

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RANIC, 10 mg/ml (50 mg/5 ml), roztwór do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampulka (5 ml) zawiera 56 mg chlorowodorku ranitydyny, co odpowiada 50 mg ranitydyny (*Ranitidinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie wspomagające i zapobieganie nawrotom krwawień z wrzodu żołądka i dwunastnicy.
- Zapobieganie występowaniu owrzodzenia stresowego błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego.
- Zapobieganie zachłyśnięciu kwaśną treścią żołądkową (tzw. zespół Mendelсона) przed znieczuleniem ogólnym u pacjentów, u których istnieje takie ryzyko.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych z prawidłową czynnością nerek

Zwykle podaje się dożylnie 50 mg ranitydyny (1 ampulka á 5 ml) 3 lub 4 razy na dobę, co odpowiada dawce od 150 do 200 mg ranitydyny na dobę.

W zapobieganiu zespołowi Mendelсона: jednorazowo dożylnie 50 mg ranitydyny (1 ampulka) na 45 do 60 minut przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego.

Dawkowanie u dzieci

Brak pełnych danych dotyczących pozajelitowego stosowania ranitydyny u dzieci.

Sposób podawania:

RANIC należy rozcieńczyć przed podaniem dożylnym jednym z następujących roztworów:

- 0,9% roztworem chlorku sodu
- 5%, 10% lub 40% roztworem glukozy
- roztworem Ringera

Wstrzyknięcie dożylnie: zawartość 1 ampulki (5 ml) należy rozcieńczyć do 20 ml 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu i wstrzykiwać powoli przez co najmniej 3 minuty.

Krótką infuzją dożylną: zawartość 1 ampulki (5 ml) należy rozpuścić w odpowiedniej objętości rozpuszczalnika (zależnie od pojemności strzykawki lub typu pompy infuzyjnej) i podawać przez 2 godziny z szybkością 25 mg/godzinę.

Długotrwała infuzja dożylna: początkowo przez 3 minuty należy podawać dożylnie zawartość 1 ampułki rozcieńczonej do 20 ml rozpuszczalnika (jak wyżej), a następnie podawać lek z szybkością od 0,125 do 0,25 mg/kg mc./godzinę.

Produktu RANIC nie należy mieszać z płynami infuzyjnymi zawierającymi fruktozę lub z płynami zawierającymi inne leki.

Roztwór po rozcieńczeniu można przechowywać w temperaturze pokojowej nie dłużej niż 24 godziny, chroniąc od światła.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek:

U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę dobową leku należy modyfikować w zależności od klirensu kreatyniny (patrz tabela 1).

Tabela 1: Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Klirens kreatyniny (ml/min)	Stężenie kreatyniny w osoczu (mg/100 ml)	Dawka jednorazowa	Dawka dobową
<50	>2,6	25 mg/2,5 ml (½ ampułki)	75 mg/7,5 ml - 100 mg/10 ml (1½ - 2 ampułki)
>50	<2,6	50 mg/5 ml (1 ampłka)	150 mg/15 ml - 200 mg/20 ml (3 do 4 ampulek)

Stosowanie u pacjentów dializowanych

Hemodializa powoduje zmniejszenie stężenia ranitydyny we krwi, dlatego pacjenci dializowani powinni otrzymywać wymienione wyżej dawki preparatu po zakończeniu dializy.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ranitydynę, na innych antagonistów receptorów H₂ lub na sodu wodorotlenek.
- Ostra porfiria w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Leczenie antagonistą receptorów H₂ może maskować objawy choroby nowotworowej żołądka i opóźniać jej rozpoznanie. Z tego względu u pacjentów z podejrzeniem wrzodu żołądka należy wykluczyć możliwość choroby nowotworowej przed podjęciem leczenia ranitydyną.
- Ranitydyna jest wydalana z organizmu przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jej stężenie w osoczu może być zwiększone. Dawkę dobową leku należy modyfikować w zależności od klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2).
- W zapobieganiu owrzodzeniu stresowemu ranitydynę stosuje się dożylnie u pacjentów, u których uszkodzenie błony śluzowej może spowodować ciężkie powikłania i wyłącznie po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.
- Szybkie podanie produktu RANIC może w rzadkich przypadkach spowodować bradykardię, zwłaszcza u pacjentów z predyspozycjami do zaburzeń rytmu serca. Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości podawania produktu.
- Istnieją doniesienia o zwiększeniu aktywności enzymów wątrobowych w przypadku dożylnego podawania większych niż zalecane dawek antagonistów receptorów H₂ przez okres dłuższy niż 5 dni.

U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą lub zmniejszoną odpornością może występować większe ryzyko wystąpienia pozaszpitalnego zapalenia płuc.

Obszerne badanie epidemiologiczne wykazało, że ryzyko rozwoju pozaszpitalnego zapalenia płuc

- u pacjentów otrzymujących aktualnie ranitydynę było większe (względne zwiększenie ryzyka 1,82 [95% CI 1,26-2,64]) niż u pacjentów, którzy zakończyli leczenie.
- U pacjentów sztucznie wentylowanych zwiększenie pH soku żołądkowego powyżej 3,5 prowadzi zazwyczaj po upływie 3 do 7 dni do kolonizacji treści żołądkowej głównie drobnoustrojami Gram-ujemnymi. Istnieją badania, które wskazują na kolonizację tą drogą tchawicy i oskrzeli. Stwierdzono również, że zwiększenie wartości pH treści żołądkowej u sztucznie wentylowanych pacjentów oddziału intensywnej opieki medycznej wiąże się ze zwiększeniem ilości przypadków szpitalnego zapalenia płuc.
 - Rzadkie doniesienia kliniczne wskazują, że ranitydyna może powodować wystąpienie ostrych napadów porfirii. Dlatego należy unikać podawania ranitydyny pacjentom z ostrą porfirią w wywiadzie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ranitydyna może wpływać na wchłanianie, metabolizm lub wydalanie nerkowe innych leków. Na skutek zmiany ich właściwości farmakokinetycznych może być konieczna modyfikacja dawki lub przerwanie leczenia.

W powstaniu interakcji mogą brać udział różne mechanizmy:

1. Hamowanie aktywności oksygenaz o mieszanej funkcji, związanych z układem cytochromu P450. Ranitydyna w zwykłych dawkach leczniczych nie nasila działania leków unieczynnianych przez ten układ enzymów, takich jak diazepam, lidokaina, fenytoina, propranolol i teofilina. Istnieją doniesienia o zmianie wartości czasu protrombinowego podczas stosowania leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny (np. warfaryny). Ze względu na wąski indeks terapeutyczny zaleca się dokładną kontrolę wydłużenia lub skrócenia czasu protrombinowego podczas skojarzonego leczenia z ranitydyną.
2. Konkurencja o nerkowe wydzielanie kanalikowe. Ranitydyna wydalana jest częściowo przez układ kationowy, dlatego może wpływać na klirens innych leków usuwanych tą drogą. Ranitydyna w dużych dawkach (np. takich, jakie stosuje się w leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona) może zmniejszać wydzielanie prokainamidu i N-acetyloprokainamidu, co powoduje zwiększenie stężenia tych leków w osoczu.
3. Zmiana pH w żołądku. Ranitydyna może wpływać na biodostępność niektórych leków. Możliwe jest albo zwiększenie ich wchłaniania (np. triazolamu, midazolamu, glipizydu), albo zmniejszenie wchłaniania (np. ketokonazolu, atazanawiru, delawirydyny, gefitnibu).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ranitydyna przenika przez barierę łożyskową, ale podawana w dawkach leczniczych pacjentkom podczas porodu lub przed cesarskim cięciem nie miała niekorzystnego wpływu na przebieg porodu lub rozwój noworodka.

Karmienie piersią

Ranitydyna przenika do mleka kobiecego.

Produkt leczniczy można stosować w okresie ciąży i karmienia piersią tylko w razie zdecydowanej konieczności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na swoje właściwości ranitydyna nie powinna mieć wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale nie są dostępne odpowiednie badania. Jednak przed podjęciem prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia w rzadkich przypadkach bólu głowy, zawrotów głowy, uczucia zmęczenia, a także splątania, niepokoju i omamów (patrz także punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstości działań niepożądanych ustalono na podstawie doniesień spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko: bóle głowy (czasami silne), zawroty głowy pochodzenia obwodowego i przemijające ruchy mimowolne

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: przemijający stan splątania, depresja i omamy

Działania te obserwowano głównie u ciężko chorych pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: przemijające zaburzenia widzenia

Istnieją doniesienia o zaburzeniach widzenia, które wskazywały na zmiany akomodacji.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka skórna

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: bóle stawów, bóle mięśniowe

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: przemijające zmiany wyników testów czynnościowych wątroby

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

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: ból brzucha, biegunka, zaparcie, nudności (objawy najczęściej ustępujące w trakcie leczenia)

Bardzo rzadko: ostre zapalenie trzustki

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (zazwyczaj niewielkie, ustępujące w trakcie leczenia)

Bardzo rzadko: ostre śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, asystolia

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: zapalenie naczyń

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: leukopenia, małopłytkowość (zwykle przemijające), agranulocytoza lub pancytopenia, czasami hipoplazja lub aplazja szpiku

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: ginekomastia i mlekotok, osłabiony popęd płciowy, przemijająca impotencja

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, gorączka, skurcz oskrzeli, niedociśnienie tętnicze, ból w klatce piersiowej)

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

Wymienione działania zgłaszano po podaniu pojedynczej dawki.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania ranitydyny oceniano u dzieci w wieku od 0 do 16 lat z zaburzeniami związanymi z wydzielaniem kwasu solnego. Lek był dobrze tolerowany, a profil działań niepożądanych odpowiadał profilowi działań u dorosłych pacjentów. Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania, zwłaszcza w odniesieniu do wzrastania i rozwoju, są ograniczone.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Ze względu na specyficzny mechanizm działania ranitydyny nie są spodziewane szczególne problemy zdrowotne po przedawkowaniu leku.

Leczenie

Jeśli jest to wskazane, należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie wrzodowej i chorobie refluksowej przełyku.
Kod ATC: A02BA02

Ranitydyna jest specyficznym, szybko działającym antagonistą receptorów histaminowych H_2 w błonie śluzowej żołądka, hamującym wydzielanie kwasu solnego przez komórki okładzinowe. W mniejszym stopniu zmniejsza wydzielanie pepsyny i soku żołądkowego. Hamowanie wydzielania przebiega zarówno w fazie spoczynkowej, jak i pobudzonej pokarmem, kofeiną, insuliną, histaminą, cholinomimetykami, pentagastryną i gastryną. Lek silnie hamuje nocne wydzielanie soku żołądkowego. Podanie wieczorem 50 mg ranitydyny we wstrzyknięciu dożylnym powodowało po 8 godzinach zmniejszenie nocnego wydzielania kwasu solnego o 58%.

Ranitydyna nie wpływa na wytwarzanie śluzu i wydzielanie enzymów trzustkowych, nie hamuje enzymów mikrosomalnych w wątrobie i nie wykazuje działania przeciwocholinergicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bezpośrednio po dożylnym wstrzyknięciu 50 mg ranitydyny średnie stężenie leku w surowicy wynosiło 2359 ng/ml, a po 6 godzinach 243 ng/ml. W przypadku infuzji ranitydyny w dawce 0,125 mg /kg mc./godzinę i 0,25 mg/kg mc./godzinę średnie stężenia w surowicy wynosiły, odpowiednio, 280 ng/ml i 429 ng/ml po 4 godzinach oraz 461 ng/ml i 740 ng/ml po 12 godzinach. W różnych badaniach u osób dorosłych stężenie ranitydyny w osoczu konieczne do zahamowania wydzielania kwasu solnego o połowę wynosiło od 73 do 165 ng/ml. Po podaniu dożylnym okres półtrwania leku w fazie eliminacji wynosi u pacjentów z prawidłową czynnością nerek około 2 godzin. U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania jest wydłużony 2-3-krotnie.

Ranitydyna nie ulega znacznemu metabolizmowi. Lek jest wydalany głównie przez nerki w wyniku przesączania kanalikowego. Badanie ze znakowaną ^3H -ranitydyną podawaną dożylnie wykazało, że

93% dawki wydalą się w moczu, a 5% w kale. Analiza moczu wydalonego w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu leku wykazała, że 70% dawki podanej dożylnie wydalą się w postaci niezmienionej, a około 6% wydalone jest w moczu w postaci N-tlenku, 2% w postaci demetyloranitydyny, a 1 do 2% jako pochodna kwasu pirośluzowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak innych istotnych danych przedklinicznych poza zawartymi w innych punktach niniejszej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór nie wykazuje niezgodności z płynami wymienionymi w punkcie 4.2 „Sposób podawania”. Produktu RANIC nie należy mieszać z płynami infuzyjnymi zawierającymi fruktozę ani z płynami zawierającymi inne leki.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C, chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki ze szkła neutralnego barwy brązowej typu I, w tekturowym pudełku.
Opakowania zawierają 5 ampulek po 5 ml.

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

Przygotowanie produktu leczniczego do stosowania: patrz punkt 4.2.
Roztwór po rozcieńczeniu można przechowywać w temperaturze pokojowej nie dłużej niż 24 godziny, chroniąc od światła.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8474

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

29.12.2000/17.09.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**