

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ranitidina Apotex 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Ranitidina Apotex 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 150 mg ó 300 mg de ranitidina en forma de ranitidina hidrocloreuro.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película, redondos, de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

- Úlcera duodenal.
- Úlcera gástrica benigna.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Profilaxis de la hemorragia recurrente en pacientes con úlcera sangrante
- Esofagitis péptica y tratamiento de los síntomas asociados.
- Profilaxis de la hemorragia gastrointestinal debida a ulcera de estrés, en enfermos graves
- En el preoperatorio, en pacientes con riesgo de síndrome de aspiración ácida (síndrome de Mendelson), especialmente pacientes obstétricos durante el parto.

Población pediátrica (de 3 a 18 años)

- Tratamiento a corto plazo de la úlcera péptica
- Tratamiento del reflujo gastroesofágico, incluyendo esofagitis por reflujo y alivio sintomático del reflujo gastroesofágico.

Antes de prescribir ranitidina, el médico debe asegurarse, realizando anamnesis completa y empleando los medios diagnósticos apropiados, que el cuadro clínico corresponde a una de las indicaciones.

Ranitidina no debe ser utilizada para corregir dispepsias, gastritis, ni otro tipo de molestias menores.

Se debe excluir la posibilidad de que el proceso tratado sea de naturaleza neoplásica, donde el medicamento, al aliviar la sintomatología, puede enmascarar la evolución del cuadro.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

En la **úlcera duodenal activa** la dosis recomendada es de 150 mg por vía oral, dos veces al día (mañana y noche), sin que sea necesario ajustarlas a las comidas. Puede ser igualmente efectiva una dosis única de 300 mg por la noche.

Estas pautas se mantendrían, en cualquier caso, durante 4 ó 6 semanas, incluso si se ha conseguido alivio de los síntomas en menos tiempo, pudiendo suspenderse antes si existe comprobación objetiva (por ejemplo, fibroscopia) de que la úlcera ha cicatrizado.

En pacientes que han respondido a un curso de tratamiento corto, particularmente en aquellos con historial de úlcera recurrente, se recomienda el tratamiento de mantenimiento con una dosis reducida de un comprimido de 150 mg por la noche.

En la **úlcera gástrica activa benigna**, se recomienda una dosis de 150 mg, dos veces al día, ó 300 mg por la noche durante 6 semanas.

En la **esofagitis péptica**, se recomienda administrar 150 mg, dos veces al día, o 300 mg por la noche. La duración del tratamiento es de hasta 6-8 semanas, o, si fuera necesario, 12 semanas. En pacientes con esofagitis moderada a grave, la dosis de ranitidina puede aumentarse a 150 mg, cuatro veces al día, hasta 12 semanas. Para el tratamiento a largo plazo se recomienda administrar 150 mg por vía oral, dos veces al día. Para el **tratamiento de los síntomas asociados**, se recomienda administrar 150 mg dos veces al día por vía oral durante dos semanas; este régimen puede continuar durante otras dos semanas, en aquellos pacientes en los que la respuesta inicial no fue adecuada.

En el **síndrome de Zollinger-Ellison** la dosis inicial es de 150 mg, tres veces al día, aumentándola si es necesario. Los pacientes con este síndrome han recibido dosis hasta un máximo de 6 gramos/día.

En la **prevención del síndrome de Mendelson**, se administrará una dosis oral de 150 mg dos horas antes de la anestesia general, y, preferiblemente, otra dosis de 150 mg la tarde anterior. Alternativamente, administrar 50 mg por vía intramuscular o intravenosa lenta 45 a 60 minutos antes de la anestesia. En pacientes obstétricas, se administrarán 150 mg al comenzar el parto y se continuará administrando 150 mg en intervalos de seis horas. Debido a que el vaciado gástrico y la absorción de medicamentos se retrasan durante el parto, si fuese preciso someter a la paciente a anestesia general de emergencia antes de las dos horas de haber tomado el último comprimido, se recomienda administrar antes de la inducción de la anestesia una preparación líquida de antiácido (ejemplo citrato sódico). Se tomarán asimismo las medidas usuales para prevenir la aspiración ácida.

En la **profilaxis de la hemorragia gastrointestinal debida a úlcera de estrés, en enfermos graves, y profilaxis de hemorragia recurrente en pacientes con úlcera sangrante** la administración intravenosa debe sustituirse por la oral tan pronto como las condiciones del paciente lo permitan. La dosis oral de 150mg dos veces al día.

Población pediátrica

Adolescentes a partir de 12 años de edad

En adolescentes a partir de 12 años de edad se debe administrar la misma dosis que en adultos

Niños de 3 a 11 años y con un peso superior a 30 kg

Ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas-Poblaciones especiales de pacientes.

Tratamiento agudo de la úlcera péptica

La dosis oral recomendada para el tratamiento de la úlcera péptica en niños es de 4 mg/kg a 8 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 300 mg de ranitidina al día durante 4 semanas. Aquellos pacientes con una curación incompleta pueden ser tratados durante 4 semanas más ya que la curación normalmente ocurre después de 8 semanas de tratamiento

Reflujo gastroesofágico

La dosis oral recomendada para el tratamiento del reflujo gastroesofágico en niños es de 5 mg/kg/día a 10 mg/kg/día, administrada como dos dosis distintas, hasta un máximo de 600 mg (el uso de la dosis máxima es más apropiada en niños con un peso mayor o adolescentes con síntomas graves).

Este medicamento no es adecuado para la administración en niños entre 3 y 11 años debido a que los comprimidos no se pueden dividir para adecuar la dosis a su peso ni se pueden triturar para tragarlos más fácilmente.

Neonatos

No se ha establecido la eficacia y seguridad en recién nacidos.

Pacientes mayores de 50 años

Ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas – Poblaciones especiales de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal

Pueden elevarse los niveles plasmáticos de ranitidina en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min). La dosis diaria recomendada para estos pacientes no debe ser superior a 150 mg.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o machacar.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a ranitidina o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Pacientes con porfiria aguda.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de comenzar el tratamiento en pacientes con úlcera gástrica, debe excluirse la posible existencia de un proceso maligno ya que el tratamiento con ranitidina podría enmascarar los síntomas del carcinoma gástrico.

Dado que la ranitidina se excreta por vía renal, los niveles plasmáticos del fármaco se incrementan en pacientes con insuficiencia renal grave. La posología debe ajustarse como se detalla en la sección 4.2. Pacientes con insuficiencia renal.

Raramente se han comunicado casos indicativos de que ranitidina puede precipitar ataques de porfiria aguda. Por consiguiente, se debe evitar la administración de ranitidina a pacientes con historial de porfiria aguda (ver sección 4.3).

En pacientes de edad avanzada, personas con enfermedad pulmonar crónica, diabetes o los inmunocomprometidos, puede que exista un aumento del riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad. En un estudio epidemiológico grande se ha demostrado un aumento del riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad en los pacientes que tomaban antagonistas de los receptores H₂ frente a aquellos que habían finalizado el tratamiento, con un incremento del riesgo relativo ajustado observado del 1,82 (95% CI, 1,26-2,64).

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

- Prueba de secreción ácida gástrica: no debe administrarse ranitidina 24 horas antes de la prueba.
- Pruebas cutáneas con extractos de alérgenos: ranitidina puede disminuir la respuesta de eritema/edema por la inyección subcutánea de extractos alérgicos y, por consiguiente, no debe tomarse ranitidina en las 24 horas anteriores a la prueba.
- Prueba de proteínas en orina: puede producirse una reacción falsamente positiva con Multistix[®] durante el tratamiento con ranitidina, por lo que se recomienda que las pruebas se realicen con ácido sulfosalicílico.

Población pediátrica

La experiencia clínica con ranitidina en niños es muy limitada, por lo que la conveniencia de emplearla debe ser evaluada, en cada caso concreto, frente a la posibilidad de riesgos iatrogénicos imprevistos. La dosis oral recomendada para el tratamiento de la úlcera péptica en niños se indica en la sección 4.2.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ranitidina puede afectar potencialmente la absorción, metabolismo o la eliminación renal de otros fármacos. La alteración de las características farmacocinéticas puede requerir de un ajuste de la dosis de los medicamentos afectados o la interrupción del tratamiento.

Las interacciones ocurren por distintos mecanismos entre los que se encuentran:

- 1) Inhibición del sistema de las oxigenasas de función mixta, ligado al citocromo P450:
Ranitidina a dosis terapéuticas habituales no potencia la acción de fármacos que son metabolizados por esta enzima tales como diazepam, lidocaína, fenitoína, propranolol y teofilina.
Se han comunicado casos de modificación del tiempo de protrombina con anticoagulantes cumarínicos (por ejemplo warfarina). Debido a su estrecho margen terapéutico, se recomienda una monitorización estrecha del aumento o disminución del tiempo de protrombina durante el tratamiento concomitante con ranitidina.
- 2) Competencia por la secreción a través del túbulo renal:
Debido a que ranitidina se elimina parcialmente a través de un sistema catiónico, puede afectar al aclaramiento de otros fármacos que se eliminan por esta ruta.
Dosis elevadas de ranitidina (por ejemplo las utilizadas para el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison) pueden disminuir la excreción de procainamida y N-acetilprocainamida, causando un aumento de los niveles plasmáticos de estos fármacos.
- 3) Modificación del pH gástrico:

La biodisponibilidad de algunos fármacos puede verse afectada produciéndose bien un aumento de la absorción (por ejemplo triazolam, midazolam, glipizida) o bien una disminución de la absorción (por ejemplo ketoconazol, atazanavir, delaviridina, gefitinib).

No hay evidencia de interacción entre ranitidina administrada por vía oral y amoxicilina y metronidazol.

Aunque probablemente carece de significación clínica, la absorción de ranitidina puede disminuir con la administración concomitante en ayunas de antiácidos con alta capacidad de neutralización (>100mEq; por ejemplo, altas dosis de hidróxido de aluminio o magnesio).

La absorción de ketoconazol puede reducirse por la administración de agentes que reducen la secreción ácida. Los antagonistas de los receptores H₂ de la histamina, tal como ranitidina, deben administrarse por lo menos 2 horas antes del ketoconazol.

La administración concomitante de dosis elevadas (2 gramos) de sucralfato puede disminuir la absorción de ranitidina. Este efecto no tiene lugar, si la administración de sucralfato se realiza 2 horas después de la de ranitidina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Ranitidina atraviesa la barrera placentaria. Las dosis terapéuticas administradas a pacientes obstétricas, durante el parto o cesárea, no han mostrado ningún efecto adverso sobre el mismo o sobre el progreso neonatal.

Lactancia

Ranitidina se excreta en la leche materna.

Se recomienda evitar la administración durante el embarazo (especialmente en los tres primeros meses) o en la lactancia, a menos que a juicio del médico se estime imprescindible.

Fertilidad

No hay datos disponibles de los efectos de ranitidina sobre la fertilidad en humanos. En estudios con animales no se han observado efectos sobre la fertilidad en machos ni en hembras (ver sección 5.3).

Los estudios de teratogénesis experimentales negativos no permiten sospechar malformaciones en la especie humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque no son de esperar efectos en este sentido, si se producen mareos, no se debe conducir ni utilizar maquinaria peligrosa.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias de eventos adversos se han estimado a partir de notificaciones espontáneas de los datos post-comercialización.

Se ha utilizado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) o Muy raras ($< 1/10.000$) incluyendo notificaciones aisladas.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: cambios en el recuento sanguíneo como leucopenia y trombocitopenia (normalmente reversibles). Agranulocitosis o pancitopenia y, en ocasiones, acompañadas de hipoplasia o aplasia medular.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones de hipersensibilidad (urticaria, edema angioneurótico, fiebre broncoespasmo, hipotensión, y dolor torácico,).

Muy raras: shock anafiláctico.

No conocidas: disnea

Estas reacciones han ocurrido tras la administración de una sola dosis oral de ranitidina.

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: confusión mental transitoria, depresión, y alucinaciones, , especialmente en pacientes gravemente enfermos, de edad avanzada y y en pacientes nefróticos..

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras: cefalea (algunas veces grave), mareos y trastornos de movimientos de tipo involuntarios.

Trastornos oculares

Muy raras: visión borrosa reversible.

Se han notificado casos de visión borrosa, lo cual sugiere un cambio en la acomodación del ojo.

Trastornos cardiacos

Muy raras: al igual que otros antagonistas del receptor H₂, puede aparecer bradicardia, bloqueo auriculoventricular y taquicardia.

Trastornos vasculares

Muy raras: vasculitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy raras: pancreatitis, diarrea.

Poco frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento, náuseas (generalmente estos síntomas mejoran con el tratamiento continuado).

Trastornos hepatobiliares

Raras: cambios transitorios y reversibles de las pruebas de la función hepática.

Muy raras: hepatitis (hepatocelular, canalicular y mixta) acompañada o no de ictericia, usualmente reversible.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: erupción ("rash") cutánea.

Muy raras: eritema multiforme y alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: síntomas musculoesqueléticos artralgias y mialgias.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: nefritis intersticial aguda.

Raras: aumento de la creatinina plasmática (normalmente ligero, que se normaliza durante el tratamiento continuado).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras: impotencia reversible. Síntomas y trastornos de la mama tales como ginecomastia y galactorrea.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

Población pediátrica

La seguridad de ranitidina se ha determinado en niños y adolescentes de 0 a 16 años con enfermedades relacionadas con la acidez y por lo general fue bien tolerada, con un perfil de reacciones adversas similar al de la población adulta. Los datos de seguridad a largo plazo son limitados, en especial aquellos relacionados con el crecimiento y desarrollo.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

La acción de ranitidina es muy específica y no se esperan problemas concretos tras una sobredosis con las formulaciones de ranitidina

Tratamiento

Se procederá a un tratamiento sintomático y de mantenimiento según corresponda.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiulcerosos: antagonistas del receptor H₂, código ATC: A02BA02.

Mecanismo de acción

Ranitidina es un antagonista de los receptores H₂ de la histamina de acción específica y rápida. Inhibe la secreción, tanto la estimulada como la basal, de ácido gástrico, reduciendo el volumen y el contenido en ácido y pepsina de la secreción.

Efectos farmacodinámicos

Su efecto tiene una duración relativamente prolongada, de manera que una dosis única de 150 mg suprime eficazmente la secreción de ácido gástrico durante 12 horas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de 150 mg de ranitidina por vía oral, las concentraciones plasmáticas máximas (de 300 a 550 ng/ml) se alcanzaron después de 1-3 horas. Aparecen dos picos definidos o una meseta en la fase de absorción como resultado de la reabsorción del fármaco excretado en el intestino. La biodisponibilidad absoluta de ranitidina por vía oral es de alrededor del 50%-60% y las concentraciones plasmáticas aumentan proporcionalmente con incrementos de dosis de hasta 300 mg.

Distribución

Ranitidina no se une completamente a las proteínas plasmáticas (15%), pero presenta un amplio volumen de distribución de 96 a 142 L.

Metabolismo o Biotransformación

Ranitidina no se metaboliza completamente. La eliminación del fármaco es, fundamentalmente, por secreción tubular.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas disminuyen biexponencialmente, con una semivida de 2-3 horas. La principal ruta de eliminación es la vía renal. Tras la administración por vía intravenosa de 150 mg de 3H-ranitidina (ranitidina marcada con tritio), se recuperó el 98% de la dosis, incluyendo 5% en heces y 93% en orina, de los cuales el 70% correspondían a fármaco inalterado. Tras la administración por vía oral de 150 mg de 3H-ranitidina, se recuperó el 96% de la dosis, 26% en heces y 70% en orina, de los cuales el 35% correspondían a fármaco inalterado. Menos del 3% de la dosis se excreta en la bilis. El aclaramiento renal es aproximadamente 500 ml/min, lo cual excede la filtración glomerular indicando secreción tubular renal neta.

Poblaciones especiales de pacientes

Población pediátrica (de 3 años en adelante)

Los escasos datos farmacocinéticos han mostrado que no hay diferencias significativas en la semivida (rango para los 3 años de edad y edades superiores: 1,7-2,2 h) y aclaramiento plasmático (rango para los 3 años de edad y edades superiores: 9-22 ml/min/kg) entre las poblaciones pediátrica y adulta sanas que recibieron ranitidina por vía oral, una vez se hizo el ajuste por peso corporal.

Pacientes mayores de 50 años

Como consecuencia del deterioro de la función renal asociada a la edad, la semivida del fármaco se prolonga (de 3 a 4,7 horas) y el aclaramiento renal se reduce, en pacientes mayores de 50 años. La exposición sistémica y la acumulación son un 50 % mayor respecto a pacientes menores de 50 años. Este incremento supera el efecto de deterioro de la función renal asociado a la edad, e indica un aumento de la biodisponibilidad en pacientes mayores.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos han revelado que no existen riesgos especiales en humanos en base a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad sobre la reproducción y desarrollo.

Se han realizado exhaustivos estudios toxicológicos de evaluación de la seguridad de ranitidina, utilizando dosis muy superiores a las administradas en el uso clínico. Los resultados muestran que ranitidina carece de efectos tóxicos tras administración única y repetida. En estudios de organogénesis, ranitidina no causa efectos teratogénicos y, en estudios de mutagenicidad y oncogenicidad, carece de potencial genotóxico y oncogénico. La dilatada experiencia clínica confirma la seguridad de la utilización del fármaco.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Carboximetilalmidón sódico (almidón de patata)
Povidona
Estearato de magnesio.

Recubrimiento del comprimido:

Hípromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol 6000

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ranitidina Apotex se comercializan en blíster de aluminio/aluminio.

Ranitidina Apotex 150 mg comprimidos recubiertos: envases de 28 y 500 comprimidos recubiertos.

Ranitidina Apotex 300 mg comprimidos recubiertos: envases de 14, 28 y 500 comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Apotex Europe, B.V.
Archimedesweg, 2
2333 CN Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ranitidina Apotex 150 mg comprimidos recubiertos: 63.311
Ranitidina Apotex 300 mg comprimidos recubiertos: 63.310

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2010