CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zantac 150 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera *Ranitidinum* (ranitydyna) 150 mg w postaci chlorowodorku (co odpowiada 168 mg chlorowodorku ranitydyny).

Substancje pomocnicze – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane: białe, z wytłoczonym napisem GX EC2 po jednej stronie i gładkie po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy oraz łagodnej postaci choroby wrzodowej żołądka, w tym owrzodzeń wywołanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.
- Zapobieganie owrzodzeniom dwunastnicy występującym podczas stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w tym kwasu acetylosalicylowego) szczególnie u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie.
- Choroba wrzodowa dwunastnicy związana z zakażeniem *Helicobacter pylori*.
- Leczenie owrzodzenia pooperacyjnego.
- Leczenie refluksowego zapalenia przełyku.
- Zespół Zollingera-Ellisona.
- Łagodzenie objawów refluksu żołądkowo-przełykowego.
- Nawracające dolegliwości dyspeptyczne charakteryzujące się bólem (w nadbrzuszu lub zamostkowym), związanym z posiłkami lub zakłócającym sen, ale nie będącym wynikiem schorzeń wymienionych powyżej.
- Zapobieganie zespołowi Mendelsona (przed znieczuleniem ogólnym u pacjentów, u których istnieje ryzyko aspiracji kwasu, szczególnie u kobiet rodzących).
- Zapobieganie krwawieniom z owrzodzenia stresowego u pacjentów ciężko chorych.
- Zapobieganie nawracającym krwawieniom z owrzodzenia trawiennego.

Dzieci (3 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

Choroba wrzodowa dwunastnicy i łagodna postać choroby wrzodowej żołądka:
Zwykle podaje się jedną tabletkę 150 mg ranitydyny dwa razy na dobę lub jednorazową dawkę 300 mg przed snem. W większości przypadków owrzodzenia dwunastnicy lub łagodnego owrzodzenia żołądka wygojenie następuje po czterech tygodniach. U pacjentów, u których owrzodzenie nie zagoiło

się całkowicie na tym etapie leczenia, wygojenie następuje zwykle w czasie dalszych czterech tygodni stosowania leku.

Owrzodzenia wywołane przez niesteroidowe leki przeciwzapalne:
Pacjenci z owrzodzeniami wywołanymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi mogą wymagać podawania ranitydyny przez okres 8 do 12 tygodni w dawce 150 mg dwa razy na dobę lub w jednorazowej dawce 300 mg przed snem.
Zapobieganie:
Aby zapobiec powstawaniu owrzodzeń dwunastnicy w czasie leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, wskazane jest podawanie ranitydyny w dawce 150 mg dwa razy na dobę.
Wyniki leczenia owrzodzenia dwunastnicy dawką 300 mg ranitydyny dwa razy na dobę przez cztery tygodnie były lepsze niż dawką 150 mg dwa razy na dobę lub jednorazową dawką 300 mg przed snem. Zwiększenie dawki nie powodowało większej liczby objawów niepożądanych.

Choroba wrzodowa dwunastnicy związana z zakażeniem *Helicobacter pylori*:
Jednorazową dawkę 300 mg przed snem lub dawkę 150 mg dwa razy na dobę można stosować z amoksycyliną podawaną w dawce 750 mg trzy razy na dobę i metronidazolem w dawce 500 mg trzy razy na dobę, przez okres dwóch tygodni. Następnie ranitydynę należy podawać przez okres kolejnych dwóch tygodni. Takie leczenie skutecznie zmniejsza częstość występowania nawrotów owrzodzenia dwunastnicy.
Leczenie podtrzymujące:
W leczeniu podtrzymującym u pacjentów dobrze reagujących na krótkotrwałe leczenie, zwłaszcza jeśli stwierdzono u nich chorobę wrzodową w wywiadzie, stosuje się zwykle 150 mg ranitydyny przed snem.

Owrzodzenie pooperacyjne:
W leczeniu owrzodzenia pooperacyjnego stosuje się 150 mg ranitydyny dwa razy na dobę.
W większości przypadków dochodzi do wygojenia owrzodzenia w czasie 4 tygodni. W przypadku niecałkowitego wygojenia zaleca się kontynuację leczenia przez kolejne cztery tygodnie.

Refluks żołądkowo-przełykowy:
W celu złagodzenia objawów refluksu przełykowego zaleca się podawanie 150 mg ranitydyny dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. Jeżeli objawy nie ustąpią można kontynuować w/w dawkowanie przez okres kolejnych dwóch tygodni.

Refluksowe zapalenie przełyku:
Pacjentom z refluksowym zapaleniem przełyku zaleca się przyjmowanie ranitydyny w dawce 150 mg dwa razy na dobę lub 300 mg w jednej dawce przed snem przez okres do ośmiu tygodni lub w razie potrzeby przez okres 12 tygodni.
U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zapaleniem przełyku dawkę ranitydyny można zwiększyć do 150 mg cztery razy na dobę przez okres 12 tygodni.

Zespół Zollingera-Ellisona:
U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona dawka początkowa wynosi 150 mg trzy razy na dobę i w razie konieczności może być zwiększona. Dawki do 6 g na dobę były dobrze tolerowane.

Nawracające dolegliwości dyspeptyczne:
U pacjentów z nawracającymi dolegliwościami dyspeptycznymi podaje się 150 mg ranitydyny dwa razy na dobę przez 6 tygodni. W razie niepowodzenia tak prowadzonego leczenia należy dążyć do weryfikacji rozpoznania.

Zapobieganie zespołowi Mendelsona:
Pacjentom, u których istnieje niebezpieczeństwo powstania zespołu Mendelsona można podać 150 mg ranitydyny na dwie godziny przed rozpoczęciem znieczulenia ogólnego, a najlepiej również 150 mg poprzedniego wieczora. Alternatywnie można w tych przypadkach zastosować ranitydynę we wstrzyknięciach. W położnictwie od początku porodu można podawać ranitydynę doustnie w dawce

150 mg co 6 godzin. Jeżeli konieczne jest zastosowanie znieczulenia ogólnego, to zaleca się dodatkowo podanie leku zobojętniającego przed rozpoczęciem znieczulenia.

Zapobieganie krwawieniom z owrzodzenia stresowego u pacjentów ciężko chorych oraz nawracającym krwawieniom u pacjentów z chorobą wrzodową:
W zapobieganiu krwawieniom z owrzodzenia stresowego oraz w zapobieganiu nawrotom krwawień u pacjentów z chorobą wrzodową ranitydynę należy stosować pozajelitowo. Dawkę doustną 150 mg można podać dwa razy na dobę jako uzupełnienie leczenia dożylnego, po rozpoczęciu żywienia doustnego.

Dawkowanie w niewydolności 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 dobowa dawka ranitydyny wynosi 150 mg.

Dzieci (w wieku od 3 do 11 lat i o masie ciała powyżej 30 kg)
Patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne – specjalne populacje pacjentów.

Leczenie zaostrzenia choroby wrzodowej żołądka
Zalecana dawka doustna w leczeniu owrzodzenia trawiennego u dzieci wynosi od 4 mg/kg/na dobę do 8 mg/kg/na dobę w dwóch dawkach podzielonych do maksymalnej dawki 300 mg ranitydyny na dobę przez okres 4 tygodni. U pacjentów, u których owrzodzenie nie zagoiło się całkowicie, wskazane są kolejne 4 tygodnie terapii, ponieważ całkowite wygojenie następuje zazwyczaj w ciągu 8 tygodni.

Refluks żołądkowo-przełykowy
Zalecana dawka doustna w leczeniu refluksu żołądkowo-przełykowego u dzieci wynosi od 5 mg/kg/na dobę do 10 mg/kg/na dobę w dwóch dawkach podzielonych do maksymalnej dawki 600 mg (maksymalna dawka przeznaczona jest dla dzieci o większej masie ciała i młodzieży z ciężkimi objawami).

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u noworodków nie zostały określone.

Pacjenci w wieku powyżej 50 lat
Patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne – specjalne populacje pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na ranitydynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
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: Dawkowanie w niewydolności nerek).

Pacjenci leczeni jednocześnie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i ranitydyną powinni być poddawani regularnej kontroli. Dotyczy to szczególnie pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie.

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.

Palenie tytoniu sprzyja nawrotom choroby wrzodowej dwunastnicy, w związku z czym chorym powinno się zalecić zaprzestanie palenia.

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 wzrost wchłaniania (np. triazolam, glipizyd, midazolam) lub spadek wchłaniania (ketokonazol, atazanawir, delawirydyna, gefitynib).

Nie stwierdzono interakcji między ranitydyną a amoksycyliną lub metronidazolem.
Jeśli jednocześnie z ranitydyną podawane są duże dawki sukralfatów (2g), absorpcja ranitydyny może być obniżona. Działanie to nie występuje, jeśli sukralfaty przyjmowane są w odstępie przynajmniej dwóch godzin.

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 obsługiwania 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 ≥ 1/10,
często ≥ 1/100 i < 1/10,
niezbyt często ≥ 1/1000 i < 1/100,
rzadko ≥ 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.

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 przypadku 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 H_2. 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym 150 mg ranitydyny, maksymalne stężenie w osoczu (300 do 550 ng/ml) występuje po około 2-3 godzinach. Dwie wyraźne wartości szczytowe lub stabilizacja stężenia w fazie absorpcji są wynikiem reabsorpcji leku wydalonego dojelitowo. Całkowita biodostępność ranitydyny wynosi 50-60%, zaś stężenie w osoczu wzrasta proporcjonalnie do wzrastającej aż do 300 mg dawki.

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 wydalane z kałem a 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.

<u>Specjalne populacje pacjentów</u>

Dzieci (w wieku 3 lat i powyżej)

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 osoczowego (zakres dla dzieci w wieku 3 lat i powyżej: 9-22 ml/min/kg) pomiędzy dziećmi i zdrowymi dorosłymi otrzymującymi doustnie ranitydynę biorąc pod uwagę korektę uwzględniającą masę ciała.

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
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Otoczka: Opadry White OY-S-7322 (hypromeloza, tytanu dwutlenek, trioctan glicerolu).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne
Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności
3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania
Przechowywać w temperaturze do 30°C.
Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
Przed zastosowaniem leku sprawdzić termin ważności.
Nie stosować po terminie ważności podanym na opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania
20 szt. – 2 blistry po 10 szt.
60 szt. – 6 blistrów po 10 szt.

Blistry z folii Al/Al, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania.
Brak specjalnych zaleceń oprócz opisanych w punkcie 4.2. Dawkowanie i sposób podawania.

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/2839

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA
20-06-1984, 28-07-2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO