

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

**PEPTORAN 150 mg**  
**PEPTORAN 300 mg**  
filmom obložena tableta  
*ranitidin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 filmom obložena tableta sadrži 150 mg odnosno 300 mg ranitidina u obliku ranitidin klorida.  
Za pomoćne supstancui vidjeti 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Ulkus duodenuma, benigni ulkus želuca, refluksni ezofagitis, Zollinger-Ellison's sindrom.

Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest. Profilaktičko liječenje kroničnog rekurentnog ulkusa duodenuma.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli:

Duodenalni ulkus, benigni želučani ulkus: 300 mg/24 sata, ili 300 mg prije spavanja ili 150 mg ujutro i navečer. Liječenje općenito traje 4 tjedna. U onih bolesnika, u kojih ulkus nije potpuno zacijelio nakon 4 tjedna liječenja, liječenje valja nastaviti još 4 tjedna. Ukoliko je potrebno, doza se može povećati na 300 mg ujutro i navečer u trajanju od 4 tjedna.

Profilaktičko liječenje kroničnog rekurentnog duodenalnog ulkusa: 150 mg navečer.

Refluksni ezofagitis: 150 mg ujutro i navečer, ili 300 mg prije spavanja, 4 - 8 tjedana, no dozu i trajanje liječenja valja individualizirati sukladno težini stanja. U teškim se slučajevima 24-satna doza može povećati na 600 mg, a daje se u podijeljenim dozama tokom 12 tjedana. Za liječenje održavanja preporučena doza iznosi 150 mg ujutro i navečer.

Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest: 150 mg ujutro i navečer tokom 2 - 4 tjedna

Zollinger-Ellisonov sindrom: 150 mg 3 puta na dan, no doza se, ukoliko je potrebno, može povećati. Propisivale su se doze do 6 g ranitidina.

Dozu valja smanjiti u prisutnosti oštećene funkcije bubrega i/ili jetre, te u starijih bolesnika.

Djeca:

Ograničeno je iskustvo s ranitidinom u liječenju djece. Ukoliko se smatra da je poželjna smanjena sekrecija želučanog soka, može se davati 5 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno, do maksimuma od 300 mg ranitidina/24 sata.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega:

U prisutnosti oštećene funkcije bubrega poluživot u plazmi je produžen, a plazmatske su koncentracije povećane. Zbog toga, u slučaju izrazito oštećene funkcije bubrega, dozu treba barem prepолоviti, prema sljedećoj tablici. Tako bi prikladna doza za oralnu terapiju iznosila 150 mg prije spavanja.

Klirens kreatinina ml/min	Kreatinin u serumu mikromol/l	24-satna doza ranitidina Oralna doza
>50	<200	150 mg x 2
5-50	200-900	150 mg x 1

Iz tijela se ranitidin uklanja hemodijalizom. Zato bolesnici na dijalizi uzimaju ranitidin nakon svake dijalize. S obzirom na to da hrana ne utječe na apsorpciju ranitidina, tablete se mogu uzimati tokom obroka ili između njih.

#### 4.3. Kontraindikacije

Ranitidin tablete su kontraindicirane u bolesnika preosjetljivih na ranitidin ili bilo koju pomoćnu supstancu.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Malignost

Da bi se izbjeglo neadekvatno liječenje, suspektna se ulkusna bolest mora ranoj fazi objektivno verificirati rendgenom ili endoskopijom. U liječenju želučanog ulkusa, malignost se mora isključiti.

**Bolest bubrega**

Ranitidin se izlučuje preko bubrega, pa su tako plazmatske razine lijeka povećane u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Dozu valja prilagoditi kao što je navedeno gore u tablici (Poglavlje 4.2).

Rijetka klinička izvješća navode na zaključak da ranitidin može precipitirati akutne napade porfirije. Ranitidin se mora izbjegavati u bolesnika s anamnezom akutne porfirije.

Preporučuje se redovito nadzirati bolesnike koji uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove istovremeno sa ranitidinom, osobito u slučaju starijih osoba i onih s anamnezom peptičkog ulkusa.

**Upotreba u starijih bolesnika:**

Kod bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima, utvrđeno je da se stope cijeljenja ulkusa ne razlikuju od stopa koje su utvrđene kod mlađih bolesnika. Usto, nije bilo razlike u incidenciji nuspojava.

U bolesnika kao što su starije osobe s kroničnom bolesti pluća, dijabetesom, ili u imunokompromitiranih bolesnika, postoji mogućnost da bude povećan rizik od razvoja izvanbolnički stečene pneumonije. Velika je epidemiološka studija pokazala povećani rizik od razvoja izvanbolnički stečene pneumonije kod sadašnjih korisnika antagonista H<sub>2</sub> receptora u odnosu na one koji su prekinuli liječenje, kod čega je zapaženo povećanje prilagođenog relativnog rizika bilo 1,63 (95%CI, 1,07-2,48).

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ranitidin ima potencijal da negativno utječe na apsorpciju, metabolizam ili izlučivanje drugih lijekova putem bubrega. Zbog izmijenjene farmakokinetike može biti potrebno prilagoditi dozu zahvaćenog lijeka ili prekinuti liječenje.

Do interakcija dolazi preko nekoliko mehanizama, uključujući:

Inhibiciju sistema oksigenaze mješovitih funkcija koji je vezan na citokrom P450:

Ranitidin u uobičajenim terapijskim dozama ne potencira djelovanje lijekova koje inaktivira taj enzimski sistem, kao što su diazepam, lidokain, fenitoin, propranolol i teofilin.

Postoje izvješća o izmijenjenom protrombinskom vremenu kod kumarinskih antikoagulansa (npr. varfarin). Zbog uskoga terapijskog indeksa, tokom istovremenog liječenja sa ranitidinom preporučuje se detaljno nadzirati povišeno ili sniženo protrombinsko vrijeme.

Kompeticiju na renalnu tubularnu sekreciju:

S obzirom na to da se ranitidin djelomično uklanja kationskim sistemom, može negativno djelovati na klirens drugih lijekova koji se izlučuju tim putem. Postoji mogućnost da velike doze ranitidina (npr. kao što su one koje se primjenjuju u liječenju Zollinger-Ellisonova sindroma) smanje izlučivanje prokainamida i N-acetil-prokainamida, što rezultira povišenom razinom tih lijekova u plazmi.

Izmjenu želučane pH:

Postoji mogućnost negativnog utjecaja na bioraspodjivu određenih lijekova. To može rezultirati bilo povećanjem apsorpcije (npr. triazolam, midazolam, glipizid), bilo smanjenjem apsorpcije (npr. ketokonazol, atazanavir, delaviridin, gefitinib).

Nema dokaza za interakciju između ranitidina i amoksicilina ili metronidazola.

S obzirom na to da kod istovremene primjene antacida ili velikih doza sukralfata (2 g) može biti smanjena apsorpcija ranitidina iz probavnog trakta, ranitidin valja uzimati oko dva sata prije tih lijekova.

#### 4.6. Trudnoća i dojenje

**Trudnoća**

Klinička iskustva kod trudnica su ograničena. Podaci iz pokusa na životinjama ne pokazuju povećani rizik fetalnog oštećenja. Ranitidin prolazi kroz placentarnu membranu ali primjena u terapijskim dozama prilikom poroda ili kod carskog reza nije izazvala neželjene učinke na trudove, porod ili kasniji neonatalni razvoj.

**Dojenje**

Ranitidin prolazi u majčino mlijeko u takvim količinama da postoji rizik učinka na novorođenče, čak i pri terapijskim dozama. Ranitidin se može upotrebljavati tokom trudnoće i dojenja jedino ako je to neophodno.

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Ranitidin nema utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

#### 4.8. NUSPOJAVE

*Prema učestalosti, nuspojave su svrstane u slijedeće skupine:*

vrlo često	>1/10 (>10%),
često	>1/100 i <1/10 (>1% i <10%),
manje često	>1/1000 i <1/100 (> 0,1% i <1%) ,

rijetko >1/10 000 i <1/1000 (>0,01% i < 0,1%),  
vrlo rijetko <10 000 (<0,01%).

Učestalost nuspojava je procijenjena iz spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet.

**Poremećaji krvi i limfnog sistema**

Vrlo rijetko: promjene u krvnoj slici (leukopenija, trombocitopenija). Te promjene su obično reverzibilne.  
Agranulocitoza ili pancitopenija, ponekad s hipoplazijom ili aplazijom koštane srži.

**Poremećaji imunološkog sistema**

Rijetko: reakcije preosjetljivosti (urtikarija, angioneurotski edem, vrućica, bronhospazam, hipotenzija i bol u prsima).

Vrlo rijetko: anafilaktički šok

Takvi slučajevi su opisani nakon pojedinačne doze

**Psihijatrijski poremećaji**

Vrlo rijetko: reverzibilna mentalna smetenost, depresija i halucinacije  
Te nuspojave su najčešće opisane kod teško bolesnih i starijih bolesnika.

**Poremećaji nervnog sistema**

Vrlo rijetko: glavobolja (ponekad teška), omaglica i reverzibilni poremećaji nehotičnih kretnji

**Poremećaji oka**

Vrlo rijetko: reverzibilni zamučeni vid

Opisani su slučajevi zamućenoga vida, što je sugeriralo na poremećaje akomodacije

**Srčani poremećaji**

Vrlo rijetko: kao i drugi antagonisti H<sub>2</sub> receptora - bradikardija i AV blok

**Krvožilni poremećaji**

Vrlo rijetko: vaskulitis

**Poremećaji probavnog sistema**

Vrlo rijetko: akutni pankreatitis, proljev

**Poremećaji jetre i žuči**

Rijetko: prolazne i reverzibilne promjene u testovima jetrene funkcije

Vrlo rijetko: hepatitis (hepatocelularni, hepatokanalikularni ili miješani) sa ili bez žutice, koji je obično reverzibilan.

**Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

Rijetko: kožni osip

Vrlo rijetko: eritema multiforme, alopecija

**Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva**

Vrlo rijetko: muskuloskeletni simptomi kao što su artralgijska i mialgijska

**Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema**

Vrlo rijetko: akutni intersticijski nefritis

**Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki**

Vrlo rijetko: reverzibilna impotencija, ginekomastija

Sigurnost primjene ranitidina je utvrđena kod djece 0 do 16 godina sa poremećajima lučenja želučane kiseline. Općenito se dobro podnosi i ima sličan profil nuspojava kao i kod odraslih.

Podaci u dugotrajnoj upotrebi su ograničavajući, posebno u pogledu rasta i razvoja.

#### 4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja: Opisane su bradikardija i dispneja. Nekoordinirana mišićna aktivnost, konvulzije.

Liječenje predoziranja: Potrebno je dati simptomatsku i suportivnu terapiju. Ukoliko je potrebno, ranitidin se iz plazme može ukloniti hemodijalizom.

Toksičnost: doza od 7,5 g nije u odrasle osobe uzrokovala nikakvu ili je uzrokovala blagu intoksikaciju; doza od 2,5 mg 4 puta/24 sata izazvala je u 3-mjesečnog djeteta opistotonus; doza od 100-150 mg nije u 3-godišnjaka je izazvala nikakve simptome nakon što je primijenjen aktivni ugljen.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina

A02BA02 - Pripravci koji djeluju na probavni sistem i metabolizam; Lijekovi za poremećaje kislosti; Pripravci za liječenje peptičkog ulkusa i GERB; Antagonisti H<sub>2</sub> receptora.

Ranitidin je pouzdan antiulkusni lijek iz skupine antagonista H<sub>2</sub>-receptora. U propisanim dozama snažno koči bazalnu i stimuliranu sekreciju želučane kiseline te znatno smanjuje količinu želučanog soka i sadržaj pepsina.

Antisekretorno djelovanje zbiva se na razini želučanih parijetalnih stanica mehanizmom selektivne blokade histaminskih H<sub>2</sub>-receptora. Terapijski učinak ranitidina započinje brzo i traje razmjerno dugo. Najviša se koncentracija u plazmi postiže dva do tri sata nakon oralne primjene. Pojedinačna doza od 150

mg uspješno koči kiselu želučanu sekreciju tokom 12 sati. Jedna večernja doza od 300 mg dostatna je za održavanje povišene pH vrijednosti tokom cijele noći i sljedećeg dana.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon oralne primjene, ranitidin ima bioraspoloživost od oko 50%. Maksimalna se plazmatska koncentracija (300 - 500 ng/ml) postiže 2 -3 sata nakon uzimanja oralne doze od 150 mg. Dolazi do velikih individualnih varijacija.

Vežanje na proteine plazme je oko 15%. Volumen raspodjele je 1,2-1,8 l/kg u odraslih i 2,5 l/kg u djece. Mjerenje ukupnog klirensa pokazalo je u odraslih prosječnu vrijednost od 570-710 ml/min. U djece i adolescenata došlo je do gotovo 800 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, s velikim interindividualnim varijacijama.

Ranitidin se metabolizira u jetri u ranitidin-N-oksidi, N-desmetil ranitidin, ranitidin-S-oksidi i analog, furansku kiselinu. Nakon oralne primjene, ranitidin se izlučuje unutar 24 sata preko bubrega kao oko 30% nekonvertiranog ranitidina, 6% N-oksida, mala količina u demetiliranom i S-oksidiranom obliku, te kao analog, furanska kiselina. U bolesnika sa zdravim bubrezima, izlučivanje bubregom odvija se najvećim dijelom preko tubularne sekrecije, kod čega bubrežni klirens iznosi oko 490-520 ml/min. Ranitidin se također izlučuje preko žuči.

Nakon oralne ingestije, prosječni poluživot u bolesnika sa zdravim bubrezima je 2,3-3 sata. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, poluživot je udvostručen ili utrostručen.

Ranitidin u vrlo maloj mjeri prelazi u cerebrospinalnu tekućinu.

Ranitidin može prolaziti kroz placentnu barijeru. Nakon intravenske injekcije ili oralne doze ranitidina tokom trudnoće, koncentracija ranitidina u pupkovini odgovara serumskoj koncentraciji majke. Dvanaest sati nakon poroda, u djeteta je koncentracija ranitidina u krvi bila vrlo niska.

Ranitidin prelazi u majčino mlijeko. Dva sata nakon unosa, omjer između koncentracija u mlijeku i plazmi iznosi 1,9 (raspon 0,6 - 20,9).

Djeca (3 godine i starija)

Ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju da nema značajnih razlika u poluživotu (raspon za djecu od 3 godine naviše: 1,7 - 2,2h) i plazmatskom klirensu (raspon za djecu od 3 godine naviše: 9 - 22 ml/min/kg) između djece i zdravih odraslih osoba koje oralno primaju ranitidin, kada se izvrši korekcija za tjelesnu težinu.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Studije na životinjama nisu pokazale poseban rizik u pogledu akutne toksičnosti, općenito toksičnog djelovanja, učinka na reprodukciju, genotoksičnost ili kancerogenost.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih supstanci

*Jezgra*

Celuloza, mikrokristalna  
Natrij škroboglikolat, vrste A  
Silicij dioksid, bezvodni  
Magnezij stearat  
Ksantanska guma

*Ovojnica*

Poli(vinilni alkohol), hidrolizirani  
Titan dioksid (E171)  
Talk  
Lecitin

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

### 6.3. Rok trajanja

Peptoran 150 mg: 3 godine od datuma proizvodnje.

Peptoran 300 mg: 2 godine od datuma proizvodnje.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25°C.

### 6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Peptoran 150 mg: 20 (2x10) filmom obloženih tableta u blisteru (OPA/Al/PVC/Al).

Peptoran 300 mg: 10 (1x10) filmom obloženih tableta u blisteru (OPA/Al/PVC/Al).

### 6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Ne postoje posebne upute o upotrebi/rukovanju.

6.7. Režim izdavanja lijeka  
Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ  
PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA  
PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET  
PLIVA d.o.o.  
Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET  
Filmom obložena tableta, 20 x 150 mg - datum: 12.07.2011; broj rješenja: 04-07.1-611-74/10  
Filmom obložena tableta: 10 x 300 mg - datum: 12.07.2011; broj rješenja: 04-07.1-611-75/10