

Antak

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

150 mg e 300 mg



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Antak®**

cloridrato de ranitidina

### APRESENTAÇÕES

**Antak®** comprimidos revestidos 150 mg: apresentado em caixas com 10 e 20 comprimidos.

**Antak®** comprimidos revestidos 300 mg: apresentado em caixas com 10 e 20 comprimidos.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

**Antak®** comprimidos revestidos 150 mg:

cloridrato de ranitidina ..... 168 mg\*

excipientes: celulose microcristalina, estearato de magnésio, opadry OY-S-7322 (hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio e triacetina) q.s.p. .... 1 comprimido

\* correspondentes a 150 mg de ranitidina.

**Antak®** comprimidos revestidos 300 mg:

cloridrato de ranitidina ..... 336 mg\*\*

excipientes: celulose microcristalina, estearato de magnésio, croscarmellose sódica, opadry OY-S-7322 (hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio e triacetina) q.s.p. .... 1 comprimido

\*\* correspondentes a 300 mg de ranitidina.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Antak®** 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.

**Antak®** 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

**Antak®** 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 **Antak®**, a ranitidina, é um antagonista do receptor histamínico H<sub>2</sub> 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 fúrico.

**- 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 <sup>3</sup>H-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**

**Antak®** 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 **Antak®**. 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 H<sub>2</sub>, em comparação a pacientes que interromperam o tratamento.

**Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas**

Não há efeitos reportados relacionados ao uso de **Antak®**.

**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**

**Antak®** comprimidos revestidos deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

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.**

### **Aspectos físicos/características organolépticas**

**Antak®** 150 mg: comprimidos redondos, revestidos, brancos, com a concentração gravada de um dos lados.

**Antak®** 300 mg: comprimidos de forma capsular, revestidos, brancos, com a concentração gravada de um dos lados.

**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 **Antak®** 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 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 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 **Antak®**. 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 **Antak®** 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 **Antak®** 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 H<sub>2</sub>, 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 caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**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 **Antak®**. 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**

MS: 1.0107.0229

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Registrado e fabricado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem.

ANTAK\_comrev\_GDS43\_IPI09\_L0140



**Histórico**

Número do Expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0774734139	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2013	_____	Advertências e Precauções, Interações Medicamentosas, Reações Adversas.  Dizeres Legais – Farmacêutico Responsável
0912072136	10451-MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/10/2013	_____	- Interações Medicamentosas  - Reações Adversas  - Cuidados de armazenamento do medicamento
0977950137	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2013	_____	Não se aplica
Não se aplica	10451-MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula	19/12/2013	_____	- Características farmacológicas

Antak

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Solução injetável

25 mg/mL



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Antak®**

cloridrato de ranitidina

## APRESENTAÇÃO

Solução injetável (pH entre 6,8 e 7,1), contendo 25 mg/mL de ranitidina, para uso intravenoso ou intramuscular.

Apresentado em caixas com 5 ampolas de 2 mL.

## COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL contém:

cloridrato de ranitidina ..... 28 mg\*

veículo (cloreto de sódio, fosfato de potássio monobásico, fosfato de sódio dibásico anidro, água para injetáveis) q.s.p. .... 1 mL

\*equivalente a 25 mg de ranitidina-base.

## USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR

### USO ADULTO

## II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Antak®** Injetável é indicado no tratamento de úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna, úlcera pós-operatória, esofagite de refluxo e outros estados hipersecretores patológicos, sempre que for recomendável a administração parenteral – ou seja, na prevenção de hemorragia gastrointestinal por úlcera de estresse em pacientes em estado grave, profilaxia de úlcera pós-operatória, profilaxia de sangramento recorrente em portadores de úlcera péptica hemorrágica e profilaxia em pacientes propensos a aspiração ácida (Síndrome de Mendelson) e a Síndrome de Zollinger-Ellison.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

**Antak®** 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

O princípio ativo de **Antak®** Injetável, a ranitidina, é um antagonista do receptor histamínico H<sub>2</sub> 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 pepsina da secreção.

#### Propriedades farmacocinéticas

- Absorção:

A absorção da ranitidina após injeção intramuscular é rápida: a concentração plasmática máxima geralmente é atingida dentro de 15 minutos após a administração.

- Distribuição:

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

- Metabolismo:

A ranitidina não é extensivamente metabolizada. A fração de dose recuperada na forma de metabólitos é similar ao observado após o uso oral: 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:

A concentração plasmática diminui de maneira biexponencial, com uma meia vida terminal de 2-3 horas. A principal via de eliminação é a renal. Após a administração intravenosa de 150 mg de 3H-ranitidina, 98% da dose foi recuperada, incluindo 5% nas fezes e 93% na urina, dos quais 70% 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 a 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

**Antak®** Injetável é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

#### Categoria B de risco na gravidez.

**Este medicamento não deve ser utilizado em 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 se instituir a terapia com **Antak®** Injetável.

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 desta doença precipitadas pela ranitidina. É recomendada a monitoração 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 H<sub>2</sub>, em comparação a pacientes que interromperam o tratamento.

O uso de doses maiores que as recomendadas de antagonistas H<sub>2</sub> administradas por via intravenosa tem sido relacionado à elevação das enzimas hepáticas, quando o tratamento se estende por cinco dias ou mais. Foram relatados raros casos de bradicardia associados à administração rápida de **Antak®** Injetável, e esses ocorreram geralmente em pacientes com fatores que predispunham a distúrbios do ritmo cardíaco.

#### Populações especiais

##### Crianças

O uso em crianças não foi avaliado.

#### Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Não há efeitos reportados relacionados ao uso de **Antak®**.

#### 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 essencial.

### **Categoria B de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado em 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 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 via. 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 deles 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.

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**

Mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Todas as soluções de **Antak®** Injetável para uso intravenoso, preparadas com líquidos normalmente usados para este fim, devem ser descartadas depois de 24 horas.

**Após preparo, manter por até 24 horas.**

**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.**

**Aspecto físico / Características organolépticas**

**Antak®** Injetável é uma solução aquosa que vai de incolor a amarela pálida, em ampolas de 2 mL.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Antak®** Injetável é compatível com as seguintes soluções para uso intravenoso:

- cloreto de sódio a 0,9%;
- glicose a 5%;
- cloreto de sódio a 0,18% e glicose a 4%;
- bicarbonato de sódio a 4,2%;
- solução de Hartmann.

As soluções diluídas de **Antak®** Injetável não utilizadas dentro de 24 horas devem ser descartadas.

## Posologia

### - Profilaxia da Síndrome de Mendelson (pneumonite de broncoaspiração):

Para profilaxia da Síndrome de Mendelson (pneumonite por broncoaspiração), administrar 50 mg, por injeção IM ou IV lenta, 45 a 60 minutos antes da indução da anestesia geral.

### - Profilaxia da hemorragia por úlcera de estresse em pacientes gravemente enfermos ou na profilaxia de hemorragia recorrente em pacientes com episódio de sangramento por ulceração péptica:

Na profilaxia da hemorragia por úlcera de estresse em pacientes gravemente enfermos ou na profilaxia de hemorragia recorrente em pacientes com episódio de sangramento por ulceração péptica, **Antak®** Injetável pode ser continuado até que seja reinstituída a alimentação oral. Os pacientes considerados ainda sob risco de hemorragia podem, então, ser tratados com **Antak®** Comprimidos 150 mg duas vezes ao dia.

Na profilaxia da hemorragia do trato gastrointestinal superior por úlcera de estresse em pacientes gravemente enfermos, é preferível uma dose preventiva de 50 mg por injeção intravenosa lenta, seguida de infusão contínua de 0,125 a 0,250 mg/kg/h.

### • Crianças

O uso em crianças não foi avaliado.

### • Pacientes com insuficiência renal

Pode ocorrer acúmulo de ranitidina no organismo, com concentrações plasmáticas elevadas como consequência, em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatina menor que 50 mL/min). Recomenda-se que **Antak®** Injetável seja administrado em doses fracionadas de 25 mg nestes pacientes.

### • Idosos

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão classificadas segundo o sistema orgânico e a frequência - muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 a <1/10), incomuns (>1/1.000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1.000) e muito raras (<1/10.000).

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

### Reações raras (>1/10.000 a <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 foram normalmente reversíveis;
- *Rash* cutâneo.

### Reações muito raras (<1/10.000):

- Leucopenia e trombocitopenia, usualmente 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 (por vezes, grave), vertigem e movimentos involuntários reversíveis;
- Visão turva reversível. Esse sintoma é sugestivo de alteração da acomodação visual;
- Como ocorre com outros antagonistas do receptor H<sub>2</sub>, bradicardia, parada cardíaca, bloqueio atrioventricular e assistolia (apenas para 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Devido à elevada especificidade de ação da ranitidina, não é esperada a ocorrência de alterações significativas no caso de eventual superdosagem de **Antak®** Injetável. Se necessário, pode ser instituída terapia sintomática e de suporte.

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

#### **III - DIZERES LEGAIS**

MS: 1.0107.0229

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.

Strada Provinciale Asolana n.º 90 (loc. San Polo)

43056 - Torrile (PR) Parma - Itália



Registrado, importado e embalado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Antak\_inj\_GDS43\_IPI09\_L0142



**Histórico**

Número do Expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0774734139	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2013	_____	Advertências e Precauções, Interações Medicamentosas, Reações Adversas.  Dizeres Legais – Farmacêutico Responsável
0912072136	10451-MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/10/2013	_____	- Interações Medicamentosas  - Reações Adversas  - Cuidados de armazenamento do medicamento
0977950137	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2013	_____	Não se aplica
Não se aplica	10451-MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula	19/12/2013	_____	- Características farmacológicas  - dizeres Legais

Antak

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Xarope

150 mg/10 mL



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

## I - Identificação do medicamento

**Antak®**

cloridrato de ranitidina

## APRESENTAÇÃO

**Antak®** Xarope 150 mg/10 mL é apresentado em frasco de vidro de cor âmbar, com 120 mL do xarope, acompanhado de copo-medida graduado de 15 mL.

## USO ORAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

## COMPOSIÇÃO

Cada 10 mL do **Antak®** Xarope contém:

cloridrato de ranitidina ..... 168 mg\*

veículo\*\* q.s.p. .... 10 mL

\* Equivalentes a 150 mg de ranitidina-base.

\*\*Veículo: hipromelose, álcool etílico, propilparabeno, butilparabeno, fosfato monobásico de potássio e fosfato dibásico de sódio, cloreto de sódio, sacarina sódica, sorbitol a 70%, essência de menta e água purificada.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Antak®** 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.

**Antak®** 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

**Antak®** 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 **Antak®**, a ranitidina, é um antagonista do receptor histamínico H<sub>2</sub> 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

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 diminuem 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

**Antak®** 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 **Antak®**. 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 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 H<sub>2</sub>, em comparação a pacientes que interromperam o tratamento.

**Antak®** Xarope contém aproximadamente 7,5% de etanol (álcool) p/p, ou seja, até 405 mg por colher de 5ml (aproximadamente uma colher de chá) o que equivale a cerca de 11 ml de cerveja ou 5 ml de vinho.

#### Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Não há efeitos reportados relacionados ao uso de **Antak®** 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

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

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.**

#### Aspecto físico /características organolépticas

Antak® Xarope 150 mg/10 mL

Líquido límpido, amarelo-claro, com sabor/odor de menta.

**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

Antak® 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 **Antak®**. 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 doze 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 **Antak®** 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 **Antak®** 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 H<sub>2</sub>, 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**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 **Antak®**. Se necessário, no entanto, pode ser instituída terapia sintomática e de suporte, assim como a remoção da droga por hemodiálise.

**Antak®** Xarope contém aproximadamente 7,5% de etanol (álcool) p/p, ou seja, até 405 mg por colher de 5ml (aproximadamente uma colher de chá) o que equivale a cerca de 11 ml de cerveja ou 5 ml de vinho.

Isso deve ser levado em conta em crianças, mulheres grávidas ou lactantes, ou grupos de alto risco (alcoolismo, doença hepática, epilepsia, lesão ou doença cerebral). O **Antak®** Xarope pode aumentar ou modificar o efeito de outros medicamentos.

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

**III - DIZERES LEGAIS**

MS: 1.0107.0229

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Registrado e fabricado por **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

N° do lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem.

ANTAK\_xpe\_GDS43\_IPI09\_L0141



## Histórico

Número do Expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0774734139	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2013	_____	Advertências e Precauções, Interações Medicamentosas, Reações Adversas.  Dizeres Legais – Farmacêutico Responsável
0912072136	10451-MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/10/2013	_____	- Interações Medicamentosas  - Reações Adversas  - Cuidados de armazenamento do medicamento  - dizeres Legais
0977950137	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2013	_____	Não se aplica
Não se aplica	10451-MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula	19/12/2013	_____	- Identificação do Medicamento  - Características farmacológicas