

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zantac 25 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera *Ranitidinum* (ranitydyna) 25 mg w postaci chlorowodorku (co odpowiada 28 mg chlorowodorku ranitydyny).

Substancje pomocnicze – patrz pkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ranitydynę stosuje się pozajelitowo u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni doustną postacią leku, w następujących wskazaniach:

- Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy.
- Refluksowe zapalenie przełyku.
- Zespół Zollingera-Ellisona.
- Zapobieganie krwawieniom z owrzodzenia stresowego u ciężko chorych.
- Zapobieganie nawracającym krwawieniom z owrzodzenia trawiennego.
- Zapobieganie wystąpieniu zespołu Mendelсона (przed znieczuleniem ogólnym u pacjentów, u których istnieje ryzyko aspiracji kwasu, szczególnie u kobiet rodzących).

Dzieci (6 miesięcy do 18 lat)

- Krótkotrwałe leczenie owrzodzenia trawiennego
- Leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego, włącznie z refluksowym zapaleniem przełyku i objawowym łagodzeniem refluksu żołądkowo-przełykowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat:

Dawkę 50 mg, po rozpuszczeniu w 20 ml odpowiedniego roztworu, podaje się w powolnej iniekcji dożylniej (trwającej ponad dwie minuty). Dawkę tę można powtarzać, co 6 lub 8 godzin, podając ranitydynę w powolnej iniekcji dożylniej, we wlewie dożylnym podawanym przez 2 godziny z szybkością 25 mg na godzinę lub wstrzyknięciu domięśniowym (50 mg/2 ml).

W zapobieganiu krwawieniom z górnego odcinka przewodu pokarmowego z owrzodzenia stresowego u szczególnie ciężko chorych pacjentów zaleca się początkowo podanie ranitydyny w dawce 50 mg w powolnym wstrzyknięciu dożylnym, a następnie w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,125 mg - 0,250 mg/kg mc./godz.

W zapobieganiu krwawieniom z owrzodzenia stresowego u pacjentów ciężko chorych lub w zapobieganiu nawracającym krwawieniom u pacjentów z wrzodem trawiennym leczenie parenteralne kontynuuje się do czasu rozpoczęcia karmienia doustnego. Pacjenci, u których istnieje nadal ryzyko krwawienia, powinni otrzymywać ranitydynę doustnie w dawce 150 mg dwa razy na dobę.

Pacjentom, u których istnieje ryzyko wystąpienia zespołu Mendelсона należy podawać ranitydynę w dawce 50 mg we wstrzyknięciu domięśniowym lub w powolnym wstrzyknięciu dożylnym 45 do 60 minut przed rozpoczęciem znieczulenia ogólnego.

Niemowlęta/Dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 11 lat):

Patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne – specjalne populacje pacjentów.

Zantac należy podawać w powolnym wlewie dożylnym (trwającym ponad dwie minuty) do maksymalnej dawki 50 mg co 6 do 8 godzin.

Leczenie zaostrzenia choroby wrzodowej żołądka i refluksu żołądkowo-przełykowego

Leczenie dożylne dzieci z chorobą wrzodową żołądka wskazane jest jedynie w przypadku, kiedy terapia doustna nie jest możliwa.

W przypadku leczenia zaostrzenia choroby wrzodowej i refluksu żołądkowo-przełykowego u dzieci należy stosować wlewy preparatu Zantac w dawkach, które są skuteczne w przypadku leczenia tych chorób u dorosłych i skutecznie hamują wydzielanie kwasu w grupie ciężko chorych dzieci. Dawka początkowa (2,0 mg/kg lub 2,5 mg/kg, maksymalnie 50 mg) powinna być podawana w powolnym wlewie dożylnym przez ponad 10 minut, zarówno przez strzykawkę z następowym przepłukaniem 3 ml roztworu fizjologicznego przez 5 minut lub po rozpuszczeniu w soli fizjologicznej do objętości 20 ml. Utrzymanie pH żołądka $\text{pH} > 4.0$ można uzyskać przez okresowe infuzje w dawce 1,5 mg/kg co 6 do 8 godzin. Alternatywnie można prowadzić leczenie podając dawkę wprowadzającą 0,45 mg/kg z następowym stałym wlewem 0,15 mg/kg/godz.

Zapobieganie owrzodzeniu stresowemu u ciężko chorych pacjentów

Zalecana dawka w zapobieganiu owrzodzeniu stresowemu wynosi 1 mg/kg (maksymalnie 50 mg) co 6 do 8 godzin.

Alternatywnie leczenie można prowadzić podając 125-250 mikrogramów/kg/godzinę w stałym wlewie.

Noworodki (poniżej 1 miesiąca życia):

Patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne – specjalne populacje pacjentów.

Pacjenci w wieku powyżej 50 lat

Patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne – specjalne populacje pacjentów.

Niewydolność nerek:

U pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi mniej niż 50 ml/min, dochodzić może do zaburzenia wydalania ranitydyny i zwiększenia stężenia leku we krwi. U tych pacjentów, ranitydynę w postaci roztworu do wstrzykiwań należy podawać w dawkach po 25 mg.

4.3 Przeciwwskazania

Ranitydyna jest przeciwwskazana u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaobserwowano, że stosowanie dożylne antagonistów receptora H_2 przez okres dłuższy niż 5 dni w dawkach wyższych od rekomendowanych, powoduje wzrost aktywności enzymów wątrobowych w surowicy.

Choroba nowotworowa: U pacjentów z wrzodem żołądka należy każdorazowo przed rozpoczęciem leczenia ranitydyną wykluczyć nowotworowy charakter choroby (szczególnie dotyczy to osób w średnim wieku i starszych, z zaburzeniami dyspeptycznymi w wywiadzie, bądź pacjentów,

u których zmienił się charakter dolegliwości), ponieważ leczenie ranitydyną może maskować objawy raka żołądka.

Niewydolność nerek: Ranitydyna jest wydalana przez nerki i dlatego u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek stężenie leku w surowicy jest podwyższone. Dawkowanie u tych pacjentów powinno być indywidualnie dostosowane, w zależności do stopnia niewydolności nerek (patrz także punkt 4.2: Niewydolność nerek).

Rzadko opisywano przypadki bradykardii po szybkim wstrzyknięciu, szczególnie u pacjentów predysponowanych do zaburzeń rytmu serca. W związku z tym nie powinno się przekraczać zalecanej szybkości podawania leku.

Istnieją nieliczne doniesienia wskazujące, iż ranitydyna może wywołać ostre napady porfirii. W związku z tym należy unikać stosowania leku u pacjentów z ostrą porfirią w wywiadzie.

Pacjenci w podeszłym wieku: W badaniach klinicznych w grupie pacjentów w wieku powyżej 65 lat ani stopień wyleczenia choroby wrzodowej, ani występowanie objawów niepożądanych nie różniły się od pacjentów w młodszym wieku.

Stwierdzono, że w pewnych grupach pacjentów, jak osoby w podeszłym wieku, chorzy z cukrzycą lub z zaburzeniami odporności może istnieć zwiększone ryzyko zachorowania na zapalenie płuc, w okresie wzmożonego nasilenia przypadków tej choroby. W dużych badaniach epidemiologicznych wykazano, że w takich okolicznościach ryzyko względne (RR) zachorowania na zapalenie płuc u osób aktualnie przyjmujących leki z grupy antagonistów receptora H_2 , w porównaniu z osobami, które przerwały stosowanie preparatu, zwiększa się o 1,82 (1,26 – 2,64 przy przedziale ufności CI 95%).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ranitydyna może mieć wpływ na wchłanianie, metabolizm i wydalanie nerkowe innych leków. Zmieniona farmakokinetyka może powodować konieczność modyfikacji dawek leków lub przerwania stosowania preparatu.

Pojawiające się interakcje mogą być powodowane przez różne mechanizmy, włączając w to:

- Hamowanie różnorodnej aktywności układu oksygenazy związanej z cytochromem P-450.

Ranitydyna w zalecanych dawkach nie nasila działania leków, które są unieczynniane przez ten układ enzymatyczny, takich jak diazepam, lidokaina, fenytoina, propranolol i teofilina.

Istnieją doniesienia o wydłużeniu czasu protrombinowego w czasie stosowania przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny. W związku z wąskim indeksem terapeutycznym należy uważnie kontrolować wydłużanie lub skracanie czasu protrombinowego w trakcie jednoczesnego leczenia ranitydyną.

- Konkurencja w zakresie nerkowego wydzielania cewkowego:

W związku z tym, że ranitydyna jest częściowo eliminowana przez system kationowy, może wpływać na klirens innych leków eliminowanych tą drogą. Duże dawki ranitydyny (np. stosowane w leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona) mogą zmniejszać wydalanie prokainamidu i N-acetyloprokainamidu, powodując zwiększenie stężenia tych leków w osoczu.

- Zmiana pH żołądkowego:

Biodostępność pewnych leków może ulec zmianie. Może to spowodować zwiększenie wchłaniania (np. triazolam, glipizyd, midazolam) lub zmniejszenie wchłaniania (ketokonazol, atazanawir, delawirydyna, gefitynib).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ranitydyna przenika przez barierę łożyska, lecz dawki lecznicze podawane pacjentkom podczas porodu, a także przed cesarskim cięciem nie miały szkodliwego wpływu na poród, ani później na rozwój niemowlęcia. Ranitydyna przenika do mleka kobiecego.

Ranitydyna może być podawana w czasie ciąży i karmienia piersią tylko w przypadku zdecydowanej konieczności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pogorszenie sprawności psychofizycznej może nastąpić, jeśli pojawią się takie działania niepożądane, jak zawroty głowy czy niewyraźne widzenie.

4.8 Działania niepożądane

Jak każdy lek, Zantac może powodować działania niepożądane.

Poniżej wymieniono działania niepożądane stwierdzone u leczonych ranitydyną. W wielu przypadkach nie było pewnego związku przyczynowego ze stosowaniem ranitydyny.

Następujące zasady zostały przyjęte dla sporządzenia klasyfikacji częstości występowania:

bardzo często $\geq 1/10$,

często $\geq 1/100$ i $< 1/10$,

niezbyt często $\geq 1/1000$ i $< 1/100$,

rzadko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$,

bardzo rzadko $< 1/10\ 000$.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: zwykle przemijające zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi, przypadki agranulocytozy (brak granulocytów w rozmazie krwi) lub niedokrwistości aplastycznej czasami z częściowym lub całkowitym zahamowaniem czynności szpiku.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, gorączka, skurcz oskrzeli, spadek ciśnienia tętniczego krwi, ból w klatce piersiowej).

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny.

Reakcje te opisywane były po podaniu ranitydyny doustnie lub dożylnie; występowały czasami po podaniu pojedynczej dawki.

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: przemijające stany splątania, depresji i omamy, głównie u pacjentów ciężko chorych i w podeszłym wieku.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko: bóle głowy, czasami silne, zawroty głowy, przemijające ruchy mimowolne.

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: przemijające niewyraźne widzenie, prawdopodobnie w wyniku zaburzenia akomodacji.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: zwolnienie czynności serca i blok przedsionkowo-komorowy, asystolia.

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: zapalenie naczyń.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: bóle brzucha, zaparcia, nudności (objawy te przeważnie przemijają podczas kontynuowania terapii)

Bardzo rzadko: ostre zapalenie trzustki, biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: przemijające zmiany aktywności enzymów wątrobowych,

Bardzo rzadko: zwykle przemijające zapalenie wątroby (komórkowe, kanalikowe lub mieszane) przebiegające z żółtaczką lub bez żółtaczki.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypki skórne.

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, łysienie.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: bóle stawowe i mięśniowe.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu (zazwyczaj nieznaczny; wraca do normy podczas kontynuowania terapii).

Bardzo rzadko: ostre śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: przemijająca impotencja, objawy i stany dotyczące piersi u mężczyzn (takie jak ginekomastia i mlekotok).

Bezpieczeństwo leczenia ranitydyną oceniano u dzieci w wieku od 0 do 16 lat z zależną od kwasu chorobą. Leczenie zasadniczo było dobrze tolerowane, a profil działań niepożądanych przypominał opisywany u dorosłych. Ilość danych pochodzących z długoterminowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa leczenia, szczególnie w zakresie wpływu na wzrost i rozwój dzieci jest ograniczona.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania preparatu Zantac wskazane jest leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobie wrzodowej i refluksie żołądkowo-przełykowym. Kod ATC: A 02 BA 02

Ranitydyna jest specyficznym, szybko działającym antagonistą receptorów histaminowych H₂.

Hamuje ona zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe wydzielanie kwasu solnego oraz zmniejsza wydzielanie pepsyny w soku żołądkowym.

Ranitydyna ma względnie długi okres półtrwania, dzięki czemu pojedyncza dawka 150 mg hamuje wydzielanie kwasu żołądkowego przez 12 godzin.

Istnieją wzmianki dotyczące zastosowania ranitydyny u dzieci w profilaktyce owrzodzeń stresowych.

Nie ma jednoznacznych dowodów dotyczących skuteczności stosowania ranitydyny w zapobieganiu owrzodzeniu stresowemu. Leczenie tych pacjentów oparte jest na obserwacjach dotyczących zwiększenia pH żołądka do poziomu powyżej 4 po podaniu ranitydyny. Znaczenie tego parametru zastępczego u dzieci z owrzodzeniem stresowym pozostaje do ustalenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie ranitydyny po podaniu domięśniowym jest szybkie, a maksymalne stężenie w surowicy jest osiągane w ciągu 15 minut.

Ranitydyna nie wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (15%), ale wykazuje dużą objętość dystrybucji, wahającą się od 96 do 142 L.

Stężenie w osoczu spada dwuwykładniczo, a okres półtrwania wynosi 2-3 godziny. Wydalanie ranitydyny odbywa się głównie w wyniku eliminacji nerkowej. Po podaniu dożylnym 150 mg ranitydyny znakowanej izotopem ³H, 98% dawki zostało odzyskane, 93% było wydalone z moczem i 5% do kału, z czego 70% stanowił niezmieniony lek. Po podaniu doustnym 150 mg ranitydyny znakowanej izotopem ³H 96% dawki zostało odzyskane, 26% było wydalone z kałem oraz 70% z

moczem, z czego 35% stanowił niezmieniony lek. Mniej niż 3% dawki wydalane jest z żółcią. Nerkowe oczyszczanie wynosi 500 ml/minutę, co przekracza wielkość filtracji kłębuszkowej wskazując tym samym na nerkowe wydzielanie kanalikowe.

Metabolizm ranitydyny po podaniu doustnym i dożylnym jest podobny.

Specjalne populacje pacjentów

Niemowlęta/Dzieci (6 miesięcy do 11 lat)

Ograniczone dane farmakokinetyczne wskazują, że nie ma znaczącej różnicy w wartościach okresu półtrwania (zakres dla dzieci w wieku 3 lat i powyżej: 1,7-2,2 godzin) i klirensu osocznego (zakres dla dzieci w wieku 3 lat i powyżej: 9-22 ml/min/kg) pomiędzy dziećmi i zdrowymi dorosłymi otrzymującymi dożylnie wlewy ranitydyny biorąc pod uwagę korektę uwzględniającą masę ciała. Dane farmakokinetyczne w grupie niemowląt są bardzo ograniczone, ale wydają się zbliżone do tych obserwowanych u dzieci starszych

Noworodki (w wieku poniżej 1 miesiąca życia)

Ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci urodzonych o czasie, leczonych pozaustrojowym systemem utlenowania krwi wskazują, że klirens osoczy po podaniu dożylnym może być zmniejszony (1,5-8.2 ml/min/kg), a okres półtrwania u noworodków wydłużony. Klirens ranitydyny wydaje się być związany z szacowaną filtracją kłębkową u noworodków.

Pacjenci w wieku powyżej 50 lat

U pacjentów wieku powyżej 50 lat, okres półtrwania leku jest wydłużony (3-4 godziny), szybkość oczyszczania jest mniejsza, w zależności od związanego z wiekiem spadku stopnia wydolności nerek. W tej grupie wiekowej układowa ekspozycja na lek oraz jego kumulacja są o 50% większe. Różnica ta przekracza efekt spadku stopnia wydolności nerek i wskazuje na zwiększoną biodostępność ranitydyny u osób w wieku powyżej 50 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dostępnych dodatkowych danych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Potasu diwodorofosforan
Disodu wodorofosforan bezwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór nie wykazuje niezgodności z płynami wymienionymi w punkcie 6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ampulek po 2 ml
Ampułki z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Zantac roztwór do wstrzykiwań i infuzji jest przejrzystym, bezbarwnym lub bladożółtym płynem.

Może być podawany z następującymi płynami infuzyjnymi:

0,9% roztwór chlorku sodu,

5% roztwór glukozy,

0,18% roztwór chlorku sodu i 4% roztwór glukozy,

4,2% roztwór wodorowęglanu sodu.

Roztwór należy podawać za pomocą zestawów do wlewów wykonanych z polietylenu.

Wszystkie niezużyte roztwory preparatu Zantac roztwór do wstrzykiwań z płynami infuzyjnymi należy zniszczyć po 24 godzinach od momentu przygotowania.

Roztwór do wstrzykiwań Zantac nie może być wyjaławiany w autoklawie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd

980 Great West Road

Brentford, Middlesex TW8 9GS

Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2841

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

27-09-1988, 28-07-2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO