

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ranital 10 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pet ml raztopine za injiciranje/infundiranje (1 ampula) vsebuje 50 mg ranitidina v obliki ranitidinijevega klorida.

En ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 10 mg ranitidina v obliki ranitidinijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Raztopina za injiciranje/infundiranje je brezbarvna do rjavkasto rumena, prozorna in praktično brez vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Kratkotrajno in vzdrževalno zdravljenje akutne razjede dvanajstnika
- Kratkotrajno in vzdrževalno zdravljenje akutne benigne razjede želodca
- Refluksni ezofagitis
- Zollinger-Ellisonov sindrom
- Preprečevanje aspiracije želodčne vsebine med splošno anestezijo pri bolnikih, pri katerih obstaja nevarnost za to.
- Preprečevanje krvavitve iz zgornjega dela prebavil in njene ponovitve (npr. stresna razjeda).

Ranital raztopina za injiciranje/infundiranje se uporablja za bolnike, ki so na bolnišničnem zdravljenju zaradi pretiranega izločanja želodčne kisline, za bolnike, pri katerih zdravljenje s tabletami ni bilo učinkovito in za kratkotrajno zdravljenje bolnikov, ki zdravila ne morejo zaužiti peroralno.

Otroci in mladostniki (6 mesecev do 18 let)

- Kratkotrajno zdravljenje peptičnih razjed
- Zdravljenje gastroezofagalne refluksne bolezni, vključno z refluksnim ezofagitisom in simptomatskim lajšanjem gastroezofagalne refluksne bolezni.

Glejte poglavje 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Ranital raztopina za injiciranje/infundiranje se uporablja za intravensko in intramuskularno vbrizgavanje, lahko pa se daje tudi z občasno ali kontinuirano infuzijo. Uporablja se, dokler bolnik ne more zaužiti zdravila v obliki tablet. Za preprečevanje aspiracije želodčne vsebine med splošno anestezijo se daje raztopina za injiciranje intramuskularno ali intravensko 45 do 60 min pred uvedbo splošne anestezije.

Ranital raztopina za injiciranje/infundiranje za intramuskularno uporabo

Ampulo po 50 mg/5 ml vbrizgavamo na vsakih 6 do 8 ur. Vsebine ampule ni treba redčiti.

Ranital raztopina za injiciranje/infundiranje za intravensko uporabo

Ampulo po 50 mg/5 ml vbrizgavamo na vsakih 6 do 8 ur. Vsebino ampule je potrebno razredčiti do 20 ml s fiziološko raztopino, 5-odstotno glukozo ali kako drugo kompatibilno intravensko raztopino. Vbrizgavanje traja najmanj 5 minut.

Ranital raztopina za injiciranje/infundiranje za občasno intravensko infuzijo

Ampulo po 50 mg/5 ml dajemo na vsakih 6 do 8 ur. Vsebino ampule je treba razredčiti v 50 (1 mg/ml) ali v 100 (0,5 mg/ml) mililitrih fiziološke raztopine, 5-odstotne glukoze ali druge kompatibilne intravenske raztopine. Infundiramo 15 do 20 minut. Dajemo lahko po 25 mg zdravila Ranital na uro. Pri nekaterih bolnikih je odmerke treba zvečati. V tem primeru je treba 50 miligramske odmerke dajati pogosteje. Največji dnevni odmerek je 400 mg. Ko začne bolnik jesti normalno hrano, mu dajemo zdravilo Ranital v obliki tablet.

Ranital raztopina za injiciranje/infundiranje za dolgotrajno intravensko infuzijo

150 mg ranitidina je potrebno razredčiti v 250 ml fiziološke raztopine, 5-odstotne glukoze ali druge kompatibilne intravenske raztopine. Infuzija naj teče 24 ur. Na uro lahko steče 6,25 mg ranitidina. Odmerek ranitidina se lahko prilagodi bolnikovemu stanju.

Pediatrična populacija

Otroci/dojenčki (6 mesecev do 11 let)

Glejte poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti – Posebne populacije bolnikov

Injekcija zdravila Ranital je lahko dana v obliki počasne (v 2 minutah) i.v. injekcije do največ 50 mg vsakih 6 do 8 ur.

Zdravljenje akutne peptične razjede in gastroezofagalnega refluksa

Intravensko zdravljenje pri otrocih s peptično razjedo je indicirano samo v primeru, ko peroralno zdravljenje ni mogoče.

Za akutno zdravljenje peptične razjede in gastroezofagalnega refluksa pri pediatričnih bolnikih se lahko zdravilo Ranital v obliki injekcij uporablja v odmerkih za katere je bilo dokazana učinkovitost pri zdravljenju teh bolezni pri odraslih ter učinkovitost pri kislini supresiji pri kritično bolnih otrocih.

Začetni odmerek (2,0 mg/kg ali 2,5 mg/kg, največ 50 mg) se lahko aplicira v obliki intravenske infuzije v 10 minutah bodisi s črpalko na brizgo, čemur sledi izpiranje s 3 ml normalne fiziološke raztopine v 5 minutah ali po razredčenju z normalno fiziološko raztopino do 20 ml. Vzdrževanje pH > 4.0 se lahko doseže z intermitentno infuzijo 1,5 mg/kg vsakih 6 h do 8 h. Alternativno zdravljenje je lahko neprekinjeno z uporabo polnilnega odmerka 0,45 mg/kg, kateremu sledi neprekinjeno infundiranje 0,15 mg/kg/h.

Novorojenčki

Glejte poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti – posebne populacije bolnikov.

Odmerjanje zdravila pri bolnikih z ledvično in jetrno okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina manj kot 0,833 ml/s (49,98 ml/min)) je priporočen odmerek 50 mg na 18 do 24 ur. Zdravilo se lahko daje tudi pogosteje - na vsakih 12 ur ali še pogosteje, če to zahteva bolnikovo stanje; pri tem moramo biti posebej previdni. Kadar ima bolnik še jetrno okvaro, je v nekaterih primerih potrebno odmerjanje še bolj zmanjšati.

Učinek običajnega odmerka za odrasle je večji pri starejših bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter in/ali ledvic.

Hemodializa znižuje raven ranitidina, ki kroži v krvi, zato mora bolnik naslednji predpisani odmerek zdravila dobiti ob koncu dialize.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino (ranitidin) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost za druge antagoniste H₂ receptorjev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja bolnikov z želodčnimi razjedami je treba izključiti možnost malignih obolenj, saj lahko zdravljenje z ranitidinom prikrije simptome želodčnega karcinoma.

Terapevtski odziv na zdravljenje z ranitidinom ne izključuje možnosti maligne bolezni želodca.

Ranitidin se izloča preko ledvic, zato so plazemske vrednosti zdravila pri bolnikih s hudo ledvično okvaro zvišane. Odmerke je treba prilagoditi kot je opisano v poglavju 4.2 Odmerjanje in način uporabe pri bolnikih z ledvično okvaro.

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter, ker se zdravilo presnavlja v jetrih.

Redka klinična poročila kažejo, da lahko ranitidin sproži akutne napade porfirije. Uporabi ranitidina se je zato treba izogibati pri bolnikih, ki imajo v anamnezi akutno porfirijo.

Pri starejših bolnikih, osebah s kronično pljučno boleznijo, sladkorno boleznijo ali osebah z oslabljenim imunskim sistemom obstaja povečano tveganje za pojav pljučnice, pridobljene izven bolnišnice.

Obsežna epidemiološka študija je pokazala povečano tveganje za pojav izven-bolnišnično pridobljene pljučnice pri trenutnih uporabnikih monoterapije ranitidina (antagonista H₂ receptorjev) v primerjavi s tistimi, ki so prenehali s zdravljenjem. Opaženi porast prilagojenega relativnega tveganja je bil 1,82 (95 % interval zaupanja 1,26-2,64).

Priporočljivo je redno nadzorovanje bolnikov, ki sočasno z ranitidinom jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila, zlasti starostnikov in oseb s peptično razjedo v anamnezi.

Pri bolnikih, pri katerih se na oddelkih za intenzivno nego izvaja umetno dihanje, povečanje pH vrednosti želodčnega soka nad približno 3,5 v večini primerov po treh do sedmih dneh vodi v kolonizacijo vsebine želodca z večinoma po Gramu negativnimi bakterijami. Obstajajo raziskave, pri katerih obstaja sum, da je prišlo do kolonizacije traheobronhialnega sistema iz želodca. Opisano je bilo, da je bilo število pljučnic, do katerih je v bolnišnici prišlo pri bolnikih, pri katerih se je na oddelkih za intenzivno nego izvajalo umetno dihanje, večje, kadar se je pH vrednost vsebine želodca pri preprečevanju pojava razjede zaradi stresa povečala z uporabo zdravil.

Uporaba večjih od priporočenih odmerkov antagonistov H₂, je bila povezana z zvečanjem vrednosti jetrnih encimov pri zdravljenju daljšem od pet dni.

V povezavi s hitrim apliciranjem injekcije ranitidina so redko poročali o bradikardiji, običajno pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za motnje srčnega ritma. Priporočenih stopenj aplikacije se ne sme preseči.

Zdravilo Ranital 10 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ranitidin lahko vpliva na absorpcijo in presnovo drugih zdravil ali njihovo izločanje preko ledvic. Zaradi spremenjene farmakokinetike je morda potrebno prilagoditi odmerek zadevnega zdravila ali prekiniti zdravljenje.

Obstaja več mehanizmov interakcij, vključno z naslednjimi:

1) Zaviranje s citokrom P450 povezanega sistema oksigenaze z mešano funkcijo:

Ranitidin v običajnih terapevtskih odmerkih ne stopnjuje delovanja zdravil, kot so diazepam, lidokain, fenitoin, propranolol in teofilin, ki jih ta encimski sistem inaktivira.

Obstajajo poročila o spremembah protrombinskega časa, povezanega z uporabo kumarinskih antikoagulantov (npr. varfarina). Zaradi ozkega terapevtskega indeksa je med sočasnim zdravljenjem z ranitidinom priporočljivo skrbno nadzorovanje podaljšanja ali skrajšanja protrombinskega časa.

2) Kompeticija za ledvično tubularno sekrecijo:

Ker se ranitidin delno izloča preko sistema kationskih transporterjev, lahko to vpliva na očistek drugih zdravil, ki se izločajo po tej poti. Visoki odmerki ranitidina (npr. tisti, ki se uporabljajo za zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma) lahko zmanjšajo izločanje prokainamida in N-acetilprokainamida, kar povzroči zvišanje plazemskih ravni teh zdravil.

3) Sprememba želodčnega pH:

Prizadeta je lahko biološka uporabnost nekaterih zdravil. To ima lahko za posledico bodisi večjo absorpcijo (npr. triazolam, midazolam, glipizid) bodisi manjšo absorpcijo (npr. ketokonazol, atazanavir, delaviridin, gefitnib).

Učinek alkohola je med jemanjem ranitidina lahko okrepljen.

Vpliv na laboratorijske teste

Med zdravljenjem z ranitidinom je lahko test za beljakovine v seču z Multistix®-om lažno pozitiven. Lažno negativen je lahko tudi test sečnine v izdihi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Podatkov o vplivu ranitidina na plodnost pri človeku ni na voljo. Pri študijah na živalih ni bilo vpliva na plodnost pri samcih in samicah (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

O uporabi zdravila med nosečnostjo ni ustreznih in dobro nadzorovanih raziskav. Ranitidin prehaja skozi placento. Zdravilo se sme uporabljati pri nosečnicah le v nujnih primerih, kadar koristnost za mater upravičuje tveganje za otroka.

Dojenje

Ranitidin se izloča v materino mleko, zato med zdravljenjem dojenje odsvetujemo.

Tako kot za druga zdravila tudi za ranitidin velja, naj ga matere med dojenjem jemljejo le, če je to nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni poročil o neželenem vplivu ranitidina na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Opis pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov, ki se uporabljajo v razpredelnicah tem poglavju, je naslednji:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pogostnost neželenih učinkov je bila ocenjena na podlagi spontanih poročil iz obdobja po trženju zdravila.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki: spremembe števila krvnih celic (levkocitopenija, trombocitopenija. Te spremembe so običajno reverzibilne. Agranulocitoza ali pancitopenija, včasih z mieloidno hipoplazijo ali aplazijo kostnega mozga.

Bolezni imunskega sistema

Redki: preobčutljivostne reakcije (npr. urtikarija, angionevrotski edem, zvišana telesna temperatura, bronhospazem, hipotenzija, bolečine v prsnem košu)

Zelo redki: anafilaktični šok

Neznani: dispneja

Ti neželeni učinki so bili poročani po enkratnem odmerku zdravila.

Psihiatrične motnje

Zelo redki: reverzibilna stanja duševne zmedenosti, depresija in halucinacije.

O teh neželenih učinkih so poročali predvsem pri hudo bolnih osebah in starejših bolnikih ter bolnikih z nefropatijo.

Bolezni živčevja

Zelo redki: glavobol (včasih močan), omotičnost, reverzibilne motnje nehotnih gibov

Očesne bolezni

Zelo redki: reverzibilna zamegljenost vida

Poročali so o zamegljenem vidu, kar nakazuje spremembe akomodacije.

Srčne bolezni

Zelo redki: bradikardija, kot pri drugih zaviralcih receptorjev H_2 , AV blok, tahikardija, asistola

Žilne bolezni

Zelo redko: vaskulitis

Bolezni prebavil

Občasni: bolečine v trebuhu, zaprtje, navzea (ti simptomi se v nadaljevanju zdravljenja v večini primerov izboljšajo)

Zelo redki: akutni pankreatitis, driska

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: prehodne in reverzibilne spremembe vrednosti jetrnih parametrov

zelo redki: hepatitis (hepatocelularni, hepatokanalikularni ali mešani) z zlatenico ali brez nje, ti učinki so navadno reverzibilni

Bolezni kože in podkožja

Redki: kožni izpuščaj

Zelo redki: multiformni eritem, povečana plešavost

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo redki: mišično-skeletni simptomi, kot sta artralgiya, mialgiya

Bolezni sečil

Redko: povečanja vrednosti kreatinina v plazmi (običajno blago; med nadaljevanjem zdravljenja se normalizirajo)

Zelo redki: akutni intersticijski nefritis

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redki: reverzibilna impotenca, simptomi in stanja dojk (na primer ginekomastija in galaktoreja)

Pediatrični bolniki

Varnost ranitidina so ocenjevali pri otrocih s kislinsko-pogojeno boleznijo, starih 0 do 16 let, ki so zdravilo na splošno dobro prenašali. Profil neželenih učinkov je bil podoben kot pri odraslih.

Podatki o dolgoročni varnosti so omejeni, zlasti glede rasti in razvoja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0) 8 2000 500, Faks: +386 (0) 8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Delovanje ranitidina je zelo specifično in po prevelikem odmerjanju ranitidina ni pričakovati posebnih težav.

Preveliki odmerki lahko povzročijo predvsem zaspanost, omotičnost, slabost in bruhanje. Prehitro vbrzgavanje lahko sproži bradikardijo in prevodne motnje srca.

Zdravljenje

Zdravljenje naj bo simptomatsko, s splošnimi podpornimi ukrepi, kot je primerno.

Specifičnega antidota ni. Hemodializa pospeši odstranjevanje ranitidina iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealnega refluksa; antagonisti histaminskih receptorjev H₂

Oznaka ATC: A02BA02

Ranitidin je kompetitiven, reverzibilen zaviralec histamina na histaminskih receptorjih H₂ v želodčni sluznici.

Zmanjšuje dnevno in nočno bazalno izločanje želodčne kisline in izločanje, ki ga spodbudijo hrana, insulin, aminokisline, histamin ali pentagastrin. Na molarni podlagi je ranitidin 3- do 13- krat učinkovitejši od cimetidina pri zaviranju spodbujanega izločanja želodčne kisline.

Ranitidin ne vpliva na izločanje pepsina. Celotna izločena količina pepsina se zmanjša sorazmerno z zmanjšanjem količine želodčnega soka.

Ranitidin ne zmanjšuje serumske vrednosti kalcija pri hiperkalcemiji. Ranitidin ni antiholinergično zdravilo.

Klinični podatki, ki so na voljo omenjajo uporabo ranitidina pri otrocih za preprečevanje stresnih ulkusov. Neposrednih dokazov glede preprečevanja stresnih ulkusov ni na voljo. Zdravljenje teh bolnikov je osnovano na opažanju, da je pH vrednost po aplikaciji ranitidina pod 4. Vrednost tega nadomestnega parametra pri otrocih s stresnim ulkusom je treba še določiti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Ranitidin se po i.m. injiciranju absorbira zelo hitro. Po 50 mg i.m. odmerku so največje povprečne vrednosti 576 ng/ml dosežene v prvih 15 minutah. Zdravilo se na mestu i.m. vbrizganja skoraj v celoti absorbira. Njegova biološka uporabnost je v primerjavi z i.v. uporabo 90- do sto odstotna.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je 1,4 l/kg. Na plazemske beljakovine se ga veže povprečno 15 %.

Serumske koncentracije, ki so potrebne za zaviranje 50 % spodbujanega izločanja želodčne kisline, so 36 do 94 ng/ml. Po vbrizgavanju enkratnih i.v. ali i.m. 50 miligramskih odmerkov se serumske koncentracije ranitidina naslednjih 6 do 8 ur ne spremenijo.

Presnova

Ranitidin se presnovi v jetrih v tri glavne farmakološko neaktivne presnovke: dušikov oksid, žveplov oksid in demetilranitidin.

Izločanje

Po i.v. injiciranju se v seč izloči približno 70 % odmerka v nespremenjeni obliki. Ledvični očistek je povprečno 8,83 ml/s (529,80 ml/min), skupni očistek pa je 12,66 ml/s (759,60 ml/min). Razpolovna doba zdravlja pa 2 do 3 ure. Ranitidin se večinoma izloči v seč, preostanek pa v blato.

Posebne populacije bolnikov

Otroci/dojenčki (6 mesecev in starejši)

Omejeni farmakokinetični podatki kažejo, da ni bilo significantnih razlik v razpolovnih časih (območje za otroke stare 3 leta in starejše: 1,7 – 2,2 h) in plazemskem očistku (območje za otroke stare 3 leta in starejše: 9 - 22 ml/min/kg) med otroci in zdravimi odraslimi, ki so prejeli ranitidin intravensko ob upoštevanju korekcije v povezavi s telesno maso. Farmakokinetični podatki pri dojenčkih so zelo omejeni, vendar se zdi da so v skladu s tistimi za starejše otroke.

Novorojenčki (mlajši od 1 meseca)

Omejeni farmakokinetični podatki za donošene dojenčke, ki se zdravijo z zunajtelesno membransko oksigenacijo (ZTMO) (*Extracorporeal Membrane Oxygenation (EMCO)*) kažejo, da je pri novorojenčkih plazemski očistek po i.v. uporabi lahko zmanjšan. Za očistek ranitidina pri novorojenčkih se zdi, da je povezan z ocenjeno stopnjo glomerularne filtracije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampule (jantarne barve, iz stekla hidrolitske odpornosti tipa I po Ph Eur). Škatla s 5 ampulami po 50 mg/5 ml ranitidina v obliki ranitidinijevega klorida.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Glejte poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01319/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02.07.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 15.03.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 3. 2019