

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-4198/15.10.06	
699/10.07.01	<i>Велу</i>



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**RANIBERL® 150**

**РАНИБЕРЛ® 150**



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Raniberl® 150  
Раниберл® 150

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка Raniberl 150 съдържа като активна съставка 167mg ранитидин хидрохлорид, еквивалентни на 150 mg ранитидин.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка филмирана

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Показания

За лечение на заболявания на горната част на стомашно-чревния тракт, където е показано намаление на стомашната киселина, като

- дуоденална язва,
- доброкачествена стомашна язва,
- противорецидивно лечение на дуоденална и стомашна язва.
- рефлукс-езофагит

Продължаване на профилактиката на рецидивиращо кървене и поддържащи мерки при кървене от ерозии или улцерации в стомаха и дуоденума, започната с ранитидин в инжекционна форма.

#### *Специални забележки*

Raniberl 150 не е показан за слабо изразени стомашно-чревни оплаквания, напр. чувствителен стомах. С подходящи мерки трябва да се изключи възможна злокачественост, особено преди лечение на стомашна язва.

#### 4.2. Дозировка и начин на употреба

Следните указания се отнасят за възрастни с нормална бъбречна функция:

При дуоденална и доброкачествена стомашна язва, 2 филмирани таблетки Raniberl 150 (еквивалентни на 300 mg ранитидин) се вземат след вечеря или преди лягане или 1 филмирана таблетка Raniberl 150 (еквивалентна на 150 mg ранитидин) се взема сутрин и вечер. При това лечение язвите обикновено заздравяват за 4 седмици. Ако язвата при отделни пациенти не е заздравяла напълно след 4-седмично лечение, лечението трябва да продължи със същата доза за още 4 седмици.

Пациентите трябва да се изследват ендоскопски на редовни интервали.



При рефлукс-езофагити 2 таблетки Raniberl 150 се вземат след вечеря или преди лягане или 1 таблетка Raniberl 150 се взема сутрин и вечер в продължение на 8 седмици, при необходимост - и за 12 седмици.

Веднага след като пероралният прием отново стане възможен, профилактиката на стрес-индуцирани лезии на лигавицата на горната част на стомашно-чревния тракт, започната с ранитидин в инжекционна форма, трябва да продължи с 1 таблетка Raniberl 150 два пъти дневно докато съществува рискът.

Таблетките може да се вземат независимо от храненето.

#### *Дозировка при деца над 10 години*

Лечението с Raniberl 150 обикновено е неподходящо за тази група пациенти. Употребата трябва да се ограничи при стриктно прецизиране на показанията и краткосрочно лечение. Дневната доза е 2 mg/kg телесно тегло два пъти дневно, до максимално 300 mg ранитидин дневно, разделени на 2 единични дози.

#### *Указания за дозиране при пациенти с увредена бъбречна функция*

Препоръчват се следните дозировки според креатининовия клирънс (ml/min) и стойностите на серумния креатинин (mg/100 ml):

Креатининов клирънс (ml/min)	Серумен (приблизително)* (mg/100 ml)	Raniberl 150 дневна доза (перорална)
до 30	над 2.6	150 mg ранитидин
над 30	под 2.6	300 mg ранитидин

\* Стойностите на серумния креатинин са препоръчителни стойности, които не отразяват точно еднаква степен на увреждане при пациентите с увредена бъбречна функция. Това важи особено за пациенти в напреднала възраст, при които бъбречната функция е надценена поради серумните концентрации на креатинина.

Може да се използва следната формула за оценка на креатининовия клирънс от измерения серумен креатинин (mg/100 ml), възрастта (в години) и телесното тегло (в kg). Резултатът се умножава с коефициент 0.85 при жените.

$$\text{Креатининов клирънс} = \frac{(140 - \text{възраст}) \times \text{телесно тегло}}{(\text{ml/min}) 72 \times \text{серумен креатинин}}$$

Ранитидинът може да се отдели чрез диализа. Нивата на ранитидина в кръвта се намаляват при хемодиализа. Поради това пациентите на диализа трябва да получат горната доза ранитидин след диализата.

Raniberl 150 таблетки се гълтат без да се дъвчат с малко течност.



#### 4.3. Противопоказания

Raniberl 150 не трябва да се прилага при известна свръхчувствителност към активната съставка ранитидин или някоя от другите съставки.

Показанията трябва да се прецизират стриктно при деца над 10 години и при младежи до 14 години. По-малки деца не трябва да се лекуват до набирането на достатъчен опит (вж. 4.2. *Дозировка и начин на приложение*).

#### 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Raniberl 150 не е показан за слабо изразени стомашно-чревни оплаквания, напр. чувствителен стомах. С подходящи мерки трябва да се изключи възможна злокачественост, особено преди лечение на стомашна язва.

При едновременна употреба на ранитидин и теофилин трябва да се контролират нивата на теофилина и при нужда дозата на теофилина трябва да се коригира (вж 4.5. *Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие*).

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

При високи дози на Raniberl 150 може да се намали екскрецията (подтискане на тубулната секреция) на прокаинамид и N-ацетилпрокаинамид. Резорбцията на Raniberl 150 може да се намали от антиациди или сукралфат. Поради това Raniberl 150 трябва да се приема приблизително 2 часа преди тези лекарства.

Неблагоприятно влияние върху разграждането на теофилина и/или увеличаване на плазмените нива на теофилина от ранитидин е било доказано по време на клиничните изпитвания. Съществуват отделни съобщения обаче за пациенти, при които увеличение на нивата на теофилина и симптоми на предозиране с теофилин са били наблюдавани при комбинирана терапия с ранитидин и теофилин. Поради това при едновременно лечение с Raniberl 150 нивата на теофилина трябва да се контролират и при нужда дозата на теофилина да се коригира.

В случай, че се приемат лекарства, чиято резорбция зависи от рН (напр. кетоконазол), трябва да се има предвид променената резорбция на тези вещества.

Ефектът на алкохола може да се увеличи при едновременно консумиране с Raniberl 150 и е възможно да възникнат други нежелани ефекти, напр. главоболие, световъртеж, умора, объркване, възбуда, както и халюцинации.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Raniberl 150 може да се прилага по време на бременност след строга преценка на показанията, тъй като досега има ограничен опит при хора (липсва опит от първите три месеца на бременността).

Изследванията върху животни не са показали данни за ембриотоксичност.

Активната съставка преминава в кърмата. Тъй като ефектите от резорбцията на ранитидин при кърмачето не са известни и не може да се изключи нарушение на стомашната киселинна секреция, кърменето трябва да се избягва по време на лечение.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



При едновременно консумиране на алкохол с Raniberl 150 може да повлияят неблагоприятно дейности, които изискват висока степен на концентрация, координация и способност за бързо вземане на решения (напр. шофиране, работа с машини, работа на височина и др.).

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Понякога при лечение с Raniberl 150 са се появявали главоболие, умора, световъртеж, кожен обрив, в редки случаи еритема мултиформе, сърбеж, диария, запек или гадене. Оплакванията обикновено отзвучават при продължаване на лечението. Съобщават се и редки случаи на артралгия и миалгия. В изключителни случаи при лечение с Raniberl 150 се появява засилена загуба на коса (алопеция).

Появяват се и временни промени в чернодробните проби, които преминават при продължаване или спиране на лечението.

Рядко при лечение с Raniberl 150 е наблюдаван хепатит с или без жълтеница. Промените обикновено са отзвучавали след преустановяване на терапията.

Рядко са възниквали увеличения на стойностите на плазмения креатинин. Те обикновено са слабо изразени и по правило се нормализират при продължаване на лечението с Raniberl 150.

Много рядко се появява аритмия като тахикардия, брадикардия и AV блок.

Спорадично при лечение с Raniberl 150 са се появявали нарушения на централната нервна система като тежко главоболие, объркване и ажитация, както и халюцинации. Съобщават се отделни случаи на депресия при терапия с Raniberl 150. Нарушения на централната нервна система са се появявали предимно при пациенти в напреднала възраст или при тежко болни и те са отзвучавали след преустановяване на лечението с Raniberl 150. Размазаното зрение (вероятно дължащо се на промени в акомодацията), което спорадично възниква, също е обратимо.

Случаи на гинекомастия, както и нарушения на сексуалното поведение (загуба на либидо и импотентност) са възниквали спорадично при лечение с Raniberl 150. Още не е доказана причинно-следствена връзка между употребата на Raniberl 150 и тези нарушения.

Спорадично при лечение с Raniberl 150 са възниквали промени в кръвната картина (левкопения и/или тромбоцитопения). Тези промени обикновено са обратими. Съобщават се и отделни случаи на агранулоцитоза или панцитопения, понякога с хипоплазия или аплазия на костния мозък.

В отделни случаи по време на лечение с Raniberl 150 са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност (напр. еозинофилия, уртикария, фебрилитет, понижаване на кръвното налягане, ангионевротичен оток, ларингоспазъм, бронхоспазъм, болка в гръдния кош, остър панкреатит, анафилактичен шок).

#### **4.9. Предозиране**

В продължение на няколко месеца са били приемани перорално 6300 mg ранитидин дневно, еквивалентни на 42 филмирани таблетки, съдържащи 150 mg ранитидин, и са били понесени без нежелани ефекти.

Ако ранитидин се предозира и се появят симптоми на интоксикация, препоръчва се преди всичко да се направи стомашна промивка, за да се отстрани нерезорбираното активно



вещество. При нужда, пациентът може да се постави на изкуствен бъбрек (хемодиализа), за да се отстрани резорбираната активна съставка от кръвта.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: H<sub>2</sub>-антагонист (АТС код: A02BA02 )

Ранитидин е конкурентен антагонист на H<sub>2</sub>-рецепторите. Той подтиска базалната секреция и стомашната киселинна секреция, стимулирана от напр. хистамин, пентагастрин и храна. Делът на киселината, както и в по-малка степен делът на пепсина и обемът на стомашната киселина се намаляват под влияние на ранитидина.

В две изследвания с терапевтични дози 150 mg два пъти дневно ранитидин понижава стомашната киселинна секреция с 63% и 69% съответно за 24 ч, а нощната киселинна секреция със 73% и 90% съответно. В две проучвания ранитидин в доза за профилактика на рецидивите (150 mg преди лягане) е понижил стомашната киселинна секреция с 42% и 69% съответно в продължение на 24 часа.

В терапевтични доза от 300 mg ранитидин преди лягане стомашната киселинна секреция е била понижена с 50-60% за 24 часа, като нощната киселинна секреция е била намалена почти с 90%.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

Ранитидин се резорбира бързо след перорално приложение и достига максимални концентрации в кръвта до средно 1.25 до 3 часа.

Бионаличността на таблетната форма ранитидин е приблизително 50%, индивидуалната вариабилност е голяма и в едно изследване е дадена като 28-76%.

След перорално приемане на 150 mg ранитидин в таблетна форма се достигат плазмени нива около 400 ng/ml, като индивидуалната вариабилност е голяма. Плазмените нива след 12 часа са били все още приблизително 40 ng/ml. След прием на 300 mg ранитидин се достигат максимални плазмени нива от около 700 до 800 ng/ml. Необходимите плазмени концентрации за инхибиране на 50% киселинна секреция при възрастни са приблизително средно 73 - 165 ng/ml в различните изследвания. Свързането с плазмените протеини е приблизително 15%. Обемът на разпределение е 1.2 - 1.8 л/kg при възрастни и 2.5 л/kg при деца. При измерване на общия клирънс са получени стойности от 570-710 ml/min средно. Общ клирънс от почти 800 ml/min/1.73 м<sup>2</sup> е бил измерен при деца и подрастващи обаче с по-голяма вариабилност.

Ранитидин се метаболизира в черния дроб до ранитидн-N-оксид, N-дезметилранитидин, ранитидин-S-оксид и до аналог на фуранкарбоксилната киселина. След перорален прием ранитидин се екскретира до 24 часа през бъбреците, приблизително 30% в непроменена вид, до 6% под формата на N-оксид и в малка степен в деметилирана и S-оксидирана форма и като аналог на фуранкарбоксилната киселина. В лица със здрави бъбреци бъбречната екскреция се извършва предимно чрез тубулна секреция с бъбречен клирънс от приблизително 490-520 ml/min. Ранитидин се екскретира и чрез жлъчката.

Времето на полуелиминиране в лица със здрави бъбреци след перорален прием е 2.3 до 3 часа средно. При пациенти с бъбречна недостатъчност то е удължено два до три пъти.



Ранитидин преминава в цереброспиналната течност само в много малки количества. Ранитидин преминава плацентарната бариера. След венозно и перорално приложение по време на раждане в кръв от пъпна връв при новородени са били измерени концентрации на ранитидин, отговарящи на майчините серумни концентрации. Кръвните нива на ранитидин при новородени са били много ниски 12 часа след раждането. Ранитидин преминава в кърмата. Два часа след прием на ранитидин плазмената концентрация е била средно 1.9 (от 0.6 - 20.9).

#### *Деца*

Ако не е отбелязано друго, фармакокинетичните данни за деца по същество отговарят на стойностите при възрастните.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

#### *Остра токсичност*

Ранитидин е показал широк терапевтичен спектър при изследване на острата токсичност. LD<sub>50</sub> при мишки и плъхове след интравенозно приложение е 75-80 mg/kg телесно тегло, а след перорално приложение - над 1000 mg/kg.

#### *Хронична/субхронична токсичност: парентерално приложение*

Не са били открити признаци на специфично локално дразнене, което да се дължи на ранитидин. Всички третирани мишки, плъхове, зайци и кучета са останали клинично здрави. Плъховете са получавали 13 до 20 mg/kg ранитидин в продължение на 5 дни, зайците 11.5 mg/kg дневно венозно, подкожно или мускулно също за 5 дни. В друга опитна серия плъхове и зайци са получавали 2.5 или 5 mg/kg дневно венозно в продължение на 15 и 28 дни съответно. Понякога са наблюдавани меки изпражнения при кучета, освен това не са наблюдавани промени, които може да се обяснят с приложението на ранитидина.

#### *Хронична/субхронична токсичност: перорално приложение*

Кучета, третирани в продължение на 6 седмици с 50 или 100 mg/kg дневно, понякога са имали меки изпражнения. В едно проучване, продължило 54 седмици, кучетата са получавали 25, 75 или 225-450 mg/kg дневно. Понякога са били наблюдавани меки изпражнения, както и обилно слюноотделяне и повръщане. Тези симптоми са били дозо-зависими. При приложение на 450 mg/kg дневно в отделни случаи са били наблюдавани повишена честота на дишане и мускулен тремор. Едно куче е умряло с ясни признаци на мускулна некоординираност. В едно проучване върху плъхове, продължило 78 седмици, 2000 mg/kg дневно са били добре понасяни, въпреки че наддаването на тегло при тези животни е било по-ниско в сравнение с контролните групи.

#### *Мутагенен и туморогенен потенциал*

Опити *in vitro* и *in vivo* не са показали съответни данни за мутагенен потенциал на ранитидина.



Опити върху мишки и плъхове, третирани с ранитидин в дози до 2000 mg/kg дневно през целия им живот, не са показали данни за туморогенен потенциал на ранитидин. Особено внимание е било отделено на стомашната лигавица.

#### *Репродуктивна токсичност*

Проучвания на ембрио- и фетотоксичността на плъхове не са показали данни за тератогенни или други токсични ефекти върху потомството. При плъхове не са били намерени нарушения на фертилитета, причинени от ранитидин, както при родителите, така и при поколението на потомството.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества**

Microcrystalline cellulose	112.55 mg
Copolyvidone	8.00 mg
Colloidal anhydrous silica	7.45 mg
Magnesium stearate	2.00 mg
Methylhydroxypropylcellulose (20°C 5 mPa)	4.98 mg
Poly[butylmethacrylate, (2-dimethylaminoethyl)-methacrylate, Methylmethacrylate] (1:2:1)	1.25 mg
Titanium dioxide, E171	3.00 mg
Ferric oxide yellow, E172	0.16 mg
Talc	1.00 mg
Macrogol 6000	1.40 mg

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

Срокът на годност е 3 години.

Лекарството не трябва да се използва след датата на изтичане срока на годност.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Няма специални изисквания.

### **6.5. Данни за опаковката**

Стъгаеми кутии от картон (блистери от твърд PVC, облицовани с PVDC и запечатани с алуминиево фолио) с: 20, 40, 50 и 100 филмирани таблетки

### **6.6. Препоръки при употреба**

Няма

## **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА BERLIN-CHEMIE AG**





Glienicker Weg 125  
D-12489 Berlin  
Germany  
тел.: (030) 6707-0 (централа)  
телефакс: (030) 6707-2120

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН N В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ  
( ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО )**

**10. ДАТА НА ( ЧАСТИЧНА ) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**  
януари 1997 год.

