

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ranitidine Mylan 300 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg ranitidine, in de vorm van ranitidinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Witte tot beige, convexe, filmomhulde, capsulevormige tabletten met "G" op één zijde gedrukt en "0031" op de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Volwassenen

Duodenum- en maagulcera. Profylaxe van duodenumulcera, refluxoesofagitis en behandeling van het syndroom van Zollinger-Ellison.

#### Kinderen (van 3 tot 18 jaar)

- Kortetermijnbehandeling van peptisch ulcus.
- Behandeling van gastro-oesofageale reflux, met inbegrip van refluxoesofagitis en symptomatische verlichting van gastro-oesofageale reflux.

### 4.2. Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

#### ***Volwassenen, kinderen en jongeren ouder dan 12 jaar***

***Behandeling van duodenum- en maagulcera:*** 150 mg tweemaal per dag of 300 mg eenmaal per dag na de avondmaaltijd of voor het slapengaan. Voor duodenumulcera mag de dosis worden verhoogd tot 300 mg tweemaal per dag, tot vier weken lang.

Bij oudere mensen en patiënten met een gestoorde nier- of leverfunctie moet de dosis worden verlaagd tot 150 mg voor het slapengaan gedurende 4 – 8 weken.

***Profylaxe van duodenumulcera:*** 150 mg of 300 mg eenmaal per dag na de avondmaaltijd of voor het slapengaan.

***Refluxoesofagitis:*** 300 mg per dag of 150 mg tweemaal per dag gedurende vier tot acht weken of, indien nodig, tot twaalf weken lang.

***Syndroom van Zollinger-Ellison:*** 150 mg drie- of viermaal per dag. De dosis mag worden verhoogd tot 300 mg viermaal per dag. Hogere doses mogen worden gegeven. Behandelingen met doses tot 6 g per dag werden goed verdragen.

### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

De dosis moet worden verminderd bij patiënten met nierinsufficiëntie: Afhankelijk van de creatinineklaring (ml/min) of het serumcreatininegehalte, worden volgende doses aanbevolen:

Creatinineklaring (ml/min)	Serumcreatinine (ongeveer)* (mg/100 ml)	Ranitidine dosis/dag (per os)
tot 30	meer dan 2,6	150 mg
meer dan 30	minder dan 2,6	300 mg

\* De serumcreatininewaarden moeten worden beschouwd als richtlijnen en zijn niet bij alle patiënten met verminderde nierfunctie een weergave van de graad van insufficiëntie. Dat geldt in het bijzonder voor oudere patiënten. Bij hen wordt de nierfunctie vaak overschat op basis van de creatinineconcentratie in het serum.

De volgende formule kan worden gebruikt om de creatinineklaring te schatten, gebruik makend van het gemeten serumcreatinine (mg/100 ml), de leeftijd (in jaren) en het lichaamsgewicht (in kg). Voor vrouwen moet het resultaat worden vermenigvuldigd met 0,85.

$$\text{Creatinineklaring (ml/min)} = \frac{(140 - \text{leeftijd}) \times \text{lichaamsgewicht}}{72 \times \text{serumcreatinine}}$$

Dialysepatiënten moeten een lagere dosis ranitidine krijgen na hun dialyse, omdat ranitidine door dit proces niet uit het lichaam wordt verwijderd.

### ***Pediatrische patiënten***

#### Kinderen van 12 jaar en ouder

Bij kinderen van 12 en ouder wordt de dosis voor volwassenen gegeven.

#### Kinderen van 3 tot 11 jaar en die meer dan 30 kg wegen

Zie rubriek 5.2, Speciale patiëntenpopulaties.

#### *Acute behandeling van peptisch ulcus*

De aanbevolen orale dosis voor de behandeling van peptisch ulcus bij kinderen is 4 mg/kg/dag tot 8 mg/kg/dag, toegediend in twee gescheiden doses, tot maximaal 300 mg ranitidine per dag gedurende 4 weken. Bij patiënten die niet volledig genezen zijn, is een behandeling van nog eens 4 weken geïndiceerd, aangezien genezing meestal optreedt na 8 weken behandeling.

#### *Gastro-oesofageale reflux*

De aanbevolen orale dosis voor de behandeling van gastro-oesofageale reflux bij kinderen is 5 mg/kg/dag tot 10 mg/kg/dag, toegediend in twee gescheiden doses, tot maximaal 600 mg (de maximale dosis is meestal van toepassing bij zwaardere kinderen of adolescenten met ernstige symptomen).

#### Neonaten

De veiligheid en de werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij neonaten.

#### ***Ouderen (boven de 50 jaar)***

Zie rubriek 5.2, 'Speciale patiëntenpopulaties'.

### **Leverinsufficiëntie**

Dosisverlaging

### **Wijze van toediening**

Voor oraal gebruik.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Er zijn zeldzame meldingen over een vermoedelijk verband tussen acute porfyrie en behandeling met ranitidine. Patiënten met een voorgeschiedenis van acute porfyrie mogen niet worden behandeld met Ranitidine Mylan.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De mogelijkheid van kanker moet worden uitgesloten voor de start van de behandeling bij patiënten met een maagulcus omdat een behandeling met ranitidine de symptomen van een maagcarcinoom kan maskeren.

Ranitidine wordt via de nieren uitgescheiden en daarom stijgen de plasmaconcentraties van het geneesmiddel bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie. Men moet voorzichtig zijn bij oudere patiënten met een mogelijk verminderde nierfunctie.

Bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie en bij oudere patiënten moet de dosering moet worden aangepast zoals hierboven beschreven in rubriek 4.2.

Er zijn zeldzame klinische gevallen gerapporteerd die erop wijzen dat ranitidine aanvallen van acute porfyrie zou kunnen uitlokken. Daarom moet ranitidine worden vermeden bij patiënten met een voorgeschiedenis van acute porfyrie. Zie rubriek 4.3.

Patiënten zoals ouderen, mensen met een chronische longziekte, diabetes of immunogecompromitteerde patiënten, lopen een hoger risico op ontwikkeling van verworven gemeenschapsgerelateerde pneumonie. In een grote epidemiologische studie werd een hoger risico op ontwikkeling van verworven gemeenschapsgerelateerde pneumonie aangetoond bij huidige gebruikers van ranitidine alleen dan bij mensen die de behandeling hadden stopgezet, met een stijging van het gecorrigeerde relatieve risico tot 1,82 (95% BI 1,26-2,64).

Het verdient aanbeveling om patiënten die niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen innemen samen met ranitidine regelmatig te controleren, vooral ouderen en patiënten met een voorgeschiedenis van peptisch ulcus.

Ranitidine veroorzaakt een duidelijke toename van infectieuze complicaties in combinatie met profylactische histaminereceptorremmers in vergelijking met sucralfaat bij ernstig zieke patiënten. Dat werd aangetoond in een gerandomiseerde studie bij 98 patiënten. De toename in infectieuze complicaties zou hoogst waarschijnlijk te maken hebben met het afremmen van de zuurafscheiding en niet met het specifieke geneesmiddel.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Ranitidine kan een invloed hebben op de absorptie, het metabolisme of de renale excretie van andere geneesmiddelen. Doordat de farmacokinetiek verandert, kan het nodig zijn de dosering van het betrokken geneesmiddel aan te passen of de behandeling stop te zetten.

Interacties treden op via verschillende mechanismen waaronder:

- 1) Remming van het met cytochroom P450 samenhangende systeem van oxygenasen met gemengde functie: in de gebruikelijke therapeutische dosering veroorzaakt ranitidine geen potentiëring van de effecten van geneesmiddelen die door dat enzymstelsel worden geïnactiverd, zoals diazepam, lidocaïne, fenytoïne, propranolol en theofylline. Er zijn meldingen van wijziging van de protrombinetijd met coumarineanticoagulantia (zoals warfarine). Gezien de smalle therapeutische index wordt een nauwgezette monitoring van verhoogde of verlaagde protrombinetijden aanbevolen bij gelijktijdige behandeling met ranitidine.
- 2) Concurrentie voor secretie door de niertubuli: aangezien ranitidine gedeeltelijk door het kationische systeem wordt geëlimineerd, kan het invloed uitoefenen op de klaring van andere geneesmiddelen die via die weg worden geëlimineerd. Hoge doseringen van ranitidine (bv. zoals voorgeschreven bij de behandeling van het Zollinger-Ellisonsyndroom) kunnen de excretie van procaïnamide en N-acetylprocaïnamide verlagen, waardoor de plasmaconcentraties van die geneesmiddelen stijgen.
- 3) Verandering van de pH van de maag: de biologische beschikbaarheid van bepaalde geneesmiddelen kan worden beïnvloed. Dat kan resulteren in een sterkere absorptie (bv. triazolam, midazolam, glipizide) of een minder goede absorptie (bv. ketoconazol, atazanavir, delaviridine, gefitinib). Gelijktijdige toediening van 300 mg ranitidine en erlotinib verlaagde de blootstelling aan erlotinib [AUC] en de maximale concentraties [C<sub>max</sub>] ervan met respectievelijk 33% en 54%. Als erlotinib echter gespreid werd toegediend, 2 uur voor of 10 uur na ranitidine 150 mg 2x/d, daalden de blootstelling aan erlotinib [AUC] en de maximale concentraties [C<sub>max</sub>] ervan slechts met respectievelijk 15% en 17%.

Er zijn geen aanwijzingen van een interactie tussen ranitidine en amoxicilline en metronidazol. Als hoge doses (2 g) van sucralfaat tegelijk met ranitidine worden toegediend, kan de absorptie van dat laatste verminderen. Dat effect wordt niet gezien als sucralfaat wordt ingenomen na een interval van 2 uur.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Ranitidine gaat door de placenta. Zoals andere geneesmiddelen, mag ranitidine tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het essentieel wordt geacht.

##### Borstvoeding

Ranitidine wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Net zoals andere geneesmiddelen mag ranitidine tijdens de periode van borstvoeding alleen worden gebruikt als het essentieel wordt geacht.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van ranitidine op de vruchtbaarheid bij de mens. In dierstudies waren er geen effecten op de vruchtbaarheid van mannetjes en wijfjes (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Niet gerapporteerd, maar hoofdpijn, duizeligheid, verwardheid en hallucinaties kunnen als bijwerking optreden en de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, beïnvloeden.

#### 4.8 Bijwerkingen

De volgende conventie werd gebruikt voor de classificatie van bijwerkingen: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10000$  tot  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De frequenties van bijwerkingen werd geraamd op grond van spontane meldingen van postmarketinggegevens.

Stelsel/ Orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Ranitidine geeft een statistisch significante toename van het totale aantal infectieuze complicaties bij ernstig zieke patiënten in vergelijking met sucralfaat.				Aseptische meningitis	
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>					Veranderingen van het aantal bloedcellen (leukopenie, trombocytopenie). Die zijn gewoonlijk reversibel. Agranulocytose of pancytopenie, soms met beenmerghypoplasie of -aplasie.	
<b>Immuunsysteem-aandoeningen<sup>1</sup></b>				Acute overgevoeligheid, larynx reacties (bv. eosinofilie, urticaria, angio-neurotisch oedeem, koorts, hypotensie, bronchospasme, spasme en thoracale pijn).	Anafylactische shock.	
<b>Psychische stoornissen</b>					Reversibele verwardheid, depressie en hallucinaties. Die bijwerkingen werden overwegend gerapporteerd bij	

Systeem/ Orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
					zeer zieke, bij oudere en bij nefropathische patiënten en verdwenen na stopzetting van de behandeling met ranitidine.	
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>					Hoofdpijn (soms ernstig), duizeligheid en reversibele, onwillekeurige bewegingsstoornissen.	
<b>Oogaandoeningen</b>					Reversibel wazig zicht. Er zijn gevallen gerapporteerd van wazig zicht, die wijzen op een verandering van de accommodatie.	
<b>Hartaandoeningen</b>					Zoals met andere H <sub>2</sub> -receptor-antagonisten hartritme stoornissen, bv. tachycardie, bradycardie en AV blok.	
<b>Bloedvat-aandoeningen</b>					Vasculitis	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen</b>						Dyspneu
<b>Maag-darmstelsel-aandoeningen</b>			Buikpijn, diarree constipatie, nausea (die symptomen verbeteren meestal bij voortzetting van de behandeling), braken, buikkrampen.		Acute pancreatitis	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>				Voorbijgaande en reversibele veranderingen van leverfunctietests.	Hepatitis (hepatocellulaire, hepatocanaliculaire of gemengde) met of zonder geelzucht, die gewoonlijk	

Systeem/ Orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
					reversibel waren bij stopzetting van de behandeling met ranitidine.	
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>				Huiduitslag.	Erythema multiforme, alopecia, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse. Fotosensitiviteit.	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>					Musculoskeletale symptomen zoals gewrichtspijn en spierpijn.	
<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>				Stijging van het plasma-creatinine (gewoonlijk licht; normalisering tijdens voortzetting van de behandeling)	Acute interstitiële nefritis.	
<b>Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen</b>					Reversibele impotentie, verlies van libido, verminderde potentie, borstsymptomen en borst-aandoeningen (zoals gynaecomastie en galactorroe).	

<sup>1</sup> Deze bijwerkingen zijn gemeld na een enkele dosis.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid van ranitidine werd onderzocht bij kinderen van 0 tot 16 jaar met aan zuur gerelateerde ziekte. Ranitidine werd doorgaans goed verdragen. Het profiel van bijwerkingen was vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid op lange termijn, vooral wat de groei en de ontwikkeling betreft.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
EUROSTATION II  
Victor Hortaplein, 40/ 40  
B-1060 Brussel

Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)  
e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Ranitidine heeft een zeer specifieke werking en er worden geen speciale problemen verwacht na overdosering van formuleringen met ranitidine.

### Behandeling

Er moet een geschikte symptomatische en ondersteunende behandeling worden gegeven.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: H<sub>2</sub>-receptorantagonisten. ATC-Code: A02BA02

### Werkingsmechanisme

Selectieve, snelwerkende histamine-H<sub>2</sub>-receptorremmer. Blokkeert de histaminereceptoren ter hoogte van de pariëtale cellen van het maagslijmvlies. Deze blokkering leidt tot een verminderde afscheiding van maagzuur, zowel in volume als in het gehalte aan zuur en pepsine. De werkzame periode is relatief lang, aangezien 150 mg gedurende 12 uur voor een effectieve vermindering in maagzuur zorgt.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De biologische beschikbaarheid na orale toediening bedraagt ongeveer 50%. De piekplasmawaarde ligt normaal gezien tussen 300-550 ng/ml twee tot drie uur na de toediening van 150 mg. Het geneesmiddel wordt hoofdzakelijk uitgescheiden via tubulaire secretie met beperkte metabolisering. De halfwaardetijd bedraagt twee tot drie uur. Zestig tot zeventig procent wordt uitgescheiden via de urine en 25% via de stoelgang.

### Speciale patiëntenpopulaties

#### *Kinderen (van 3 jaar en ouder)*

Uit beperkte farmacokinetische gegevens zijn geen significante verschillen gebleken in halfwaardetijd (spreiding voor kinderen van 3 jaar en ouder: 1,7 tot 2,2 u) en plasmaklaring (spreiding voor kinderen van 3 jaar en ouder: 9 tot 22 ml/min/kg) tussen kinderen en gezonde volwassenen die ranitidine per os krijgen als gecorrigeerd wordt voor het lichaamsgewicht.

#### *Patiënten ouder dan 50 jaar*

Bij patiënten ouder dan 50 jaar is de halfwaardetijd hoger (3 tot 4 uur) en is de plasmaklaring verlaagd, deels ten gevolge van een leeftijdsgebonden verminderde nierfunctie en deels ten gevolge van een leeftijdsgebonden stijging van de biologische beschikbaarheid, die onafhankelijk is van een eventuele vermindering van de nierfunctie.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.



## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose

Magnesiumstearaat

Natriumcroscarmellose

#### Filmomhulling:

Hypromellose (E464)

Titaniumdioxide (E171)

Polydextrose

Triethylcitraat

Macrogol 8000

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

HDPE-tablettencontainer:

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Al/Al-blisterverpakking:

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en de blisterverpakkingen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

HDPE-tablettencontainer met PP-deksel of aluminium/aluminiumfolie-blisterverpakking met 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 of 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Mylan bvba/sprl

Terhulpsessesteenweg 6A

B-1560 Hoeilaart

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE199412 (blisterverpakking)  
BE213543 (tablettencorainer)

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/01/1998  
Datum van laatste hernieuwing: 17/05/2006

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

08/2019

**Goedkeuringdatum:** 08/2019