

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ranitidina Aurobindo 150 mg compresse rivestite con film

Ranitidina Aurobindo 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 150 mg o 300 mg di ranitidina (come ranitidina cloridrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

150 mg: compresse circolari, convesse, da bianche a giallastre, rivestite con film, incise su un lato. Diametro 10 mm.

300 mg: compresse ovali, convesse, da bianche a giallastre, rivestite con film, incise su un lato. Dimensioni della compressa: 8.2 x 17 mm.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Ulcera duodenale, ulcera gastrica benigna, esofagite da reflusso, sindrome di Zollinger-Ellison. Malattia sintomatica da reflusso gastroesofageo. Profilassi dell'ulcera duodenale cronica recidivante.

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

Posologia

Adulti/adolescenti (di età pari o superiore ai 12 anni)

Ulcera duodenale, ulcera gastrica benigna: 300 mg/24 ore, pari a 300 mg la sera o 150 mg al mattino e alla sera. La durata del trattamento è generalmente di 4 settimane. Nei pazienti la cui ulcera non sia guarita completamente dopo le 4 settimane di trattamento, il trattamento deve continuare per altre 4 settimane. Se necessario, la dose può essere aumentata fino a 300 mg mattina e sera per 4 settimane.

Profilassi dell'ulcera duodenale cronica recidivante: 150 mg la sera.

Esofagite da reflusso: 150 mg al mattino e alla sera, oppure 300 mg alla sera, per 4-8 settimane; tuttavia il dosaggio e la durata del trattamento devono essere individualizzati in base alla gravità della patologia. In casi gravi, il dosaggio nell'arco delle 24 ore può essere aumentato a 600 mg in dosi suddivise fino a un massimo di 12 settimane. La dose di mantenimento raccomandata è di 150 mg al mattino e alla sera.

Malattia sintomatica da reflusso gastroesofageo: 150 mg al mattino e alla sera per 2-4 settimane.

Sindrome di Zollinger-Ellison: 150 mg 3 volte al giorno, ma la dose può essere aumentata, se necessario. Sono state somministrate dosi giornaliere fino a 6 g di ranitidina.

La dose deve essere ridotta in presenza di compromissione della funzione epatica e/o renale e nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Bambini da 12 anni in su

Per i bambini da 12 anni in su deve essere somministrato lo stesso dosaggio degli adulti.

Bambini da 3 a 11 anni e con peso superiore a 30 Kg

Vedi paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche - Popolazione speciali di pazienti

Trattamento dell'ulcera peptica acuta

La dose orale raccomandata per il trattamento dell'ulcera peptica nei bambini è compresa tra 4 mg/Kg/die e 8 mg/Kg/die somministrate in 2 dosi suddivise fino ad un massimo di 300 mg di ranitidina al giorno per una durata di 4 settimane. Per i pazienti con una guarigione incompleta, sono indicate ulteriori 4 settimane di terapia, poiché di solito la guarigione avviene dopo otto settimane di trattamento.

Reflusso gastroesofageo

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).

Neonati

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

Pazienti con compromissione della funzione renale:

In presenza di compromissione della funzione renale, l'emivita plasmatica è più lunga e le concentrazioni nel plasma sono più alte. Di conseguenza, laddove vi sia una marcata compromissione della funzione renale, la dose deve essere almeno dimezzata, in base alla tabella seguente. La dose orale appropriata dovrebbe essere di 150 mg la sera.

Clearance della creatinina		Dose orale di ranitidina nelle 24 ore
ml/min		
> 50	< 200	150 mg x 2
5-50	200-900	150 mg x 1

La ranitidina è eliminata dall'organismo attraverso l'emodialisi. I pazienti in dialisi devono pertanto prendere la ranitidina dopo ogni dialisi.

Modo di somministrazione

Poiché gli alimenti non influiscono sull'assorbimento della ranitidina, le compresse possono essere assunte sia durante il pasto che tra un pasto e l'altro.

Le compresse possono essere ingerite intere, spezzate o frantumate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La sospetta presenza di patologie ulcerative va oggettivamente verificata in fase iniziale mediante radiografia o endoscopia allo scopo di evitare una terapia inadeguata. Nel trattamento dell'ulcera gastrica, la presenza di un tumore maligno deve essere esclusa in quanto il trattamento stesso può mascherare i sintomi del carcinoma dello stomaco.

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 nell'insufficienza renale come riportato nel paragrafo 4.2.

Una dose più bassa è raccomandata nei pazienti con compromissione della funzione epatica e negli anziani. Pochi casi clinici suggeriscono che la ranitidina può favorire il verificarsi di attacchi acuti di porfiria. Per questo motivo la ranitidina non va somministrata ai pazienti con anamnesi di porfiria acuta.

In pazienti anziani, pazienti con patologie polmonari croniche, pazienti diabetici o immunocompromessi, può verificarsi un aumento del rischio di sviluppare polmonite acquisita in comunità.

Un ampio studio epidemiologico ha mostrato un aumento del rischio di sviluppo di polmonite acquisita in comunità negli attuali utilizzatori di ranitidina in monoterapia, rispetto a coloro che avevano interrotto il trattamento, con osservazione di un aumento adeguato del rischio relativo di 1,82 (95% CI, 1,26 -2,64).

Deve essere esercitato un controllo medico regolare specialmente per pazienti anziani ed in quelli con anamnesi di ulcera peptica, in terapia con FANS contestualmente alla ranitidina.

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) 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
L'assorbimento della ranitidina può risultare diminuito se vengono somministrate contemporaneamente antiacidi o alte dosi (2 g) di sucralfato.
Questo effetto non si verifica se tali sostanze vengono somministrate dopo un intervallo di 2 ore.

2) 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 (CYP2C19), lidocaina e propranololo.

Sono stati riferiti casi di alterazione del tempo di protrombina con anticoagulanti cumarinici (ad esempio warfarin) quando il trattamento con ranitidina è iniziato. 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

Ci sono numerosi casi clinici di un incremento dei livelli plasmatici di teofillina. Le informazioni disponibili non possono escludere che un'interazione possa avvenire in alcuni individui sebbene l'interazione non è stata osservata in un numero di studi clinici.

Ci sono state segnalazioni di un incremento dei livelli plasmatici di fenitoina

3) 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

La ranitidina è escreta nel latte umano materno in quantità tali che sussiste il rischio di effetti sul neonato, anche alle dosi terapeutiche. Come altri farmaci deve essere somministrata durante l'allattamento, solo se considerata di assoluta necessità.

Fertilità

Non ci sono dati relativi all'effetto della ranitidina sulla fertilità nell'uomo. Studi sugli animali non hanno evidenziato effetti sulla fertilità nei maschi e nelle femmine (vedere paragrafo 5.3).

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

L'assunzione di ranitidina può aumentare l'effetto dell'alcool, inoltre possono verificarsi ulteriori effetti collaterali come ad esempio mal di testa, vertigini, stanchezza, confusione e allucinazioni. In queste circostanze, la capacità di reagire nonché il potere di giudizio possono essere ridotte, alterando in tal modo la capacità di guidare veicoli e la capacità di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze sono definite come segue: comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1.000, <1/100), raro (>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.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoi etico			Anemia emolitica.	Modifiche, in genere reversibili, nella conta delle cellule ematiche (leucopenia, trombocitopenia) . Agranulocitosi o pancitopenia talvolta accompagnata da ipoplasia o aplasia midollare	
Disturbi del sistema immunitari o			Reazioni di ipersensibilità (orticaria, edema angioneurotico, febbre, dispnea, tensione della gola, broncospasmo, ipotensione e dolore toracico). Questi eventi sono stati riportati successivamente	Shock anafilattico. (riportato successivamente alla somministrazione e di una singola dose).	Dispnea

			mente alla somministrazione di una singola dose. Epatite da ipersensibilità al farmaco		
Disturbi psichiatrici				Confusione mentale reversibile, depressione, allucinazioni Queste reazioni avverse sono state riportate soprattutto in pazienti con affezioni gravi, negli anziani e in pazienti con nefropatie .	
Patologie del sistema nervoso				Cefalea (a volte grave), vertigini e movimenti involontari reversibili.	
Patologie dell'occhio				Offuscamento reversibile della vista, attribuibile ad alterazione dell'accomodazione.	
Patologie cardiache				Come con gli altri H ₂ -antagonisti bradicardia, blocco atrio-ventricolare, tachicardia	
Patologie vascolari				Vasculite	
Patologie gastrointestinali		Dolori addominali, diarrea, costipazione, nausea, (questi sintomi aumentano maggiormente nel		Pancreatite acuta	

		trattamento continuato)			
Patologie epatobiliari			Insufficienza epatica, in qualche caso mortale, modifiche transitorie e reversibili dei test di funzionalità epatica	Epatite in genere reversibile (epatocellulare, colestatica o mista) con o senza ittero.	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	reazioni cutanee aspecifiche		Rash cutaneo.	Eritema multiforme, alopecia.	
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Artralgia, mialgia.	
Patologie renali e urinarie			Aumento della creatinina plasmatica (di solito in forma lieve; che si normalizza nel trattamento continuato).	Nefrite interstiziale acuta.	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile	Impotenza reversibile. Alterazioni a carico della mammella (come ginecomastia e galattorrea)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza		Febbre		

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di sovradosaggio: sono state segnalate bradicardia e dispnea. Attività muscolare non coordinata, convulsioni.

Trattamento del sovradosaggio: prescrivere una terapia sintomatica e di supporto. La ranitidina può essere eliminata dal sangue con l'emodialisi.

Tossicità: la somministrazione di 7,5 g non ha causato nell'adulto alcuna intossicazione neanche in forma lieve; 2,5 mg somministrati 4 volte/24 ore ad un neonato di 3 mesi hanno causato opistotono; 100 - 150 mg ad un bambino di 3 anni non hanno provocato alcun sintomo dopo la somministrazione di carbone.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dei recettori H₂
codice ATC: A02BA02

La ranitidina, un aminoalchilfurano sostituito, è un antagonista dei recettori H₂, che blocca in modo competitivo l'azione dell'istamina sui recettori H₂. In tal modo inibisce sia la secrezione basale che quella stimolata del succo gastrico, sia in termini di volume che di percentuale di acido cloridrico. La riduzione del volume di succo gastrico comporta anche una ridotta secrezione del pepsinogeno totale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità della ranitidina è di circa il 50%. La massima concentrazione plasmatica (300-500 ng/ml) viene raggiunta 2-3 ore dopo somministrazione orale di una dose di 150 mg. Si evidenziano ampie variazioni individuali.

Il legame alle proteine plasmatiche è di circa 15%. Il volume di distribuzione è 1,2-1,8 L/kg negli adulti e 2,5 L/kg nei bambini. La misura della clearance totale è mediamente di 570-710 ml/min negli adulti. Nei bambini e negli adolescenti, è stata osservata una clearance totale di quasi 800 ml/min/1,73 m², con ampie variazioni interindividuali.

La ranitidina è metabolizzata nel fegato in ranitidina-N-ossido, N-demetil ranitidina, ranitidina-S-ossido e nell'analogo, acido furanico. Dopo somministrazione orale, la ranitidina viene eliminata nell'arco di 24 ore per via renale come ranitidina immodificata (circa 30%), N-ossido (6%), una piccola quantità sotto forma demetilata e S-ossido e come l'analogo, acido furanico. Nei pazienti con reni sani, l'escrezione renale avviene per la maggior parte attraverso la secrezione tubulare, con una

clearance renale di circa 490-520 ml/min. La ranitidina viene pure escreta attraverso la bile.

Dopo somministrazione orale, nei pazienti con reni sani l'emivita media è di circa 2,3-3 ore. Nei pazienti con insufficienza renale, l'emivita è raddoppiata o triplicata.

In piccola misura, la ranitidina passa nel liquido cerebrospinale.

È possibile che la ranitidina attraversi la barriera placentare. Durante la gravidanza dopo iniezione endovenosa o somministrazione orale di ranitidina, la concentrazione del farmaco nel cordone ombelicale corrisponde alla concentrazione del siero materno. Dodici ore dopo il parto, la concentrazione di ranitidina nel sangue nel neonato era molto diminuita.

La ranitidina passa nel latte materno. Due ore dopo l'ingestione, il rapporto tra la concentrazione nel latte e quella plasmatica è di 1,9 (range 0,6-20,9).

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

Studi animali non rivelano rischi particolari per l'uomo in termini di tossicità acuta, effetti tossici generali, effetti sulla riproduzione, genotossicità, o cancerogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

Cellulosa microcristallina

Rivestimento:

Polimetacrilato (Eudragit E 100)

Ipromellosa

Macrogol 6000

Talco

Titanio diossido (E 171)

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

Blisters (OPA/AL/PVC/AL).

Confezioni:

150 mg: 10, 20, 30, 60, 90.

300 mg: 10, 14, 20, 30, 60, 90.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.
Via San Giuseppe, 102
21047 Saronno (Varese)
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ranitidma Actavis 150 mg: 10 compresse rivestite con film AIC n.: 036605018/M
Ranitidina Aurobindo 150 mg: 20 compresse rivestite con film AIC n.: 036605020/M
Ranitidina Aurobindo 150 mg: 30 compresse rivestite con film AIC n.: 036605032/M
Ranitidina Aurobindo 150 mg: 60 compresse rivestite con film AIC n.: 036605044/M
Ranitidina Aurobindo 150 mg: 90 compresse rivestite con film AIC n.: 036605057/M
Ranitidina Aurobindo 300 mg: 10 compresse rivestite con film AIC n.: 036605069/M
Ranitidina Aurobindo 300 mg: 14 compresse rivestite con film AIC n.: 036605071/M
Ranitidina Aurobindo 300 mg: 20 compresse rivestite con film AIC n.: 036605107/M
Ranitidina Aurobindo 300 mg: 30 compresse rivestite con film AIC n.: 036605083/M
Ranitidina Aurobindo 300 mg: 90 compresse rivestite con film AIC n.: 036605095/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

1998-04-03/2008-04-03

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO