

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ranitidina S.A.L.F. 50 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ranitidina S.A.L.F. 50 mg/5 ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso

Una fiala contiene

Principio attivo:

ranitidina cloridrato 55,8 mg

pari a di ranitidina 50 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti (di età superiore ai 18 anni)

Attacchi acuti e riacutizzazioni di:

- ulcera duodenale
- ulcera gastrica benigna
- ulcera recidivante
- ulcera post-operatoria
- esofagite da reflusso.

Sindrome di Zollinger-Ellison.

Bambini (da 6 mesi a 18 anni)

- Trattamento a breve termine dell'ulcera peptica

- Trattamento del reflusso-esofageo, inclusi l'esofagite da reflusso e il sollievo dei sintomi della malattia da reflusso gastro-esofageo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti (inclusi gli anziani)/Adolescenti (di età pari o superiore ai 12 anni)

La ranitidina iniettabile va somministrata, sotto stretta sorveglianza medica, esclusivamente a pazienti in preda ad attacchi acuti di ulcere particolarmente severe o nei casi in cui non sia praticabile la terapia orale. Il trattamento è limitato a brevi periodi e può essere proseguito con preparazioni di Ranitidina per uso orale. (vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).

La ranitidina può essere somministrata per via parenterale sia sotto forma di iniezione endovenosa di 50 mg ripetibile ogni 6-8 ore sia mediante infusione endovenosa intermittente. In tal caso la dose normale è di 25 mg/ora per 2 ore e può essere ripetuta ad intervalli di 6-8 ore.

Per la somministrazione mediante iniezione endovenosa diluire una fiala da 50 mg in soluzione fisiologica od altra soluzione endovenosa compatibile (vedere sezione 6.6), ad un volume di 20 ml ed iniettare in un periodo di tempo non inferiore ai 5 minuti.

Nella profilassi dell'emorragia da ulcera da stress in pazienti gravi o della emorragia ricorrente in pazienti affetti da ulcera peptica sanguinante può essere somministrata una dose iniziale di 50 mg per via endovenosa lenta seguita da infusione endovenosa continua di 0,125 - 0,250 mg/Kg/ora; i pazienti in corso di terapia con Ranitidina per via parenterale considerati ancora a rischio, non appena riprende l'alimentazione per bocca, possono essere trattati con preparazioni di Ranitidina per uso orale, 150 mg due volte al giorno.

Emorragie del tratto gastro-intestinale superiore

Il trattamento può essere iniziato con una fiala di ranitidina da 50 mg per via endovenosa per 3 o 4 volte al giorno seguito da terapia orale con 300 mg al giorno per il tempo necessario (vedere Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle preparazioni di RANITIDINA per uso orale)

Premedicazione in anestesia

A quei pazienti che rischiano di sviluppare una sindrome da aspirazione acida (sindrome di Mendelson) può essere somministrata una fiala di Ranitidina S.A.L.F. da 50 mg per iniezione e.v. lenta, da 45 a 60 minuti prima dell'induzione dell'anestesia generale.

Può essere adottata anche la via di somministrazione orale (vedere Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle preparazioni di RANITIDINA per uso orale).

Ulcera da stress

Nella prevenzione e trattamento delle ulcere da stress in pazienti gravi il trattamento iniziale è di 50 mg per 3-4 volte al giorno per via endovenosa seguito dalla terapia orale (vedere Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle preparazioni di RANITIDINA per uso orale)

Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min), si verifica un accumulo di ranitidina con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche. Si raccomanda che la dose giornaliera in tali pazienti sia di 25 mg.

Bambini (da 6 mesi a 11 anni)

Vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche – Popolazioni speciali di pazienti.

RANITIDINA S.A.L.F. iniettivo può essere somministrato con una iniezione endovenosa lenta (oltre i 2 minuti) fino ad un massimo di 50 mg ogni 6-8 ore.

Trattamento in acuto dell'ulcera peptica e del reflusso gastro-esofageo

La terapia endovenosa nei bambini con ulcera peptica è indicata solo quando la terapia orale non è possibile. Per il trattamento acuto dell'ulcera peptica e del reflusso gastro-esofageo nei pazienti pediatrici, RANITIDINA S.A.L.F. iniettivo può essere somministrato a dosi che si siano dimostrate efficaci in queste patologie negli adulti ed efficaci nella soppressione acida nei bambini malati gravemente.

La dose iniziale (2,0 mg/Kg o 2,5 mg/Kg, massimo 50 mg) può essere somministrata in infusione endovenosa lenta per oltre 10 minuti, o con una siringa seguita da 3 ml di soluzione salina normale per oltre 5 minuti, oppure a seguito di diluizione con soluzione salina normale a 20 ml. Il mantenimento del pH >4,0 può essere raggiunto tramite infusione intermittente di 1,5 mg/kg ogni 6-8 ore. In alternativa il trattamento può essere continuativo, somministrando una dose da carico di 0,45 mg/kg seguita da una infusione continua di 0,15 mg/kg/ora.

Profilassi dell'ulcera da stress nei pazienti gravemente malati

La dose raccomandata può essere continuo, somministrando 125-250 microgrammi/kg/ora come infusione continua.

Neonati (al di sotto di 1 mese di età)

Vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche – Popolazioni speciali di pazienti

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità individuale nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Raramente sono state riportate segnalazioni di bradicardia in concomitanza con la somministrazione rapida di RANITIDINA S.A.L.F. Soluzione Iniettabile, per lo più in pazienti portatori di fattori predisponenti a disturbi del ritmo cardiaco. I tempi di somministrazione raccomandati non devono essere superati.

L'uso di dosi di H2-antagonisti per via endovenosa, maggiori di quelle raccomandate, è stato associato con aumenti degli enzimi quando il trattamento è stato associato con aumenti degli enzimi epatici quando il trattamento è stato protratto oltre i cinque giorni.

In pazienti quali anziani, soggetti con patologie polmonari croniche, diabetici, o immunocompromessi, può esserci un aumento del rischio di sviluppare polmonite acquisita in comunità. Un ampio studio epidemiologico ha mostrato un incremento del rischio di sviluppare polmonite acquisita in comunità nei pazienti ancora in corso di trattamento con antagonisti dei recettori H2 rispetto a quelli che avevano interrotto il trattamento, con un aumento del rischio relativo aggiustato osservato pari a 1,82% (95% IC 1,26-2,64).

Carcinoma gastrico

Prima di iniziare la terapia con ranitidina in pazienti con ulcera gastrica, deve essere esclusa la sua possibile natura maligna poiché il trattamento con ranitidina può mascherare i sintomi del carcinoma gastrico.

Malattie renali

La ranitidina viene eliminata per via renale e pertanto i livelli plasmatici del farmaco risultano aumentati nei pazienti con insufficienza renale grave.

Il dosaggio deve essere modificato come riportato sopra (vedere sezione 4.2).

Cautela deve essere usata nei pazienti con disturbi della funzionalità epatica.

La somministrazione di ranitidina, come tutti gli inibitori degli H2 recettori, favorisce lo sviluppo batterico intragastrico per diminuzione dell'acidità gastrica.

Secondo rare segnalazioni la ranitidina potrebbe favorire il verificarsi di attacchi acuti di porfiria.

Pertanto dovrebbe essere evitata la somministrazione in pazienti con anamnesi di attacchi acuti di porfiria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La ranitidina ha la capacità di influenzare l'assorbimento, il metabolismo o l'escrezione renale di altri farmaci. Le modifiche dei parametri farmacocinetici possono rendere necessario un aggiustamento del dosaggio interessato o l'interruzione del trattamento.

Le interazioni si verificano attraverso vari meccanismi, che includono:

- 1) Inibizione del sistema di ossigenasi a funzione mista legato al citocromo epatico P450:
la ranitidina, alle dosi terapeutiche usuali, non potenzia l'azione dei farmaci che vengono inattivati da tale enzimatico, quali diazepam, lidocaina, fenitoina, propranololo e teofillina.
Sono stati riferiti casi di alterazione del tempo di protrombina con anticoagulanti cumarinici (ad esempio warfin). A causa del ristretto indice terapeutico, si raccomanda un attento monitoraggio degli aumenti e delle riduzioni del tempo di protrombina durante il trattamento concomitante con ranitidina.
- 2) Competizione per la secrezione tubolare renale:
la ranitidina, essendo parzialmente eliminata tramite il sistema cationico, può influenzare la *clearance* di altri farmaci eliminati per questa via. Alte dosi di ranitidina (ad esempio quelle usate nel trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison) possono ridurre l'escrezione di procainamide e N-acetilprocainamide; ciò comporta un aumento dei livelli plasmatici di questi farmaci.
- 3) Alterazione del pH gastrico:
la biodisponibilità di alcuni farmaci può essere influenzata. Ciò può dar luogo sia ad un aumento dell'assorbimento (ad esempio triazolam, midazolam, glipizide), che ad una riduzione dell'assorbimento (ad esempio ketoconazolo, atazanavir, delaviridina, gefitinib)

La ranitidina è compatibile con le soluzioni più comunemente usate per infusione endovenosa.

4.6 Gravidanza e allattamento

La ranitidina attraversa la barriera placentare ed è escreta nel latte materno. Come altri farmaci deve essere somministrata durante la gravidanza e l'allattamento solo se considerata di assoluta necessità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Qualora, durante la terapia, si notassero stordimento, sonnolenza o vertigini, evitare di guidare o di operare sui macchinari o comunque svolgere attività che richiedano pronta vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Per la classificazione della frequenza degli effetti indesiderati è stata adottata la seguente convenzione: molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1000, <1/100)), rari (>1/10000, <1/1000), molto rari (<1/10000), non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le frequenze degli eventi avversi sono state stimate in base ai dati di segnalazione spontanea successivamente all'immissione in commercio.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Molto raro: modifiche, in genere reversibile, nella conta delle cellule ematiche (leucopenia, trombocitopenia). Agranulocitosi o pan citopenia talvolta accompagnata da ipoplasia o aplasia midollare.

Disturbi del sistema immunitario:

Rari: reazioni di ipersensibilità (orticaria, dermatite bollosa, eczemi, edema angioneurotico, febbre, broncospasmo, ipotensione, dolore toracico e eosinofilia).

Molto raro: shock anafilattico.

I suddetti eventi sono stati riportati successivamente alla somministrazione di una singola dose.

Non noti: dispnea.

Disturbi psichiatrici:

Molto raro: confusione mentale reversibile, depressione, allucinazioni ed agitazione.

I suddetti eventi sono stati riportati soprattutto in pazienti con affezioni gravi, in pazienti anziani e nei nefropatici. In tali evenienze occorre sospendere la somministrazione.

Patologie del sistema nervoso:

Molto raro: cefalea (a volte grave), vertigini, sonnolenza, insonnia e movimenti involontari reversibili.

Patologie dell'occhio:

Molto raro: offuscamento reversibile della vista.

Sono stati riportati alcuni casi di offuscamento della vista attribuibile ad alterazione dell'accomodazione.

Patologie cardiache:

Molto raro: come con gli altri H₂-antagonisti vi sono stati rari casi di bradicardia, tachicardia, palpitazioni, extrasistoli, asistolia, blocco atrio-ventricolare e stato di shock.

Patologie vascolari:

Molto raro: vasculite.

Disturbi gastrointestinali:

Molto raro: pancreatite acuta, diarrea, vomito.

Non comuni: dolori addominali, costipazione, nausea, (questi sintomi aumentano maggiormente nel trattamento continuato)

Patologie epato-biliari:

Raro: modifiche transitorie e reversibili dei test di funzionalità epatica.

Molto raro: epatite in genere reversibile (epatocellulare, colestatica o mista) con o senza ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: rash cutaneo.

Molto raro: eritema multiforme, alopecia.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo:

Molto raro: sintomatologie a carico dell'apparato muscolo-scheletrico quali artralgia e mialgia.

Patologie renali e urinarie:

Molto raro: nefrite interstiziale acuta.

Raro: Aumento della creatinina plasmatica (che si normalizza nel trattamento continuato).

Patologie del sistema riproduttivo e mammari:

Molto raro: impotenza reversibile ed alterazione della libido. Alterazioni a carico della mammella (come ginecomastia e galattorrea)

Popolazione pediatrica

La sicurezza di ranitidina è stata valutata in bambini di età compresa tra 0 e 16 anni con patologie acido correlate ed è stata generalmente ben tollerata, con un profilo di eventi avversi simile a quello degli adulti.

Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza a lungo termine, in particolare relativamente alla crescita ed allo sviluppo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

La ranitidina possiede un'attività farmacologica molto specifica per cui non sono attesi problemi particolari a seguito di sovradosaggio del farmaco.

Come appropriato, deve essere praticata una terapia sintomatica e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: farmaco per il trattamento dell'ulcera peptica e della malattia da reflusso gastroesofageo. Antagonisti dei recettori H₂.

Codice ATC: A02BA02

Ranitidina S.A.L.F. è un antagonista specifico e rapido dei recettori H₂ dell'istamina. Inibisce la secrezione acida gastrica basale e stimolata con riduzione sia del volume che del contenuto di acido e di pepsina della secrezione.

I dati clinici disponibili si riferiscono all'uso di ranitidina nei bambini per prevenire le ulcere da stress. Non sono disponibili evidenze dirette per la prevenzione delle ulcere da stress. Il trattamento per questi pazienti si basa sull'osservazione che il pH sia superiore a 4 dopo somministrazione di ranitidina. Resta da stabilire il valore di questo parametro surrogato nei bambini con ulcera da stress.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento di ranitidina dopo iniezione intramuscolare è rapido e il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto di solito entro 15 minuti dalla somministrazione.

Distribuzione

La ranitidina non è legata estensivamente alle proteine plasmatiche (15%), ma esibisce un range molto ampio di volume di distribuzione da 96 a 142 l.

Metabolismo

La ranitidina non è metabolizzata estensivamente. La frazione della dose ritrovata come metaboliti è simile dopo somministrazione orale o endovenosa; e include il 6% della dose nelle urine. Come N-ossido, il 2% come S-ossido, il 2% come desmetilranitidina e dall'1% al 2% come analogo dell'acido furoico.

Eliminazione

La concentrazione plasmatica cala in maniera bi-esponenziale, con un'emivita terminale di 2-3 ore. L'eliminazione del farmaco avviene principalmente per via renale. Dopo somministrazione e.v. di 150 mg di ³H-ranitidina il 98% della dose viene escreto per il 93% nelle urine e per il 5% nelle feci, per il 70% come farmaco immodificato. Dopo somministrazione orale di 150 mg di ³H-ranitidina il 96% della dose è escreto per il 26% nelle feci e per il 70% nelle urine, per il 35% come farmaco immodificato. Meno del 3% della dose è escreto nella bile. La clearance renale è approssimativamente di 500 ml/min, vale a dire che il farmaco supera la filtrazione glomerulare, il che indica una secrezione tubulare netta.

Pazienti oltre i 50 anni

Nei pazienti con più di 50 anni, l'emivita è prolungata (3-4 h) e la clearance è ridotta, in maniera congruente con la ridotta funzionalità renale legata all'età. Comunque, l'esposizione sistemica e l'accumulo sono aumentati del 50%, risultando in un aumento degli effetti della riduzione della funzionalità renale e in un aumento della biodisponibilità nei pazienti anziani.

Popolazioni speciali di pazienti

Bambini (di età pari o superiori a 6 mesi)

Dai limiti di farmacocinetica mostrano che non vi sono differenze significative nell'emivita (range nei bambini da 3 anni in su: 1,7-2,2 ore) e nella clearance plasmatica (range nei bambini da 3 anni in su: 9-22 ml/min/kg) tra bambini e adulti sani che ricevevano ranitidina per via endovenosa, quando viene effettuata la correzione per il peso corporeo. I dati di farmacocinetica nei bambini più piccoli sono estremamente limitati ma appaiono essere in linea con quelli dei bambini più grandi.

Neonati (al di sotto di 1 mese di età)

Dai limiti di farmacocinetica relativi ai bambini a termine in trattamento con Ossigenatore Extracorporeo a Membrana (EMCO), suggeriscono che la clearance plasmatica a seguito di somministrazione endovenosa, può essere ridotta (1,5-8,2 ml/min/kg) e l'emivita aumentata nei neonati. La clearance della ranitidina sembra essere correlata al tasso di filtrazione glomerulare nei neonati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non si segnalano dati aggiuntivi di rilievo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Vedere sezione 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C nel contenitore originale.

Conservare al riparo dalla luce. Le soluzioni per infusione endovenosa di comune impiego vanno utilizzate entro 24 ore dalla preparazione.

Non sterilizzare in autoclave.

La soluzione di ranitidina si presenta come soluzione limpida con una colorazione che può variare da incolore a gialla. Questa eventuale variazione di colore non influisce sull'attività terapeutica del prodotto che rimane valida per tutto il periodo indicato sulla confezione.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Fiale di vetro tipo I: 5 ml per fiala; 5 fiale e.v da 50 mg/5 ml in astuccio di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Accertarsi prima dell'uso che la soluzione sia limpida, incolore o di colore giallo e priva di particelle visibili. La fiala serve per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.

La soluzione diluita deve essere ispezionata visivamente e non deve essere utilizzata in presenza di opalescenza, particelle visibili o precipitati.

RANITIDINA S.A.L.F. Soluzione Iniettabile è compatibile con i seguenti liquidi infusionali per iniezione endovenosa:

sodio cloruro 0,9%

destrosio 5%

sodio cloruro 0,18% e destrosio 4%

sodio bicarbonato 4,2%

soluzione di Hartmann

Le soluzioni non usate devono essere gettate dopo 24 ore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
S.A.L.F. S.p.A. Laboratorio Farmacologico - via Marconi, 2 - 24069 Cenate Sotto (BG)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
RANITIDINA S.A.L.F. 50 mg/5 ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso - 5 fiale
AIC n. 041519012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
03 aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco