti gravemente feriti è associata ad un aumento statisticamente significativo delle complicanze infettive globali rispetto al sucralfato.				Meningite asettica	
Patologie del sistema emolinfopoietico					Alterazioni della conta ematica (leucopenia, trombocitopenia). Queste alterazioni sono solitamente reversibili. Agranulocitosi o pancitopenia, a volte associate a ipoplasia o aplasia del midollo osseo.	
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità acuta alla laringe (es. eosinofilia, orticaria, edema angioneurotico, febbre, ipotensione, broncospasmo, spasmo dolore toracico).	Shock anafilattico.	
Disturbi					Confusione	

psichiatrici					mentale reversibile, depressione e allucinazioni. Questi effetti sono stati osservati principalmente nei pazienti gravemente malati, nei pazienti anziani e nei pazienti nefropatici e si sono risolti dopo la sospensione e del trattamento con ranitidina.	
Patologie del sistema nervoso					Cefalea (a volte grave), capogiri e movimenti involontari reversibili.	
Patologie dell'occhio					Offuscamento reversibile della vista. Sono stati riportati alcuni casi di offuscamento della vista attribuibile ad alterazione dell'accomodazione.	
Patologie cardiache					Come con gli altri antagonisti dei recettori H ₂	

					aritmie, ad es. tachicardia, bradicardia e blocco AV.	
Patologie vascolari					Vasculite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche						Dispnea
Patologie gastrointestinali			Dolore addominale, diarrea, stipsi, nausea (nella maggior parte dei casi questi sintomi migliorano con la prosecuzione della terapia), vomito, crampi addominali.		Pancreatite acuta	
Patologie epatobiliari				Alterazioni transitorie e reversibili dei test di funzionalità epatica.	Epatite (epatocellulare, epatocanalicolare o mista) con o senza ittero, queste alterazioni sono solitamente reversibili dopo la sospensione e del trattamento con ranitidina.	
Patologie della cute e del				Rash cutaneo	Eritema multiforme,	

tessuto sottocutaneo					alopecia, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica. Fotosensibilità.	
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo					Sintomi muscolo-scheletrici come artralgia e mialgia.	
Patologie renali e urinarie				Aumento dei livelli di creatinina plasmatica (solitamente di lieve entità, normalizzati con la prosecuzione della terapia).	Nefrite interstiziale acuta	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella					Impotenza reversibile, perdita della libido, diminuzione e della potenza sessuale, sintomi e condizioni delle ghiandole mammarie (come ginecomastia e galattorrea).	

¹ Questi eventi sono stati segnalati dopo una singola dose.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antagonisti dei recettori H₂
Codice ATC: A02B A02.

Meccanismo d'azione

Gli antagonisti dei recettori H₂, selettivi e rapidi, competono con l'istamina a livello dei recettori delle cellule parietali della mucosa dello stomaco. Questo blocco conduce a riduzione della secrezione gastrica sia del volume sia del contenuto in acido e pepsina. La durata dell'effetto è piuttosto lunga poiché 150 mg determinano una efficace riduzione della secrezione gastrica per 12 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità orale è di circa 50%. Il picco della concentrazione plasmatica è compreso, di norma, nel range 300-550 ng/ml da due a tre ore dopo la somministrazione di 150 mg. La via principale di eliminazione è quella tubulare con metabolismo ridotto. L'emivita è di 2-3 ore. Il 60-70% è escreto nelle urine e il 25% nelle feci.

Popolazioni speciali

Bambini (a partire dai 3 anni)

Dati limitati di farmacocinetica hanno dimostrato che non vi sono differenze significative nell'emivita (intervallo per i bambini a partire dai 3 anni di età: 1,7-2,2 h) e nella clearance plasmatica (intervallo per i bambini a partire dai 3 anni: 9 - 22 ml/min/kg) tra bambini e adulti sani trattati con ranitidina orale, quando la correzione è fatta 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 plasmatica è ridotta, in parte come risultato della ridotta funzionalità renale legata all'età, in parte come risultato di un aumento della biodisponibilità legata all'età, che è indipendente da qualsiasi riduzione della funzionalità renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici basati sugli studi convenzionali di farmacologia per la sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenetico e tossicità della riproduzione, non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Magnesio stearato.

Rivestimento:

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E 171)

Polidestrosio

Trietil citrato

Macrogol 800.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni in flaconi HDPE,

4 anni in blister Al/Al.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Flaconi HDPE:

Non conservare a temperatura superiore a 25°C, conservare nel contenitore originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce.

Blister Al/Al:

Non conservare a temperatura superiore a 25°C, conservare nel contenitore originale e tenere i blister nella confezione di cartone esterna per proteggerli dalla luce.

6.5 Natura e contenuto della confezioni

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo in PP o blister Al/Al contenenti: 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 o 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna particolare precauzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone HDPE 10 compresse da 150 mg	AIC 035302013
Flacone HDPE 14 compresse da 150 mg	AIC 035302025
Flacone HDPE 20 compresse da 150 mg	AIC 035302037
Flacone HDPE 28 compresse da 150 mg	AIC 035302049
Flacone HDPE 30 compresse da 150 mg	AIC 035302052
Flacone HDPE 50 compresse da 150 mg	AIC 035302064
Flacone HDPE 56 compresse da 150 mg	AIC 035302076
Flacone HDPE 60 compresse da 150 mg	AIC 035302088

Flacone HDPE 90 compresse da 150 mg	AIC 035302090
Flacone HDPE 100 compresse da 150 mg	AIC 035302102
Bliстер AL 10 compresse da 150 mg	AIC 035302114
Bliстер AL 14 compresse da 150 mg	AIC 035302126
Bliстер AL 20 compresse da 150 mg	AIC 035302138
Bliстер AL 28 compresse da 150 mg	AIC 035302140
Bliстер AL 30 compresse da 150 mg	AIC 035302153
Bliстер AL 50 compresse da 150 mg	AIC 035302165
Bliстер AL 56 compresse da 150 mg	AIC 035302177
Bliстер AL 60 compresse da 150 mg	AIC 035302189
Bliстер AL 90 compresse da 150 mg	AIC 035302191
Bliстер AL 100 compresse da 150 mg	AIC 035302203

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Gennaio 2002

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ranitidina Mylan Generics 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene ranitidina 300 mg come ranitidina cloridrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Comprese convesse rivestite con film, a forma di capsula, di colore bianco-beige con impresso "G" su di un lato e "0031" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Ulcera duodenale e gastrica. Profilassi dell'ulcera duodenale, dell'esofagite da reflusso e per il trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison.

Bambini (da 3 a 18 anni)

- trattamento a breve termine dell'ulcera peptica
- trattamento del reflusso gastro-esofageo, inclusa l'esofagite da reflusso e sollievo sintomatico della malattia da reflusso gastro-esofageo

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti, bambini e adolescenti di età superiore a 12 anni

Trattamento dell'ulcera duodenale e dell'ulcera gastrica: 150 mg due volte al giorno o 300 mg una volta al giorno dopo il pasto serale o al momento di andare a letto. Per il trattamento dell'ulcera duodenale la posologia può essere aumentata a 300 mg due volte al giorno per una durata fino a quattro settimane.

Negli anziani e nei pazienti con funzionalità renale e/o epatica compromessa, la dose sarà ridotta a 150 mg prima di coricarsi per un periodo di 4-8 settimane.

Trattamento profilattico dell'ulcera duodenale: 150 mg o 300 mg una volta al giorno dopo il pasto serale o al momento di andare a letto.

Esofagite da reflusso: 300 mg al giorno o 150 mg due volte al giorno per una durata da quattro a otto settimane o, se necessario, fino a 12 settimane.

Sindrome di Zollinger-Ellison: 150 mg tre o quattro volte al giorno. Il dosaggio può essere aumentato fino a 300 mg quattro volte al giorno. In questa patologia possono essere somministrate dosi più elevate; trattamenti con dosi fino a 6 g sono stati tollerati.

Pazienti con danno renale

Il dosaggio deve essere ridotto nei pazienti con ridotta funzionalità renale. Sono raccomandati i seguenti dosaggi in accordo con i valori della clearance della creatinina (ml/min) o dei valori della creatinina sierica:

Clearance della creatinina (mL/min)	Creatininemia (circa*) (mg/100 ml)	Dose giornaliera di ranitidina (orale)
Fino a 30	Sopra 2.6	150 mg
Oltre 30	Sotto 2.6	300 mg

* I valori della creatinina sierica sono indicativi e non rappresentano lo stesso grado di insufficienza per tutti i pazienti con ridotta funzionalità renale. Ciò è valido soprattutto per i pazienti anziani nei quali la concentrazione della creatinina sierica è una sovrastima della funzione renale.

La seguente formula può essere utilizzata per stimare la clearance della creatinina dai valori della creatininemia (mg/100 ml), dall'età (anni) e dal peso corporeo (kg). Per le donne il risultato deve essere moltiplicato per il fattore 0,85:

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

I pazienti in dialisi devono ricevere il dosaggio minore alla fine delle loro sedute dialitiche, poiché questo trattamento non rimuove la ranitidina.

Popolazione pediatrica

Bambini di età pari o superiore ai 12 anni

I bambini di età pari o superiore ai 12 anni devono assumere il dosaggio da adulti.

Bambini da 3 a 11 anni e sopra i 30 kg di peso

Vedere paragrafo 5.2 - Popolazioni speciali

Trattamento dell'ulcera peptica acuta

La dose raccomandata orale per il trattamento dell'ulcera peptica nei bambini va da 4 mg/kg/giorno a 8 mg/kg/giorno somministrati in due dosi suddivise fino a un massimo di 300 mg di ranitidina al giorno per una durata di 4 settimane. Per i pazienti non completamente guariti, sono indicate altre 4 settimane di terapia, dal momento che la guarigione avviene di solito dopo otto settimane di trattamento.

Reflusso gastro esofageo

La dose orale raccomandata per il trattamento del reflusso gastro-esofageo nei bambini va da 5 mg/kg/giorno a 10 mg/kg/giorno somministrati in due dosi suddivise in una dose massima di 600 mg (la dose massima può essere somministrata a bambini di peso superiore alla norma o adolescenti con gravi sintomi).

Neonati

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti neonati non è stata stabilita.

Pazienti anziani (oltre i 50 anni di età) Vedere paragrafo 5.2, Popolazioni speciali.

Compromissione epatica

Riduzione della dose.

Metodo di somministrazione

Per uso orale

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Rare segnalazioni suggeriscono una relazione tra il trattamento con ranitidina e la porfiria acuta. Pazienti con anamnesi di porfiria acuta non devono essere trattati con Ranitidina Mylan Generics.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima di iniziare la terapia con ranitidina nell'ulcera gastrica, deve essere esclusa la sua possibile natura maligna poiché è stato riscontrato che il trattamento con ranitidina può mascherare i sintomi associati al carcinoma dello stomaco.

La ranitidina viene eliminata dall'organismo per via renale, pertanto i livelli plasmatici del medicinale risultano aumentati nei pazienti con grave danno renale. Si raccomanda quindi particolare attenzione in pazienti anziani con ridotta funzionalità renale.

In pazienti con ridotta funzionalità renale e/o epatica e nei pazienti anziani, il dosaggio deve essere modificato come specificato al paragrafo 4.2.

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 porfiria acuta. Vedere sezione 4.3.

In pazienti quali anziani, soggetti con patologie polmonari croniche, diabete o immunocompromessi, può esserci un aumento del rischio di contrarre polmonite acquisita in comunità. Un ampio studio epidemiologico ha dimostrato un aumento del rischio di contrarre polmonite acquisita in comunità in pazienti ancora in corso di trattamento con solo ranitidina rispetto a quelli che avevano interrotto il trattamento, con un aumento del rischio relativo aggiustato osservato pari a 1,82 (IC 95% 1,26 - 2,64).

Si raccomanda un regolare controllo dei pazienti che assumono farmaci anti-infiammatori non steroidei in concomitanza con ranitidina, soprattutto negli anziani e in quelli con anamnesi di ulcera peptica.

La ranitidina causa un evidente aumento delle complicanze infettive associate con l'uso profilattico degli antagonisti dei recettori dell'istamina, rispetto al sucralfato, in pazienti con malattia a livello critico. Questo è stato dimostrato in uno studio randomizzato su 98 pazienti. L'aumento delle complicanze infettive sembra più probabilmente associato con l'inibizione della secrezione acida che non con uno specifico farmaco.

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 medicinali. Le modifiche dei parametri farmacocinetici possono rendere necessario un aggiustamento del dosaggio del medicinale interessato o l'interruzione del trattamento.

Le interazioni avvengono attraverso diversi meccanismi, tra cui:

- 1) Inibizione del sistema di ossigenasi a funzione mista legato al citocromo P450: la ranitidina alle dosi terapeutiche usuali non potenzia l'azione dei medicinali 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 medicinali 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 medicinali.
- 3) Alterazione del pH gastrico: la biodisponibilità di alcuni medicinali 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 vi 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. Questo effetto non si verifica se il sucralfato viene somministrato dopo un intervallo di 2 ore.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

La ranitidina attraversa la barriera placentare. Come per tutti i farmaci, la ranitidina deve essere usata in gravidanza solo se considerata essenziale.

Allattamento

La ranitidina viene escreta nel latte materno. Come per tutti i farmaci, la ranitidina deve essere usata durante l'allattamento al seno solo se considerata essenziale.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti della ranitidina sulla fertilità umana. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile nell'ambito di studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

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

Non è stato riportato alcun effetto, tuttavia possono comparire effetti collaterali quali mal di testa, vertigini, confusione, allucinazioni che possono influenzare la guida e l'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per la classificazione della frequenza degli effetti indesiderati è stata adottata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), molto rara ($< 1/10000$), non nota (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.

Classificazioni e per sistemi ed organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni	La ranitidina usata in pazienti gravemente feriti è associata ad un aumento statisticamente e significativo delle complicanze infettive globali rispetto al sucralfato.				Meningite asettica	
Patologie del sistema emolinfopoietico					Alterazioni della conta ematica (leucopenia, trombocitopenia). Queste alterazioni sono solitamente reversibili. Agranulocitosi o pancitopenia, a volte associate con ipoplasia o aplasia del midollo osseo.	
Disturbi del sistema immunitario ¹				Reazioni di ipersensibilità acuta alla laringe (es. eosinofilia, orticaria, edema angioneurotico, febbre, ipotensione, broncospasmo, spasmo, e dolore toracico).	Shock anafilattico.	
Disturbi psichiatrici					Confusione mentale reversibile, depressione e allucinazioni. Questi effetti	

					sono stati osservati principalmente nei pazienti gravemente malati, nei pazienti anziani e nei pazienti nefropatici e si sono risolti dopo la sospensione del trattamento con ranitidina.	
Patologie del sistema nervoso					Cefalea (a volte grave), capogiri e movimenti involontari reversibili.	
Patologie dell'occhio					Offuscamento reversibile della vista. Sono stati riportati alcuni casi di offuscamento della vista attribuibile ad alterazione dell'accomodazione.	
Patologie cardiache					Come con gli altri antagonisti dei recettori H ₂ aritmie, ad es. tachicardia, bradicardia e blocco AV.	
Patologie vascolari					Vasculite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche						Dispnea
Patologie gastrointestinali			Dolore addominale, diarrea, stipsi, nausea (nella maggior parte dei casi questi sintomi migliorano con la prosecuzione e della		Pancreatite acuta	

			terapia), vomito, crampi addominali.			
Patologie epatobiliari				Alterazioni transitorie e reversibili dei test di funzionalità epatica.	Epatite (epatocellulare, epatocanalicolare o mista) con o senza ittero, queste alterazioni sono solitamente reversibili dopo la sospensione del trattamento con ranitidina.	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Rash cutaneo	Eritema multiforme, alopecia, sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica. Fotosensibilità.	
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo					Sintomi muscolo-scheletrici come artralgia e mialgia.	
Patologie renali e urinarie				Aumento dei livelli di creatinina plasmatica (solitamente di lieve entità; normalizzati con la prosecuzione e della terapia).	Nefrite interstiziale acuta	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella					Impotenza reversibile, perdita della libido, diminuzione della potenza sessuale, sintomi e condizioni delle ghiandole mammarie (come ginecomastia e galattorrea).	

¹ Questi eventi sono stati segnalati dopo una singola dose.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

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

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antagonisti dei recettori H₂

Codice ATC: A02B A02.

Meccanismo di azione

Gli antagonisti dei recettori H₂, selettivi e rapidi, competono con l'istamina a livello dei recettori delle cellule parietali della mucosa dello stomaco. Questo blocco conduce a riduzione della secrezione gastrica sia del volume sia del contenuto in acido e pepsina. La durata dell'effetto è piuttosto lunga poiché 150 mg determinano una efficace riduzione della secrezione gastrica per 12 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità orale è di circa 50%. Il picco della concentrazione plasmatica è compreso, di norma, nel range 300-550 ng/ml da due a tre ore dopo la somministrazione di 150 mg. La via principale di eliminazione è quella tubulare con metabolismo ridotto. L'emivita è di 2-3 ore. Il 60-70% è escreto nelle urine e il 25% nelle feci.

Popolazioni speciali

Bambini (a partire dai 3 anni)

Dati limitati di farmacocinetica hanno dimostrato che non vi sono differenze significative nell'emivita (intervallo per i bambini a partire dai 3 anni di età: 1,7-2,2 h) e nella clearance plasmatica (intervallo per i bambini a partire dai 3 anni: 9 - 22 ml/min/kg) tra bambini e adulti sani trattati con ranitidina orale, quando la correzione è fatta 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 plasmatica è ridotta, in parte come risultato della ridotta funzionalità renale legata all'età, in parte come risultato di un aumento della biodisponibilità legata all'età, che è indipendente da qualsiasi riduzione della funzionalità renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici basati sugli studi convenzionali di farmacologia per la sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenetico e tossicità della riproduzione, non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato
Croscarmellosa sodica.

Rivestimento:

Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E 171)
Polidestrosio
Trietil citrato
Macrogol 8000.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Flaconi HDPE:

Non conservare a temperatura superiore a 25°C, conservare nel contenitore originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce.

Blister Al/Al:

Non conservare a temperatura superiore a 25°C, conservare nel contenitore originale e tenere i blister nella confezione di cartone esterna per proteggerli dalla luce.

6.5 Natura e contenuto della confezioni

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo in PP o blister Al/Al contenenti: 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 o 100 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna particolare precauzione.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone HDPE 12 compresse da 300 mg	AIC 035302215
Falcone HDPE 14 compresse da 300 mg	AIC 035302227
Flacone HDPE 20 compresse da 300 mg	AIC 035302239
Flacone HDPE 28 compresse da 300 mg	AIC 035302241
Flacone HDPE 30 compresse da 300 mg	AIC 035302254
Flacone HDPE 50 compresse da 300 mg	AIC 035302266
Flacone HDPE 56 compresse da 300 mg	AIC 035302278
Flacone HDPE 60 compresse da 300 mg	AIC 035302280
Flacone HDPE 90 compresse da 300 mg	AIC 035302292
Flacone HDPE 100 compresse da 300 mg	AIC 035302304

Blister AL 12 compresse da 300 mg	AIC 035302316
Blister AL 14 compresse da 300 mg	AIC 035302328
Blister AL 20 compresse da 300 mg	AIC 035302330
Blister AL 28 compresse da 300 mg	AIC 035302342
Blister AL 30 compresse da 300 mg	AIC 035302355
Blister AL 50 compresse da 300 mg	AIC 035302367
Blister AL 56 compresse da 300 mg	AIC 035302379
Blister AL 60 compresse da 300 mg	AIC 035302381
Blister AL 90 compresse da 300 mg	AIC 035302393
Blister Al 100 compresse da 300 mg	AIC 035302405

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2002

10 DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO