

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RIFLUX, 150 mg, tabletki musujące

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę musująca zawiera 150 mg ranitydyny (*Ranitidinum*) w postaci chlorowodoru (co odpowiada 168 mg ranitydyny chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: aspartam 33 mg w tablecie.

Jedna tabletkę zawiera 328 mg sodu (14,3 mmol).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę musujące.

Tabletkę musująca koloru pomarańczowego, okrągła, obustronnie płaska.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie nawracających dolegliwości dyspeptycznych nie związanych z chorobą organiczną przewodu pokarmowego, takich jak zgaga, nadkwaśność soku żołądkowego, bóle w nadbrzuszu.

Lek hamuje wydzielanie kwasu solnego przez 12 godzin.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i młodzież od 16 lat:

W przypadku występowania nawracających objawów dyspeptycznych należy zastosować 1 tabletkę 150 mg, w razie potrzeby 2 razy na dobę. Nie należy stosować więcej niż 2 tabletkę preparatu na dobę.

Jeśli dolegliwości nie ustępują po 2 tygodniach leczenia, należy zweryfikować diagnozę.

Przed użyciem tabletkę należy rozpuścić w 100 ml wody, wypić roztwór po całkowitym rozpuszczeniu preparatu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym w wywiadzie.
- Fenylketonuria.
- Dzieci w wieku poniżej 16 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zawarty w preparacie sodu benzoesan może powodować reakcje alergiczne oraz wystąpienie napadu astmy u chorych na astmę. Nagłe wystąpienie uczucia ściskania w klatce piersiowej, świszczący

oddech, wysypka, świąd powiek i twarzy mogą być objawem uczulenia na preparat. Preparat zawiera sól, co należy uwzględnić stosując lek u osób na diecie ubogosodowej.

Obserwowano zmiany czasu protrombinowego podczas jednoczesnego stosowania ranitydyny i warfaryny; zalecane jest zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania ranitydyny i leków przeciwzakrzepowych oraz okresowe kontrolowanie czasu protrombinowego.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65. roku życia) są bardziej narażeni na wystąpienie działań niepożądanych ze strony układu nerwowego; należy zwrócić szczególną uwagę na subtelne lub jawne zmiany osobowości lub możliwe interakcje z innymi lekami.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z owrzodzeniem żołądka należy wykluczyć nowotworowy charakter choroby, zwłaszcza u osób, u których dolegliwości dyspeptyczne nie występowały wcześniej lub zmieniły charakter, a także u osób, u których wraz z zaburzeniami dyspeptycznymi występuje chudnięcie, ponieważ leczenie ranitydyną może maskować objawy choroby nowotworowej i opóźnić rozpoznanie.

Lek wydalany jest głównie przez nerki i dlatego zalecane jest zachowanie ostrożności podczas stosowania leku u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów dializowanych lek należy podawać po zakończeniu dializy.

Niewydolność wątroby nie wpływa na parametry farmakokinetyczne preparatu, należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania ranitydyny u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Ranitydyna może powodować nasilenie napadów porfirii ostrej; należy unikać stosowania preparatu u pacjentów z porfirią ostrą w wywiadzie.

Nie zaleca się podawania leku jednocześnie z terapią substytucyjną enzymami trzustkowymi lub w ostrym zapaleniu trzustki.

Palenie tytoniu zmniejsza skuteczność leku.

Pacjenci leczeni jednocześnie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i ranitydyną powinni być poddawani regularnej kontroli. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów w podeszłym wieku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lek może powodować zmniejszenie wchłaniania ketokonazolu i innych leków, których wchłanianie zależy od kwaśności soku żołądkowego (np. tabletki dojelitowe). Podczas jednoczesnego stosowania należy zachować przynajmniej 2 godziny przerwy między podaniem tych leków i ranitydyny.

Donoszono o zwiększeniu lub zmniejszeniu czasu protrombinowego podczas jednoczesnego stosowania z warfaryną. U osób w podeszłym wieku ranitydyna w dawce 150 mg trzy razy na dobę lub jednorazowo 300 mg przed snem powodowała obniżenie klirensu warfaryny o 60% i wydłużenie okresu półtrwania o 21%. W badaniach oceniających interakcje ranitydyny z warfaryną u pacjentów w średnim wieku, którym podawano dawki ranitydyny od 100 do 400 mg/dobę, nie obserwowano wpływu ranitydyny na klirens warfaryny lub czas protrombinowy. Nie prowadzono badań oceniających ryzyko interakcji warfaryny z ranitydyną w dawce powyżej 400 mg/dobę.

Ranitydyna może hamować metabolizm glipizidu, glibenklamidu, metoprololu, midazolamu, nifedypiny, fenytoiny, teofiliny. Jednoczesne stosowanie z fenytoiną może zwiększać ryzyko ataksji. Leki zubożniające oraz pokarm nie wpływają istotnie na parametry farmakokinetyczne ranitydyny, wydłuża się czas niezbędny do wystąpienia stężenia maksymalnego w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Lek może być stosowany w okresie ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności. W badaniach na zwierzętach (szczury, króliki), którym podawano dawki ranitydyny do 160 razy większe niż dawki zalecane u ludzi, nie wykazano niekorzystnego wpływu leku na rozrodczość i płód. Nie prowadzono odpowiednio kontrolowanych badań u ludzi.

Lek przenika do mleka kobiecego i może hamować wydzielanie żołądkowe, hamować metabolizm leków i pobudzać ośrodkowy układ nerwowy u karmionego piersią noworodka. Nie zaleca się stosowania leku w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek nie powoduje zwykle upośledzenia zdolności kierowania pojazdami oraz wykonywania innych czynności wymagających wzmożonej uwagi. Pogorszenie sprawności psychofizycznej może wystąpić, jeżeli pojawią się takie objawy niepożądane jak zawroty głowy, senność, stany splątania, niewyraźne widzenie.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania ranitydyny oceniano w trzech badaniach klinicznych obejmujących 1187 pacjentów, którym podawano ranitydynę w dawce 75 mg (maksymalnie cztery dawki na dobę przez 7 do 14 dni) i 1181 pacjentów, którym podawano placebo. Działania niepożądane obserwowano u 26% stosujących placebo i 25% w grupie pacjentów leczonych ranitydyną.

Najczęściej obserwowano występowanie:

Zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy (4% w grupie stosujących ranitydynę 75 mg i 4% w grupie placebo), zaburzenia smaku (0,3% i 0,0%).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: zakażeń górnego odcinka układu oddechowego (5,0% i 4,3%), katar (1,2% i 1,2%), grypa i objawy grypopodobne (1,6% i 1,5%).

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności lub wymioty (2,3% i 2,7%), biegunki (2,4% i 1,7%), bóle w nadbrzuszu (1,2% i 1,8%), wzdęcia lub odbijanie (1,0% i 0,9%).

Dane odnośnie możliwości występowania działań niepożądanych podczas stosowania ranitydyny w dawkach od 150 do 300 mg/dobę:

Zaburzenia układu nerwowego: stany splątania (0,08%), niepokój ruchowy, omamy wzrokowe i słuchowe. Działania niepożądane ze strony układu nerwowego są bardziej nasilone w trakcie stosowania dużych dawek leku, u osób powyżej 65 lat oraz u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i (lub) wątroby.

Zaburzenia serca: bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, tachykardia.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości (pokrzywka, obrzęk naczyń ruchomych, skurcz oskrzeli, gorączka, niedociśnienie, sporadycznie wysypki). Donoszono również o przypadkach reakcji anafilaktycznych, pokrzywki połączonej z obrzękiem twarzy oraz skurczem krtani, zespołu Stevensa-Johnsona.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: donoszono o pojedynczych przypadkach ginekomastii, impotencji, obniżenia libido u mężczyzn.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: donoszono o pojedynczych przypadkach przemijającego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, przemijającego zapalenia wątroby.

Zaburzenia żołądka i jelit: donoszono o pojedynczych przypadkach przemijającej hipergastrynemii.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: donoszono o pojedynczych przypadkach zwiększenia stężenia kreatyniny oraz o przypadkach leukopenii, granulocytopenii, trombocytopenii.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rumień wielopostaciowy i świąd skóry (niezbyt często).

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania są bardzo ograniczone. Dawki do 18 g na dobę powodowały nasilenie działań niepożądanych obserwowanych w trakcie stosowania leku w dawkach 150 do 300 mg/dobę (bradykardia, arytmia komorowa, senność, uczucie suchości w jamie ustnej, niedociśnienie).

Nie jest znane specyficzne antidotum oraz nie ma zaleceń co do swoistego sposobu postępowania.

W przypadku przedawkowania preparatu należy obserwować stan kliniczny pacjenta i w razie konieczności zastosować leczenie objawowe. W przypadku przedawkowania ranitydyny z innymi lekami należy zwrócić uwagę na metabolizm innych leków, ponieważ ranitydyna może wpływać na ich metabolizm. W razie konieczności lek można usunąć z osocza przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora H₂.

Kod ATC: A02BA02.

Ranitydyna jest kompetycyjnym i odwracalnym antagonistą receptora histaminowego H₂. Hamuje podstawowe i stymulowane wydzielanie kwasu solnego. W wyniku konkurencyjnego i selektywnego blokowania wiązania histaminy z receptorem H₂ prowadzi do zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego AMP, stymulatora działania H⁺, K⁺, ATPazy, odgrywającej zasadniczą rolę w wydzielaniu jonów wodorowych przez komórki okładzinowe żołądka. Ranitydyna w dawkach od 150 do 300 mg hamuje wydzielanie żołądkowe stymulowane przez histaminę, gastrynę, acetylocholinę, drażnienie nerwu błędnego, kofeinę i pokarm. W większym stopniu hamuje wydzielanie podstawowe i nocne, niż stymulowane pentagastryną i pokarmem.

Zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego obserwuje się także po podaniu ranitydyny w dawkach 25 mg, 75 mg i 125 mg, odpowiednio o 45%, 71% i 84% po 5 godzinach po podaniu leku. W badaniu obejmującym 15 mężczyzn, którym podawano ranitydynę w dawce 20 mg lub 80 mg, wydzielanie kwasu solnego w żołądku było obniżone odpowiednio o 58% i 93% w czasie 4 godzin po pierwszym posiłku (śniadanie) oraz o 31% i 43% po drugim posiłku.

Ranitydyna w dawce 75 mg wykazuje statystycznie i klinicznie istotnie większą niż placebo skuteczność w leczeniu objawowym zgagi i niestrawności, występujących bez choroby organicznej. W badaniu obejmującym 985 osób (491 w grupie leczonych ranitydyną 75 mg do 4 razy na dobę przez okres 2 tygodni i 494 w grupie stosujących placebo) ustąpienie objawów zgagi obserwowano u 57% pacjentów leczonych ranitydyną oraz u 42% otrzymujących placebo. U około 30% pacjentów leczonych ranitydyną i około 20% otrzymujących placebo ustąpienie objawów obserwowano w czasie 30 minut po przyjęciu leku.

Skuteczność ranitydyny w łagodzeniu objawów zgagi jest niezależna od płci i wieku pacjenta oraz pory dnia wystąpienia objawów zgagi. U pacjentów leczonych ranitydyną w dawce 75 mg do całkowitego ustąpienia objawów zgagi wystarczała mniejsza dawka leków zobojętniających sok żołądkowy niż u pacjentów otrzymujących placebo. Ustępowanie objawów zgagi obserwowane było wcześniej w grupie stosującej ranitydynę niż w grupie placebo.

Ranitydyna w dawce 75 mg stosowana 30-60 minut przed posiłkiem znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia zgagi w czasie do 4,5 godzin po posiłku (16% w grupie pacjentów leczonych ranitydyną i 5% w grupie otrzymujących placebo) lub co najmniej zmniejsza nasilenie objawów.

Porównywano farmakokinetykę i farmakodynamikę ranitydyny podawanej w postaci tabletek musujących i tabletek powlekanych w dawce 150 mg. Wykazano, że ranitydyna w postaci tabletek musujących powoduje zwiększenie pH w żołądku w krótszym czasie (10 minut po podaniu leku) niż po podaniu w postaci tabletek powlekanych.

Podwyższenie pH jest prawdopodobnie związane także z bezpośrednim działaniem substancji pomocniczych występujących w tablecie: cytrynianu sodu i wodorowęglanu sodu, które działają buforująco na treść żołądkową. Działanie to utrzymuje się przez 6-8 godzin. Połączenie działania buforującego, występującego już kilka minut po podaniu leku z działaniem wynikającym z zablokowania receptora histaminowego H₂ ma istotne znaczenie w leczeniu objawowym zgagi, zwłaszcza występującej po posiłku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lek wchłania się z przewodu pokarmowego. Biodostępność leku wynosi średnio 50% i zwiększa się nieznacznie w niewydolności wątroby. Maksymalne stężenie leku w surowicy występuje po czasie $t_{max} = 2,3 \pm 1,0$ h. Parametry farmakokinetyczne tabletek musujących odpowiadają parametrom tabletek powlekanych; jednak w pierwszej godzinie po podaniu roztworu obserwuje się znaczące zwiększenie wartości pH w żołądku, w porównaniu do tabletki powlekanej. Pokarm i leki zobojętniające sok żołądkowy nie wpływają znacząco na wchłanianie preparatu.

Dystrybucja

Ranitydyna wiąże się z białkami osocza w około 15%, przenika przez barierę krew/mózg, krew/łożysko i do mleka matki. Objętość dystrybucji V_d wynosi od 1,6 do 2,4 l/kg.

Metabolizm

Lek jest częściowo metabolizowany w wątrobie, w znacznym stopniu podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Głównymi metabolitami w moczu są: N-tlenek (<4% przyjętej dawki), S-tlenek (1%) oraz demetyloranitydyna.

Eliminacja

Okres półtrwania $t_{1/2}$ leku w osoczu wynosi $2,5 \pm 1,78$ h. Klirens nerkowy wynosi 530 ml/min. Lek wydalany jest głównie z moczem; około 30% dawki jest wydalane z moczem w postaci nie zmienionej w czasie 24 godzin. Pozostała część dawki wydalana jest z kałem. Klirens osoczowy nie zmienia się w zależności od dawki i wynosi od 6,7 do 10 ml/min kg.

U pacjentów z niewydolnością nerek obserwuje się wydłużenie okresu półtrwania (2-3-krotnie) oraz zmniejszenie klirensu osoczowego o 80%.

W niewydolności wątroby nie ma konieczności zmiany dawkowania leku; nie obserwuje się znaczących zmian całkowitego klirensu osoczowego, objętości dystrybucji oraz okresu półtrwania.

U pacjentów powyżej 65. roku życia możliwe jest dwukrotne wydłużenie okresu półtrwania; w tej grupie pacjentów należy rozważyć konieczność zmniejszenia dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych odnośnie działania kancerogennego i mutagennego ranitydyny u ludzi. Długotrwałe stosowanie u zwierząt (myszy, szczury) dawek do 2 g/kg masy ciała nie powodowało kancerogennego działania ranitydyny. W standardowych testach bakteryjnych (Salmonella, Escherichia coli) maksymalne dawki ranitydyny, stosowane w tego typu oznaczeniach, nie powodowały działania mutagennego.

Podawanie szczurom i królikom dawek do 160 razy większych niż dawki zalecane u ludzi nie wykazało wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian
Sodu wodorowęglan
Aspartam
Powidon
Sodu benzoesan
Makrogol 6000
Aromat grejpfrutowy
Aromat pomarańczowy
Annato (E 160 b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii aluminiowej termozgrzewalnej miękkiej w tekturowym pudełku.

10 tabletek musujących (5 blisterów po 2 szt.)

30 tabletek musujących (15 blisterów po 2 szt.)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

POLFARMEX S.A.

ul. Józefów 9

99-300 Kutno

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8657

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

05.03.2001 r./26.10.2005 r./23.10.2006 r./14.08.2008 r./20.11.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO