

EMS S/A

Ranitol
cloridrato de ranitidina

150 mg e 300 mg
Comprimidos revestidos

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Ranitil

cloridrato de ranitidina

“MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.”

Ranitil comprimidos revestidos 150 mg: apresentado em caixas com 10, 20, 30, 36, 60** e 500* comprimidos revestidos.

*Embalagem Hospitalar

** Embalagem Fracionável

Ranitil comprimidos revestidos 300 mg: apresentado em caixas com 10, 20, 30 e 500* comprimidos revestidos.

*Embalagem Hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Ranitil comprimidos revestidos 150 mg:

Cloridrato de ranitidina 167,395 mg*

excipientes** qsp 1 comprimido revestido

* Correspondentes a 150 mg de ranitidina.

** hipromelose + macrogol, croscarmelose sódica, cloreto de metileno, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de titânio, dióxido de silício.

Ranitil comprimidos revestidos 300 mg:

cloridrato de ranitidina 334,790 mg*

excipientes** qsp 1 comprimido revestido

* Correspondentes a 300 mg de ranitidina.

** hipromelose + macrogol, croscarmelose sódica, cloreto de metileno, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de titânio, dióxido de silício.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ranitil é indicado no tratamento de úlcera duodenal e úlcera gástrica benigna, incluindo aquelas associadas a agentes anti-inflamatórios não-esteroidais.

Também é usado na prevenção de úlceras duodenais associadas a agentes anti-inflamatórios não-esteroidais, incluindo ácido acetilsalicílico, especialmente em pacientes com história de doença ulcerosa péptica, úlcera duodenal relacionada à infecção por *H. pylori*, úlcera pós-operatória, esofagite de refluxo, alívio dos sintomas de refluxo gastroesofágico, Síndrome de Zollinger-Ellison e dispepsia episódica crônica, caracterizada por dor (epigástrica ou retroesternal) que está associada às refeições ou distúrbios do sono mas não associada às condições citadas anteriormente.

Ranitil é indicado, ainda, nas situações em que é desejável a redução da produção de ácido: profilaxia da úlcera de estresse em pacientes gravemente enfermos, profilaxia da hemorragia recorrente em pacientes com úlcera péptica e prevenção da síndrome de aspiração ácida (síndrome de Mendelson).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Cloridrato de Ranitidina proporcionou cura da úlcera duodenal em 83% dos pacientes, comparado com 32% do grupo placebo, após quatro semanas de tratamento. Pacientes com úlcera gástrica tratados por 12 semanas alcançaram a cura em 89% dos casos, comparados com 72% do grupo placebo. Taxas de cura para esofagite erosiva foram 83 e 81%, respectivamente, para os grupos que usaram 150 e 300 mg de ranitidina (grupo placebo = 58%).

JOHNSON, JA; et al. Ranitidine 300 mg at bedtime is effective for gastric ulcers: a 12-wk, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison. The Ranitidine 300 mg HS Gastric Ulcer Study Group. *Am J Gastroenterol.* [S.l.], v. 88, n. 7, p. 1071-75, 1993.

ROUFAIL, W; et al. A study of two hundred and eight patients in premature labour treated with orally administered Ranitidine for erosive oesophagitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Glaxo Erosive Esophagitis Study Group. Aliment Pharmacol Ther.* [S.l.], v. 6, n. 5, p. 597-607, 1992.

LEE, FI. Comparison of twice-daily ranitidine and placebo in the treatment of duodenal ulcer – a multicentre study in the United Kingdom. [S.l.], v. 29, n. 3, p. 127-129, 1982.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

O princípio ativo de Ranitil, a ranitidina, é um antagonista do receptor histamínico H₂ dotado de alta seletividade e rápido início de ação. Inibe a secreção basal e a secreção estimulada de ácido gástrico, reduzindo tanto o volume quanto o conteúdo de ácido e de pepsina da secreção.

- Efeitos Farmacodinâmicos

A ranitidina tem, relativamente, ação de longa duração. Portanto, a dose única de 150 mg inibe de forma eficaz a secreção ácida gástrica por 12 horas. Evidências clínicas demonstraram que a combinação da ranitidina oral com a amoxicilina e o metronidazol é

capaz de erradicar o *Helicobacter pylori* em aproximadamente 90% dos pacientes. Essa terapia combinada mostrou ser capaz de reduzir significativamente a recorrência de úlcera duodenal. A infecção por *H. pylori* ocorre em cerca de 95% dos pacientes com úlcera duodenal, e em 80% daqueles com úlcera gástrica.

Propriedades farmacocinéticas

- Absorção

Após a administração oral de 150 mg de ranitidina, as concentrações plasmáticas máximas (300 a 550 ng/mL) ocorreram após 1-3 horas. Dois picos distintos ou um platô na fase de absorção resultam da reabsorção da droga excretada para o intestino. A biodisponibilidade absoluta da ranitidina é de 50-60%, e as concentrações plasmáticas aumentam de maneira proporcional ao aumento da dose até 300 mg.

- Distribuição

Ranitidina não mostra ligação extensa a proteínas plasmáticas (15%), mas exibe um grande volume de distribuição variando de 96 a 142 litros.

- Metabolismo

A ranitidina não é extensivamente metabolizada. Seu metabolismo após a administração oral é similar ao observado após o uso intravenoso. Cerca de 6% da dose são excretados na urina como N-óxido, 2% como S-óxido, 2% como desmetilranitidina e 1% a 2% como análogo do ácido furoico.

- Eliminação

A concentração plasmática diminui de maneira biexponencial, com uma meia vida terminal de duas a três horas. A principal via de eliminação é a renal. Após administração oral de 150 mg de ³H-ranitidina, 96% da dose foi recuperada, 26% nas fezes e 70% na urina, dos quais 35% consistiam na droga original inalterada. Menos de 3% da dose é excretada na bile. O *clearance* renal é de aproximadamente 500 mL/min, o que excede a filtração glomerular, indicando secreção renal tubular.

- Pacientes acima de 50 anos de idade

Em pacientes com mais de 50 anos de idade, a meia vida é prolongada (3 a 4 horas) e o *clearance* é reduzido, o que é compatível com a diminuição da função renal relacionada à idade. No entanto, a exposição sistêmica e o acúmulo são 50% maiores. Essa diferença excede o efeito da função renal em declínio e indica aumento da biodisponibilidade nesse grupo de pacientes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ranitil é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O tratamento com ranitidina pode mascarar sintomas relacionados ao carcinoma gástrico e, assim, retardar o diagnóstico da doença. Diante de suspeita de úlcera gástrica, deve ser excluída a possibilidade de patologia maligna antes de se instituir a terapia com Ranitil. Como a ranitidina é excretada por via renal, é esperado que os níveis plasmáticos aumentem ou se prolonguem diante de insuficiência renal. Na vigência de insuficiência renal, recomenda-se ajuste posológico, de acordo com o *clearance*.

Deve-se evitar o uso de ranitidina em pacientes com história de porfiria aguda, visto que há relatos, embora raros, de crises dessa doença precipitadas pela ranitidina. É recomendado o monitoramento regular dos pacientes que estão em terapia concomitante com anti-inflamatórios não-esteroidais e ranitidina, especialmente dos idosos e daqueles com histórico de úlcera péptica.

Em idosos, pacientes com doença pulmonar crônica, diabetes ou imunodeprimidos, pode haver aumento do risco de desenvolver pneumonia comunitária. Em um grande estudo epidemiológico, observou-se risco relativo ajustado de 1,63 (95% IC, 1,07-2,48) em usuários de drogas antagonistas do receptor H₂, em comparação a pacientes que interromperam o tratamento.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Não há efeitos reportados relacionados ao uso de Cloridrato de Ranitidina.

Fertilidade

Não há dados sobre o efeito da ranitidina na fertilidade humana. Não houve efeitos na fertilidade masculina ou feminina em estudos realizados em animais.

Gravidez e lactação

A ranitidina atravessa a barreira placentária e é secretada no leite materno. Como qualquer droga, o medicamento só deve ser usado durante a gravidez e o aleitamento caso seja essencial.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ranitidina tem o potencial de afetar a absorção, o metabolismo e a excreção renal de outros medicamentos. A farmacocinética alterada pode exigir ajuste na dosagem do medicamento afetado ou a interrupção do tratamento. As interações ocorrem por vários mecanismos, como:

1) Inibição do sistema oxigenase de função mista associado ao citocromo P450

A ranitidina, nas doses terapêuticas usuais, não potencializa a ação dos fármacos inativados por esse sistema de enzimas, como diazepam, lidocaína, fenitoína, propranolol e teofilina.

Houve relatos de alteração no tempo de protrombina com o uso de anticoagulantes de cumarina (por exemplo, varfarina). Devido ao índice terapêutico estreito, é recomendada monitoração cuidadosa da elevação ou da redução do tempo de protrombina durante o tratamento concomitante com a ranitidina.

2) Competição pela secreção tubular renal

Uma vez que a ranitidina é parcialmente eliminada pelo sistema catiônico, ela pode afetar a eliminação de outros medicamentos por essa rota. Doses altas de ranitidina (como as usadas no tratamento da Síndrome de Zollinger-Ellison) podem reduzir a excreção de procainamida e N-acetilprocainamida, o que resulta em níveis plasmáticos elevados desses fármacos.

3) Alteração do pH gástrico

A biodisponibilidade de certos fármacos pode ser afetada. Ou seja, a absorção pode ser aumentada (caso de triazolam, midazolam, glipizida) ou reduzida (caso de cetoconazol, atazanavir, delaviridina, gefitinibe).

Não há evidências de interação da ranitidina com amoxicilina e metronidazol.

Quando altas doses (2 g) de sucralfato são administradas concomitantemente com ranitidina, a absorção desta pode ser reduzida. Tal efeito não é observado caso o sucralfato seja tomado duas horas após a ranitidina.

O uso simultâneo com cetoconazol pode resultar na redução da absorção do cetoconazol. Os pacientes devem receber a ranitidina duas horas após o uso do cetoconazol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos/características organolépticas

Ranitil 150 mg: comprimido revestido na cor branca, circular e biconvexo.

Ranitil 300 mg: comprimido revestido na cor branca, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Os comprimidos de Ranitil devem ser administrados com um copo de água. Caso uma dose seja esquecida, deve ser tomada o quanto antes, prosseguindo-se com o horário normal das demais doses.

Posologia

Adultos

- Úlcera duodenal e úlcera gástrica benigna

Tratamento agudo:

A dose-padrão usual para o tratamento agudo de úlcera gástrica benigna e úlcera duodenal é de 150 mg, duas vezes ao dia, ou dose única de 300 mg à noite. Na maioria dos casos de úlcera duodenal e úlcera gástrica benigna, a cicatrização ocorre dentro de quatro semanas.

Em alguns pacientes, esse período pode se estender até oito semanas.

Na úlcera duodenal, com 300 mg duas vezes ao dia durante quatro semanas, obtêm-se taxas de cicatrização maiores do que com 150 mg, duas vezes ao dia (ou 300 mg à noite), durante quatro semanas. O aumento da dose não tem sido associado à maior incidência de efeitos colaterais.

Tratamento de longo prazo:

No tratamento de longo prazo, a dose geralmente utilizada é de 150 mg à noite. O tabagismo está relacionado à maior frequência de reincidência de úlcera duodenal. Em pacientes fumantes que não conseguem evitar fumar durante o tratamento, uma dose de 300 mg à noite proporciona benefício terapêutico adicional sobre o regime de doses de 150 mg.

- Úlcera péptica associada ao uso de antiinflamatórios não-esteroidais

Tratamento agudo:

No caso de úlceras que se desenvolvem durante a terapia com anti-inflamatórios não-esteroidais ou associadas ao uso continuado dessas drogas, podem ser necessárias de oito a doze semanas de tratamento com ranitidina, administrando 150 mg, duas vezes ao dia, ou 300 mg à noite.

Prevenção:

Para a prevenção de úlceras duodenais associadas ao uso de anti-inflamatórios não-esteroidais, podem ser administrados concomitantemente 150 mg de ranitidina duas vezes ao dia.

- Úlcera duodenal associada à infecção por *Helicobacter pylori*

A dose de 300 mg à noite (ou 150 mg, duas vezes ao dia) de ranitidina pode ser administrada em associação com 750 mg de amoxicilina oral três vezes ao dia e 500 mg de metronidazol três vezes ao dia, por duas semanas. Terminado esse período, a terapia deve ser continuada por mais duas semanas apenas com Ranitil. Esse regime reduz significativamente a recidiva de úlcera duodenal.

- Úlcera pós-operatória

O regime-padrão é de 150 mg, duas vezes ao dia. Na maioria dos casos, a cicatrização ocorre dentro de quatro semanas, mas em alguns pacientes esse período pode se estender até oito semanas.

- Refluxo gastroesofágico

Tratamento agudo:

Na esofagite de refluxo, recomenda-se 150 mg, duas vezes ao dia, ou 300 mg, à noite, durante oito semanas. O período do tratamento pode se estender até 12 semanas, se necessário. Em pacientes com esofagite moderada ou grave, a dose pode ser aumentada para 150 mg, quatro vezes ao dia, por até 12 semanas.

Tratamento de longo prazo:

A dose oral recomendada é de 150 mg, duas vezes ao dia.

Alívio dos sintomas:

Recomenda-se 150 mg, duas vezes ao dia, durante duas semanas. O tratamento pode ser continuado por mais duas semanas nos pacientes que não respondem adequadamente à terapia inicial.

- Síndrome de Zollinger-Ellison

A dose inicial recomendada é de 150 mg, três vezes ao dia, e pode ser aumentada, se necessário. Doses diárias de até 6 g têm sido bem toleradas.

- Dispepsia episódica crônica

A dose-padrão recomendada é de 150 mg, duas vezes ao dia, por até seis semanas.

Qualquer paciente que não responda à terapia ou que tenha recidiva logo após o tratamento deve ser investigado.

- Profilaxia da síndrome de Mendelson (pneumonite por broncoaspiração)

Deve-se utilizar a dose de 150 mg duas horas antes da anestesia e, preferivelmente, 150 mg na noite anterior. Alternativamente, o uso de cloridrato de ranitidina Injetável pode ser considerado. Em pacientes em trabalho de parto, a dose recomendada é de 150 mg a cada seis horas. Porém, se for necessária anestesia geral, recomenda-se que, adicionalmente, seja administrado um antiácido (por exemplo, citrato de sódio).

- Profilaxia da hemorragia decorrente de estresse em pacientes gravemente enfermos/profilaxia de hemorragia recorrente em pacientes com sangramento devido à ulceração péptica

O uso da dose de 150 mg por via oral, duas vezes ao dia, deve ser substituído por cloridrato de ranitidina Injetável até que o paciente possa ingerir alimentos normalmente.

• Crianças

A dose oral recomendada para o tratamento de úlcera péptica em crianças é de 2 a 4 mg/kg, duas vezes ao dia. Pode-se chegar ao máximo de 300 mg de ranitidina por dia.

• Pacientes acima de 50 anos de idade

(ver Farmacocinética, Populações Especiais de Pacientes, Pacientes acima de 50 anos de idade)

Não existe a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosos.

• Insuficiência renal

Pode ocorrer acúmulo de ranitidina, resultando em elevadas concentrações plasmáticas, nos pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina abaixo de 50 mL/min). Nestes casos, a dose diária de ranitidina deve ser de 150 mg. Pacientes sob diálise peritoneal crônica ambulatorial ou hemodiálise crônica devem ingerir 150 mg de ranitidina imediatamente após a diálise.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão classificadas segundo o sistema orgânico e a frequência – muito comum (>1/10), comum (>1/100, <1/10), incomum (>1/1.000, <1/100), rara (>1/10.000, <1/1.000) e muito rara (<1/10.000).

Os eventos adversos foram estimados com base em relatos espontâneos pós-comercialização.

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000):

- Reações de hipersensibilidade (urticária, edema angioneurótico, febre, broncoespasmo, hipotensão e dor no peito). Conforme relatos, esses eventos ocorreram após uma única dose.
- Mudanças transitórias e reversíveis nos exames de função hepática. Esses sintomas são normalmente reversíveis.
- Erupções cutâneas.

Reações muito raras (<1/10.000):

- Leucopenia e trombocitopenia, geralmente reversíveis; agranulocitose ou pancitopenia, algumas vezes com hipoplasia ou aplasia medulares.
- Choque anafilático. Conforme relatos, esses eventos ocorreram após uma única dose.
- Confusão mental, depressão e alucinação reversíveis. Esses sintomas foram relatados predominantemente por pacientes gravemente enfermos e por idosos.
- Cefaleia (às vezes, grave), vertigem e movimentos involuntários reversíveis.
- Visão turva reversível. Esse sintoma é sugestivo de alteração de acomodação visual.
- Como ocorre com outros antagonistas do receptor H₂, bradicardia, bloqueio atrioventricular e assistolia (apenas quando se usa a apresentação injetável).
- Vasculite.
- Pancreatite aguda, diarreia.
- Hepatite (hepatocelular, hepatocanalicular ou mista), com ou sem icterícia. Esses sintomas são normalmente reversíveis.
- Eritema multiforme, alopecia.
- Artralgia e mialgia.
- Nefrite aguda intersticial.
- Impotência reversível e alterações nas mamas (como ginecomastia e galactorreia)

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Devido à elevada especificidade de ação da ranitidina, não é esperada a ocorrência de problemas de maior gravidade no caso de eventual superdosagem de Ranitil. Se necessário, no entanto, pode ser instituída terapia sintomática e de suporte, assim como a remoção da droga por hemodiálise.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.0235.1148

Farm. Responsável: Ronoel Caza de Dio

CRF-SP nº 19.710

Registrado por :

EMS S/A

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08, Bairro Chácara Assay.

Hortolândia-SP. CEP: 13.186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.**

Manaus / AM

Embalado por:

EMS S/A

Hortolândia-SP

SAC- 0800-191 914

www.ems.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/05/2016	1662599/16-4	(10457) – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização de texto de bula conforme bula padrão para disponibilização no bulário eletrônico da Anvisa..	VP/VPS	Comprimidos revestidos 150 mg: apresentado em caixas com 10, 20, 30, 36, 60 e 500 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos 300 mg: apresentado em caixas com 10, 20, 30 e 500 comprimidos revestidos.
27/09/2016	2332579/16-8	10759-notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	Ranitol comprimidos revestidos 150 mg: apresentado em caixas com 10, 20, 30, 36, 60** e 500* comprimidos revestidos. *Embalagem Hospitalar ** Embalagem Fracionável Ranitol comprimidos revestidos 300 mg: apresentado em caixas com 10, 20, 30 e 500* comprimidos revestidos. *Embalagem Hospitalar

-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Ranitil comprimidos revestidos 150 mg: apresentado em caixas com 10, 20, 30, 36, 60** e 500* comprimidos revestidos. *Embalagem Hospitalar ** Embalagem Fracionável Ranitil comprimidos revestidos 300 mg: apresentado em caixas com 10, 20, 30 e 500* comprimidos revestidos. *Embalagem Hospitalar
---	---	--	-----	-----	-----	-----	---------------------	-----	---

RANITIL
CLORIDRATO DE RANITIDINA

EMS S/A

Xarope

150 mg/10 mL

I - Identificação do medicamento

Ranitol
cloridrato de ranitidina

APRESENTAÇÃO

Ranitol xarope 150 mg/10 mL é apresentado em frasco de vidro de cor âmbar com 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL do xarope, acompanhado de copo dosador graduado de 10 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Ranitol xarope contém:

cloridrato de ranitidina 167,400 mg*
excipientes** qsp 10 mL

* Correspondentes a 150,000 mg de ranitidina.

** hietulose, fosfato de potássio monobásico, fosfato de sódio dibásico, sorbitol, sacarina sódica, propilparabeno, metilparabeno, essência de hortelã hidrossolúvel, água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ranitol é indicado no tratamento de úlcera duodenal e úlcera gástrica benigna, incluindo aquelas associadas a agentes anti-inflamatórios não-esteroidais.

Também é usado na prevenção de úlceras duodenais associadas a agentes anti-inflamatórios não-esteroidais, incluindo ácido acetilsalicílico, especialmente em pacientes com história de doença ulcerosa péptica, úlcera duodenal relacionada à infecção por *H. pylori*, úlcera pós-operatória, esofagite de refluxo, alívio dos sintomas de refluxo gastroesofágico, Síndrome de Zollinger-Ellison e dispepsia episódica crônica caracterizada por dor (epigástrica ou retroesternal) que está associada às refeições ou distúrbios do sono, mas não associada às condições citadas anteriormente.

Ranitol é indicado ainda, nas situações em que é desejável a redução da produção de ácido: profilaxia da úlcera de estresse em pacientes gravemente enfermos, profilaxia da hemorragia recorrente em pacientes com úlcera péptica e prevenção da síndrome de aspiração ácida (Síndrome de Mendelson).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ranitol proporcionou cura da úlcera duodenal em 83% dos pacientes, comparado com 32% do grupo placebo, após quatro semanas de tratamento. Pacientes com úlcera gástrica tratados por 12 semanas alcançaram a cura em 89% dos casos, comparados com 72% do grupo placebo. Taxas de cura para esofagite erosiva foram 83 e 81%, respectivamente, para os grupos que usaram 150 e 300 mg de ranitidina (grupo placebo = 58%).

JOHNSON, JA; et al. Ranitidine 300 mg at bedtime is effective for gastric ulcers: a 12-wk, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison. The Ranitidine 300 mg HS Gastric Ulcer Study Group. Am J Gastroenterol. [S.l.], v. 88, n. 7, p. 1071-75, 1993.

ROUFAIL, W; et al A study of two hundred and eight patients in premature labour treated with orally administered Ranitidine for erosive oesophagitis: a double-blind, placebo-controlled study. Glaxo Erosive Esophagitis Study Group. Aliment Pharmacol Ther. [S.l.], v. 6, n.5, p. 597-607, 1992.

LEE, FI. Comparison of twice-daily ranitidine and placebo in the treatment of duodenal ulcer – a multicentre study in the United Kingdom. [S.l.], v. 29, n. 3, p. 127-129, 1982.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

O princípio ativo de Ranitol, é um antagonista do receptor histamínico H₂ dotado de alta seletividade e rápido início de ação. Inibe a secreção basal e a secreção estimulada de ácido gástrico, reduzindo tanto o volume quanto o conteúdo de ácido e de pepsina da secreção.

- Efeitos farmacodinâmicos

A ranitidina tem, relativamente, ação de longa duração. Portanto, a dose única de 150 mg inibe de forma eficaz a secreção ácida gástrica por 12 horas. Evidências clínicas demonstraram que a combinação da ranitidina oral com a amoxicilina e o metronidazol é capaz de erradicar o *Helicobacter pylori* em aproximadamente 90% dos pacientes. Essa terapia combinada mostrou ser capaz de reduzir significativamente a recorrência de úlcera duodenal. A infecção por *H. pylori* ocorre em cerca de 95% dos pacientes com úlcera duodenal e em 80% daqueles com úlcera gástrica.

Propriedades farmacocinéticas

- Absorção

Após a administração oral de 150 mg de ranitidina, as concentrações plasmáticas máximas (300 a 550 ng/mL) ocorreram após 1-3 horas. Dois picos distintos ou um platô na fase de absorção resultam da reabsorção da droga excretada para o intestino. A biodisponibilidade absoluta de ranitidina é de 50-60%, e as concentrações plasmáticas aumentam de maneira proporcional ao aumento da dose até 300 mg.

- Distribuição

A ranitidina não mostra ligação extensa a proteínas plasmáticas (15%), mas exibe um grande volume de distribuição, variando de 96 a 142 litros.

- Metabolismo

A ranitidina não é extensivamente metabolizada. A fração da dose recuperada na forma de metabólitos é similar ao observado após o uso intravenoso e inclui 6% da dose na urina como N-óxido, 2% como S-óxido, 2% como desmetilranitidina e 1% a 2% como análogo do ácido fúrico.

- Eliminação

As concentrações plasmáticas diminuí de maneira biexponencial, com uma meia vida terminal de 2-3 horas. A principal via de eliminação é a renal. Após a administração oral de 150 mg de ³H-ranitidina, 96% da dose foram recuperados, 26% nas fezes e 70% na urina, dos quais 35% consistiam na droga original inalterada. Menos de 3% da dose são excretados na bile. O clearance renal é de aproximadamente 500 mL/minuto, o que excede a filtração glomerular, indicando secreção tubular renal.

- Pacientes acima de 50 anos de idade

Em pacientes acima de 50 anos de idade, a meia-vida é prolongada (3-4h) e o *clearance* é reduzido, o que é compatível com a diminuição da função renal relacionada à idade. No entanto, a exposição sistêmica e o acúmulo são 50% maiores. Essa diferença excede o efeito da função renal em declínio e indica aumento da biodisponibilidade nesse grupo de pacientes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ranitil é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O tratamento com ranitidina pode mascarar sintomas relacionados a carcinoma gástrico e, desse modo, retardar o diagnóstico da doença. Diante da suspeita de úlcera gástrica, deve ser excluída a possibilidade de patologia maligna antes de instituir a terapia com Ranitil.

Como a ranitidina é excretada por via renal, é esperado que os níveis plasmáticos aumentem ou se prolonguem diante de insuficiência renal. Na vigência de insuficiência renal, recomenda-se ajuste posológico, de acordo com o *clearance*.

Deve-se evitar o uso de ranitidina em pacientes com história de porfíria aguda, visto que há relatos, embora raros, de crises desta doença precipitadas pela ranitidina. É recomendado o monitoramento regular dos pacientes que estão em terapia concomitante com anti-inflamatórios não-esteroidais e ranitidina, especialmente dos idosos e daqueles com histórico de úlcera péptica.

Em idosos, pacientes com doença pulmonar crônica, diabetes ou imunodeprimidos, pode haver aumento do risco de desenvolver pneumonia comunitária. Em um grande estudo epidemiológico, observou-se risco relativo ajustado de 1,63 (95% IC, 1,07-2,48) em usuários de drogas antagonistas do receptor H₂, em comparação a pacientes que interromperam o tratamento.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Não há efeitos reportados relacionados ao uso de Ranitil Xarope.

Fertilidade

Não há informações sobre os efeitos da ranitidina na fertilidade humana. Não houve efeitos na fertilidade masculina ou feminina em estudos realizados em animais.

Gravidez e lactação

A ranitidina atravessa a barreira placentária e é secretada no leite materno. Como qualquer droga, o produto só deve ser usado durante a gravidez e o aleitamento caso seja essencialmente essencial.

Categoria de risco B na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ranitidina tem o potencial de afetar a absorção, o metabolismo e a excreção renal de outros medicamentos. A farmacocinética alterada pode exigir ajuste na dosagem do medicamento afetado ou a interrupção do tratamento.

As interações ocorrem por vários mecanismos, como:

1) Inibição do sistema oxigenase de função mista associado ao citocromo P450

A ranitidina, nas doses terapêuticas usuais, não potencializa a ação dos fármacos inativados por esse sistema de enzimas, como diazepam, lidocaína, fenitoína, propranolol e teofilina.

Houve relatos de alteração no tempo de protrombina com o uso de anticoagulantes de cumarina (por exemplo, varfarina). Devido ao índice terapêutico estreito, é recomendada monitoração cuidadosa da elevação ou redução do tempo de protrombina durante o tratamento concomitante com a ranitidina.

2) Competição pela secreção tubular renal

Uma vez que a ranitidina é parcialmente eliminada pelo sistema catiônico, ela pode afetar a eliminação de outros medicamentos por essa rota. Doses altas de ranitidina (como as usadas no tratamento da Síndrome de Zollinger-Ellison) podem reduzir a excreção de procainamida e N-acetilprocainamida, o que resulta em níveis plasmáticos elevados desses fármacos.

3) Alteração do pH gástrico

A biodisponibilidade de certos fármacos pode ser afetada. Ou seja, a absorção pode ser aumentada (caso de triazolam, midazolam, glipizida) ou reduzida (caso de cetoconazol, atazanavir, delaviridina, gefitinibe).

Não há evidências de interação da ranitidina com amoxicilina e metronidazol.

Quando altas doses (2 g) de sucralfato são administradas concomitantemente com ranitidina oral, a absorção desta pode ser reduzida. Tal efeito não é observado caso o sucralfato seja tomado duas horas após a ranitidina.

O uso simultâneo com cetoconazol pode resultar na redução da absorção do cetoconazol. Os pacientes devem receber a ranitidina duas horas após o uso do cetoconazol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Aspecto físico /características organolépticas

Ranitil Xarope 150 mg/10 mL

Solução límpida, levemente amarelada, com odor e sabor de hortelã, isenta de partículas e materiais estranhos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Ranitil Xarope não deve ser misturado nem diluído com nenhuma outra preparação líquida.

Caso uma dose seja esquecida, deve ser tomada o quanto antes, prosseguindo-se com o horário normal das demais doses.

Posologia

• Adultos

- Úlcera duodenal e úlcera gástrica benigna:

Tratamento agudo:

O dose-padrão usual para tratamento agudo de úlcera gástrica benigna e úlcera duodenal é de 150 mg, duas vezes ao dia, ou dose única de 300 mg à noite. Na maioria dos casos de úlcera duodenal e úlcera gástrica benigna, a cicatrização ocorre dentro de quatro semanas. Em alguns pacientes esse período pode se estender até oito semanas.

Na úlcera duodenal, com 300 mg duas vezes ao dia, durante quatro semanas, obtêm-se taxas de cicatrização maiores do que com 150 mg, duas vezes ao dia (ou 300 mg à noite), durante quatro semanas. O aumento da dose não tem sido associado à maior incidência de efeitos colaterais.

Tratamento de longo prazo:

No tratamento a longo prazo, a dose geralmente utilizado é de 150 mg à noite. O tabagismo está relacionado à maior frequência de reincidência de úlcera duodenal. Em pacientes fumantes que não conseguem evitar fumar durante o tratamento, uma dose de 300 mg à noite proporciona benefício terapêutico adicional sobre o regime de doses de 150 mg.

- Úlcera péptica associada ao uso de anti-inflamatórios não-esteroidais:

Tratamento agudo:

No caso de úlceras que se desenvolvem durante a terapia com anti-inflamatórios não-esteroidais ou associadas ao uso continuado dessas drogas, podem ser necessárias de oito a doze semanas de tratamento com ranitidina, administrando 150 mg, duas vezes ao dia, ou 300 mg à noite.

Prevenção:

Para a prevenção de úlceras duodenais associadas a anti-inflamatórios não-esteroidais, podem ser administrados concomitantemente 150 mg de ranitidina duas vezes ao dia.

- Úlcera duodenal associada à infecção por *Helicobacter pylori*:

A dose de 300 mg à noite (ou 150 mg, duas vezes ao dia) de ranitidina pode ser administrada em associação com 750 mg de amoxicilina oral três vezes ao dia e 500 mg de metronidazol três vezes ao dia, por duas semanas. Terminado esse período, a terapia deve ser continuada por mais duas semanas apenas com Ranitil. Esse regime de doses reduz significativamente a recidiva de úlcera duodenal.

- Úlcera pós-operatória:

O regime-padrão é de 150 mg, duas vezes ao dia. Na maioria dos casos, a cicatrização ocorre dentro de quatro semanas, mas em alguns pacientes esse período pode se estender até oito semanas.

- Refluxo gastroesofágico:

Tratamento agudo:

Na esofagite de refluxo recomenda-se a dose de 150 mg, duas vezes ao dia, ou 300 mg à noite, durante oito semanas. O período do tratamento pode se estender até doze semanas, se necessário.

Em pacientes com esofagite de moderada a grave, a dose pode ser aumentada para 150 mg quatro vezes ao dia por até 12 semanas.

Tratamento de longo prazo:

A dose oral recomendada é de 150 mg duas vezes ao dia.

Alívio dos sintomas:

Recomenda-se o regime de 150 mg, duas vezes ao dia, durante duas semanas. O tratamento pode ser continuado por mais duas semanas nos pacientes que não respondem adequadamente à terapia inicial.

- Síndrome de Zollinger-Ellison:

A dose inicial recomendada é de 150 mg, três vezes ao dia, e pode ser aumentada, se necessário. Doses diárias de até 6 g têm sido bem toleradas.

- Dispepsia episódica crônica:

A dose-padrão recomendada é de 150 mg, duas vezes ao dia, por até seis semanas. Qualquer paciente que não responda à terapia ou que tenha recidiva logo após o tratamento deve ser investigado.

- Profilaxia da síndrome de Mendelson (pneumonite por broncoaspiração):

Deve-se utilizar a dose de 150 mg duas horas antes da anestesia e, preferivelmente, 150 mg na noite anterior. Alternativamente, o uso de cloridrato de ranitidina Injetável pode ser considerado. Em pacientes em trabalho de parto, a dose recomendada é de 150 mg a cada seis horas. Porém, se for necessária anestesia geral, recomenda-se que adicionalmente seja administrado um antiácido (por exemplo, citrato de sódio).

- Profilaxia da hemorragia decorrente de estresse em pacientes gravemente enfermos/profilaxia da hemorragia recorrente em pacientes com sangramento devido à ulceração péptica:

O uso da dose de 150 mg por via oral, duas vezes ao dia, pode substituir cloridrato de ranitidina Injetável logo que o paciente possa ingerir alimentos normalmente.

• Crianças

A dose oral recomendada para o tratamento de úlcera péptica em crianças é de 2 a 4 mg/kg, duas vezes ao dia. Pode-se chegar ao máximo de 300 mg de ranitidina por dia.

• Pacientes acima de 50 anos de idade

(ver Farmacocinética, Populações Especiais de Pacientes, Pacientes acima de 50 anos de idade)
Não existe a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosos.

• Insuficiência renal

Pode ocorrer acúmulo de ranitidina, resultando em elevadas concentrações plasmáticas, nos pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina abaixo de 50 mL/min). Nestes casos, a dose diária de ranitidina deve ser de 150 mg. Pacientes sob diálise peritoneal crônica ambulatorial ou hemodiálise crônica devem ingerir uma dose de 150 mg de ranitidina imediatamente após a diálise.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão classificadas segundo o sistema orgânico e a frequência – muito comum (>1/10), comum (>1/100, <1/10), incomum (>1/1.000, <1/100), rara (>1/10.000, <1/1.000) e muito rara (<1/10.000).

Os eventos adversos foram estimados com base em relatos espontâneos pós-comercialização.

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000):

- Reações de hipersensibilidade (urticária, edema angioneurótico, febre, broncoespasmo, hipotensão e dor no peito). Conforme relatos, esses eventos ocorreram após uma única dose;
- Mudanças transitórias e reversíveis nos exames de função hepática. Esses sintomas são normalmente reversíveis;
- Erupções cutâneas.

Reações muito raras (<1/10.000):

- Leucopenia e trombocitopenia, geralmente reversíveis; agranulocitose ou pancitopenia, algumas vezes com hipoplasia ou aplasia medulares;
- Choque anafilático. Conforme relatos, esses eventos ocorreram após uma única dose;
- Confusão mental, depressão e alucinação reversíveis. Esses sintomas foram relatados predominantemente por pacientes gravemente enfermos e por idosos;
- Cefaleia (às vezes, grave), vertigem e movimentos involuntários reversíveis;
- Visão turva reversível. Esse sintoma é sugestivo de uma alteração de acomodação visual;
- Como ocorre com outros antagonistas do receptor H₂, bradicardia, bloqueio atrioventricular e assistolia (apenas com apresentação injetável);
- Vasculite;
- Pancreatite aguda, diarreia;
- Hepatite (hepatocelular, hepatocanalicular ou mista), com ou sem icterícia. Esses sintomas foram normalmente reversíveis;
- Eritema multiforme, alopecia;
- Artralgia e mialgia;
- Nefrite aguda intersticial;
- Impotência reversível e alterações nas mamas (como ginecomastia e galactorreia).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Devido à elevada especificidade de ação da ranitidina, não é esperada a ocorrência de problemas de maior gravidade no caso de eventual superdosagem de Ranitil. Se necessário, no entanto, pode ser instituída terapia sintomática e de suporte, assim como a remoção da droga por hemodiálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.0235.1230

Farm. Responsável: Ronoel Caza de Dio – CRF-SP nº 19.710

EMS S/A

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, s/nº, Km 08 - Chácara Assay

CEP 13186-901, Hortolândia – SP

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC– 0800-191 914

www.ems.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação da petição	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/10/2017	2114424/17-9	(10457) –SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	(VP/VPS)	Frasco de vidro de cor âmbar com 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL do xarope, acompanhado de copo dosador graduado de 10 mL.
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Frasco de vidro de cor âmbar com 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL do xarope, acompanhado de copo dosador graduado de 10 mL.

