

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZANTAC 150 mg Compresse effervescenti
ZANTAC 300 mg Compresse effervescenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZANTAC 300 mg Compresse effervescenti

una compressa effervescente contiene:

Principio attivo: ranitidina cloridrato 334,8 mg
pari a ranitidina 300 mg

ZANTAC 150 mg Compresse effervescenti

una compressa effervescente contiene:

Principio attivo: ranitidina cloridrato 167,4 mg
pari a ranitidina 150 mg

Eccipienti con effetti noti: aspartame, sorbitolo

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse effervescenti

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Adulti (di età superiore ai 18 anni)

Ulcera duodenale, ulcera gastrica benigna, incluse quelle associate al trattamento con farmaci antiinfiammatori non steroidei, ulcera recidivante, ulcera post-operatoria, esofagite da reflusso, sindrome di Zollinger-Ellison profilassi e trattamento delle emorragie del tratto gastrointestinale superiore, premedicazione in anestesia, prevenzione e trattamento dell'ulcera da stress.

La ranitidina è anche indicata in quelle condizioni come la gastrite o la duodenite quando associate a ipersecrezione acida.

Bambini (dai 3 ai 18 anni)

- Trattamento a breve termine dell'ulcera peptica
- Trattamento del reflusso gastroesofageo, inclusi l'esofagite da reflusso e il sollievo dei sintomi della malattia da reflusso gastroesofageo

4.2. Posologia e modo di somministrazione

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

La dose abituale è di 300 mg al giorno: 150 mg alla mattina e 150 mg alla sera.

Nei pazienti con ulcera gastrica o duodenale possono essere somministrati in alternativa 300 mg, in un'unica somministrazione, alla sera prima di coricarsi (ZANTAC 300 mg, 1 compressa alla sera prima di coricarsi).

Inoltre nelle seguenti situazioni: pazienti portatori di ulcere di grandi dimensioni e/o forti fumatori e nell'esofagite peptica severa, può essere utile aumentare la posologia fino a 600 mg al giorno, ritornando appena possibile allo schema posologico standard e sotto diretto controllo del medico.

Nella profilassi dell'emorragia da ulcera da stress in pazienti gravi o dell'emorragia ricorrente in pazienti affetti da ulcera peptica sanguinante, i pazienti in corso di terapia con ZANTAC per via parenterale considerati ancora a rischio, non appena riprende l'alimentazione per bocca, possono essere trattati con ZANTAC 150 mg, due volte al giorno.

Assumere le compresse effervescenti dopo averle lasciate sciogliere completamente in mezzo bicchiere d'acqua (almeno 75 ml), agitando il bicchiere, se necessario, per favorirne la dissoluzione. Per le dosi da 300 mg è suggerito un volume d'acqua di 150 ml.

Le compresse effervescenti contengono aspartame.

Ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcera recidivante, ulcera post-operatoria

La dose giornaliera raccomandata di 300 mg per un periodo di 4 settimane è in grado di guarire la maggior parte delle ulcere. Se necessario, il trattamento può essere prolungato fino a 6-8 settimane.

In caso di ulcere conseguenti a trattamento con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e/o nel caso fosse necessaria la prosecuzione della terapia con tali farmaci, il dosaggio raccomandato è di 300 mg per 8 settimane. Può essere necessario protrarre il trattamento fino a 12 settimane.

In caso di pazienti portatori di ulcere di grandi dimensioni e/o forti fumatori, può essere maggiormente utile la somministrazione di 300 mg due volte al giorno.

Nei pazienti in cui, dopo la risposta positiva alla terapia a breve termine, è desiderabile mantenere l'effetto sulla secrezione gastrica, particolarmente in quelli con tendenza a recidive degli episodi ulcerosi, può essere adottata una terapia di mantenimento di 150 mg alla sera. Nei pazienti già in trattamento con 600 mg al giorno, può essere utile iniziare la terapia di mantenimento con una posologia di 300 mg alla sera per un periodo di 8-12 settimane, proseguendo successivamente con la dose standard.

Il fumo è associato ad una più elevata incidenza della recidiva dell'ulcera. Pertanto si deve consigliare ai pazienti fumatori di abbandonare tale abitudine; qualora ciò non avvenga, la dose di mantenimento di 300 mg alla sera, offre una protezione addizionale rispetto alla dose standard di 150 mg.

La terapia di mantenimento (150 mg e 300 mg per via orale alla sera) deve essere prescritta dal medico ed eseguita sotto il suo controllo.

Esofagite da reflusso

La dose giornaliera raccomandata nella malattia da reflusso esofageo è di 300 mg/die, suddivisa in due somministrazioni da 150 mg, per un periodo di 8 settimane.

Nell'esofagite peptica moderata-severa, la posologia può essere aumentata a 600 mg/die, suddivisa in 2-4 somministrazioni, fino a 12 settimane, sotto il diretto controllo del medico, ritornando appena possibile alla posologia standard.

Nel trattamento a lungo termine, per la prevenzione della recidiva, la dose raccomandata è di 150 mg due volte al giorno.

Sindrome di Zollinger-Ellison

La dose giornaliera iniziale è di 450 mg (cioè 150 mg tre volte al giorno) aumentabile se necessario a 600-900 mg (ZANTAC 300 mg, 2-3 compresse al giorno).

Emorragie del tratto gastrointestinale superiore

Nella profilassi e nel trattamento delle emorragie del tratto gastro-intestinale superiore la dose orale è di 300 mg al giorno.

Qualora la terapia orale non fosse immediatamente possibile, il trattamento può essere iniziato con ZANTAC Soluzione iniettabile (vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) e proseguito con terapia orale (300 mg al giorno per il tempo necessario).

Premedicazione in anestesia

A quei pazienti che rischiano di sviluppare una sindrome da aspirazione acida (sindrome di Mendelson) può essere somministrata una dose orale di 150 mg 2 ore prima dell'induzione dell'anestesia generale e, preferibilmente, anche una dose da 150 mg la sera precedente.

Può essere adottata anche la via di somministrazione parenterale (vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ZANTAC Soluzione iniettabile).

Ulcera da stress

Nella prevenzione e nel trattamento delle ulcere da stress in pazienti gravi la dose giornaliera raccomandata è di 300 mg.

Qualora le condizioni del paziente non permettano la somministrazione orale, il trattamento può essere iniziato con ZANTAC Soluzione iniettabile (vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) e proseguito poi con la terapia orale.

Pazienti con danno 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 150 mg da assumersi alla sera.

Bambini dai 3 agli 11 anni di età e con peso superiore a 30 kg

Vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche – Popolazioni speciali di pazienti.

Trattamento in acuto dell'ulcera peptica

La dose orale raccomandata per il trattamento dell'ulcera peptica nei bambini è compresa tra 4 mg/kg/die e 8 mg/kg/die somministrati in due dosi suddivise fino ad un massimo di 300 mg di ranitidina al giorno per la durata di 4 settimane. Per i pazienti con guarigione incompleta sono indicate altre 4 settimane di terapia, in quanto generalmente la guarigione avviene dopo 8 settimane di trattamento.

Reflusso gastroesofageo

La dose orale raccomandata per il trattamento del reflusso gastroesofageo nei bambini è compresa tra 5 mg/kg/die e 10 mg/kg/die somministrati in due dosi suddivise fino ad un massimo di 600 mg (la dose

massima è probabilmente da applicarsi a bambini ed adolescenti con peso maggiore e con sintomi gravi).

Non sono state definite la sicurezza e l'efficacia nei pazienti neonati.

4.3. Controindicazioni

I prodotti a base di ranitidina sono controindicati nei pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Carcinoma gastrico

Prima di iniziare la terapia con ranitidina in pazienti con ulcera gastrica o in pazienti di mezza età o più anziani che presentano sintomi dispeptici di recente insorgenza o da poco modificati, 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 danno renale.

Il dosaggio deve essere modificato come indicato al paragrafo 4.2 "Pazienti con danno renale".

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

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

Nei pazienti come gli 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 ranitidina da sola 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).

Si raccomanda un regolare controllo medico ai pazienti in terapia con FANS in concomitanza al trattamento con ranitidina, soprattutto se anziani o con anamnesi di ulcera peptica. Recidive della sintomatologia obiettiva e soggettiva possono verificarsi sia dopo la sospensione dell'assunzione del farmaco, sia durante il trattamento di mantenimento a lungo termine a dosaggio inferiore a quello pieno. Posologia e durata della somministrazione devono essere sempre stabilite dal medico tenendo presente che di solito i sintomi scompaiono prima che si sia avuta cicatrizzazione dell'ulcera.

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

Deve essere usata cautela nei pazienti con disturbi della funzionalità epatica.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Le compresse effervescenti di ranitidina contengono aspartame, una fonte di fenilalanina, devono essere usati con cautela nei pazienti con fenilchetonuria. Può essere dannoso per i pazienti affetti da fenilchetonuria. Le compresse effervescenti di ranitidina contengono sodio (vedere paragrafo 6.1 per il contenuto di sodio). Si deve tenere in considerazione nei pazienti che seguono una dieta iposodica.

Le compresse effervescenti di ranitidina contengono sorbitolo (contenuto negli aromi). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La ranitidina può influenzare l'assorbimento, il metabolismo o l'escrezione renale di altri farmaci. L'alterazione dei parametri farmacocinetici può rendere necessario un aggiustamento del dosaggio del farmaco interessato o l'interruzione del trattamento.

Le interazioni si verificano attraverso vari meccanismi, tra i quali:

- 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 sistema enzimatico, quali diazepam, lidocaina, fenitoina, propranololo e teofillina.
Sono stati riferiti casi di alterazione del tempo di protrombina con anticoagulanti cumarinici (ad esempio warfarin). 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 tubulare 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) sia ad una riduzione dell'assorbimento (ad esempio ketoconazolo, atazanavir, delaviridina, gefitinib).

Non c'è evidenza di interazione tra ranitidina e amoxicillina e metronidazolo.

L'assorbimento della ranitidina può risultare diminuito se vengono somministrate contemporaneamente alte dosi (2 g) di sucralfato, idrossido di magnesio o d'alluminio.

Questo effetto non si verifica se tali sostanze vengono somministrate dopo un intervallo di 2 ore.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non ci sono dati relativi all'effetto della ranitidina sulla fertilità umana. Studi su animali non hanno evidenziato effetti sulla fertilità in maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

La ranitidina attraversa la barriera placentare. Come altri farmaci deve essere somministrata durante la gravidanza solo se considerata di assoluta necessità.

Allattamento

La ranitidina è escreta nel latte materno. Come altri farmaci deve essere somministrata durante l'allattamento solo se considerata di assoluta necessità.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

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

8 Effetti indesiderati

Per la classificazione della frequenza degli effetti indesiderati è stata adottata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (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 nella conta delle cellule ematiche (leucopenia, trombocitopenia). Queste sono in genere reversibili. Agranulocitosi o pancitopenia talvolta accompagnate da ipoplasia o aplasia midollare.

Disturbi del sistema immunitario:

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

Molto raro: shock anafilattico.

Non nota: dispnea

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

Disturbi psichiatrici:

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

I suddetti eventi sono stati segnalati soprattutto in pazienti gravemente ammalati, nei pazienti anziani e nei nefropatici. In tali evenienze occorre sospendere la somministrazione.

Patologie del sistema nervoso:

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

Patologie dell'occhio:

Molto raro: offuscamento reversibile della vista.

Sono stati segnalati alcuni casi di offuscamento della vista attribuibili ad alterazione dell'accomodazione.

Patologie cardiache:

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

Patologie vascolari:

Molto raro: vasculite.

Patologie gastrointestinali:

Molto raro: pancreatite acuta, diarrea, vomito

Non comuni: dolore addominale, stitichezza, nausea (questi sintomi quasi sempre migliorano nel corso del trattamento).

Patologie epato-biliari:

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

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: eruzione cutanea.

Molto raro: eritema multiforme, alopecia.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo:

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

Patologie renali e urinarie:

Raro: aumento della creatinina plasmatica (generalmente lieve; si normalizza nel corso del trattamento).

Molto raro: nefrite interstiziale acuta.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Molto raro: impotenza reversibile ed alterazione della libido. Sintomi, patologie e alterazioni a carico della mammella (come ad esempio 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi e Segni

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

Trattamento

A seconda dei casi, deve essere praticata una terapia sintomatica e di supporto.

Il medico deve tenere presente il contenuto in sodio delle formulazioni solubili (vedere sezione 6.1).

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

ZANTAC 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. ZANTAC ha una durata di azione relativamente lunga ed una singola dose da 150 mg sopprime efficacemente la secrezione acida gastrica per 12 ore.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito di somministrazione orale di 150 mg di ranitidina, la massima concentrazione plasmatica (da 300 a 550 ng/ml) viene raggiunta entro 1-3 ore. La fase di assorbimento si compone di due picchi distinti o di un plateau dovuti al riassorbimento del farmaco escreto nell'intestino. La biodisponibilità assoluta di ranitidina è del 50-60%, e la concentrazione plasmatica cresce proporzionalmente con l'aumento della dose fino a 300 mg.

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 furico.

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 500ml/min, vale a dire che il farmaco supera la filtrazione glomerulare, il che indica una secrezione tubulare netta.

Popolazioni speciali di pazienti

Bambini (di età pari o superiore a 3 anni)

Dati limitati di farmacocinetica hanno mostrato 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 orale, quando veniva effettuata la correzione per il peso corporeo.

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.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio citrato monobasico anidro, sodio bicarbonato, aspartame, povidone, sodio benzoato, aroma di arancia (contiene sorbitolo), aroma di pompelmo (contiene sorbitolo).

6.2 Incompatibilità

Nessuna

- 6.3. Periodo di validità
3 anni.
- 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare a temperature non superiori a 25°C.
- 6.5. Natura e contenuto del contenitore
Tubetti di polipropilene con tappo in polietilene provvisto di disidratante (silica-gel), contenuti in astucci di cartone.
- ZANTAC 150 mg Compresse effervescenti - 20 compresse effervescenti
ZANTAC 300 mg Compresse effervescenti - 10 compresse effervescenti
- 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare
- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – Verona
- 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
ZANTAC 150 mg Compresse effervescenti - 20 compresse effervescenti A.I.C.: 024448072
ZANTAC 300 mg Compresse effervescenti - 10 compresse effervescenti A.I.C.: 024448096
- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
31 Ottobre 1994/Gennaio 2009
- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZANTAC 150 mg Compresse rivestite con film

ZANTAC 300 mg Compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZANTAC 150 mg Compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo:

ranitidina cloridrato

167,40 mg

pari a ranitidina 150 mg

ZANTAC 300 mg Compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo:

ranitidina cloridrato

336,00 mg

pari a ranitidina 300 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Adulti (di età superiore ai 18 anni)

Ulcera duodenale, ulcera gastrica benigna, incluse quelle associate al trattamento con farmaci antiinfiammatori non steroidei, ulcera recidivante, ulcera post-operatoria, esofagite da reflusso, sindrome di Zollinger-Ellison, profilassi e trattamento delle emorragie del tratto gastrointestinale superiore, premedicazione in anestesia, prevenzione e trattamento dell'ulcera da stress.

La ranitidina è anche indicata in quelle condizioni come la gastrite o la duodenite quando associate a ipersecrezione acida.

Bambini (dai 3 ai 18 anni)

- Trattamento a breve termine dell'ulcera peptica
- Trattamento del reflusso gastroesofageo, inclusi l'esofagite da reflusso e il sollievo dei sintomi della malattia da reflusso gastroesofageo

4.2. Posologia e modo di somministrazione

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

La dose abituale è di 300 mg al giorno: 150 mg alla mattina e 150 mg alla sera.

Nei pazienti con ulcera gastrica o duodenale possono essere somministrati in alternativa 300 mg, in un'unica somministrazione, alla sera prima di coricarsi (ZANTAC 300 mg, 1 compressa alla sera prima di coricarsi).

Inoltre nelle seguenti situazioni: pazienti portatori di ulcere di grandi dimensioni e/o forti fumatori e nell'esofagite peptica severa, può essere utile aumentare la posologia fino a 600 mg al giorno, ritornando appena possibile allo schema posologico standard e sotto diretto controllo del medico.

Nella profilassi dell'emorragia da ulcera da stress in pazienti gravi o dell'emorragia ricorrente in pazienti affetti da ulcera peptica sanguinante, i pazienti in corso di terapia con ZANTAC per via parenterale considerati ancora a rischio, non appena riprende l'alimentazione per bocca, possono essere trattati con ZANTAC compresse 150 mg, due volte al giorno.

Ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcera recidivante, ulcera post-operatoria

La dose giornaliera raccomandata di 300 mg per un periodo di 4 settimane è in grado di guarire la maggior parte delle ulcere. Se necessario, il trattamento può essere prolungato fino a 6-8 settimane.

In caso di ulcere conseguenti a trattamento con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e/o nel caso fosse necessaria la prosecuzione della terapia con tali farmaci, il dosaggio raccomandato è di 300 mg per 8 settimane. Può essere necessario protrarre il trattamento fino a 12 settimane.

In caso di pazienti portatori di ulcere di grandi dimensioni e/o forti fumatori, può essere maggiormente utile la somministrazione di 300 mg due volte al giorno.

Nei pazienti in cui, dopo la risposta positiva alla terapia a breve termine, è desiderabile mantenere l'effetto sulla secrezione gastrica, particolarmente in quelli con tendenza a recidive degli episodi ulcerosi, può essere adottata una terapia di mantenimento di 150 mg alla sera. Nei pazienti già in trattamento con 600 mg al giorno, può essere utile iniziare la terapia di mantenimento con una posologia di 300 mg alla sera per un periodo di 8-12 settimane, proseguendo successivamente con la dose standard.

Il fumo è associato ad una più elevata incidenza della recidiva dell'ulcera. Pertanto si deve consigliare ai pazienti fumatori di abbandonare tale abitudine; qualora ciò non avvenga, la dose di mantenimento di 300 mg alla sera, offre una protezione addizionale rispetto alla dose standard di 150 mg.

La terapia di mantenimento (150 mg e 300 mg per via orale alla sera) deve essere prescritta dal medico ed eseguita sotto il suo controllo.

Esofagite da reflusso

La dose giornaliera raccomandata nella malattia da reflusso esofageo è di 300 mg/die, suddivisa in due somministrazioni da 150 mg, per un periodo di 8 settimane.

Nell'esofagite peptica moderata-severa, la posologia può essere aumentata a 600 mg/die, suddivisa in 2-4 somministrazioni, fino a 12 settimane, sotto il diretto controllo del medico, ritornando appena possibile alla posologia standard.

Nel trattamento a lungo termine, per la prevenzione della recidiva, la dose raccomandata è di 150 mg due volte al giorno.

Sindrome di Zollinger-Ellison

La dose giornaliera iniziale è di 450 mg (cioè 150 mg tre volte al giorno) aumentabile se necessario a 600-900 mg (ZANTAC 300 mg, 2-3 compresse al giorno).

Emorragie del tratto gastro-intestinale superiore

Nella profilassi e nel trattamento delle emorragie del tratto gastro-intestinale superiore la dose orale è di 300 mg al giorno.

Qualora la terapia orale non fosse immediatamente possibile, il trattamento può essere iniziato con ZANTAC Soluzione iniettabile (vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) e proseguito con terapia orale (300 mg al giorno per il tempo necessario).

Premedicazione in anestesia

A quei pazienti che rischiano di sviluppare una sindrome da aspirazione acida (sindrome di Mendelson) può essere somministrata una dose orale di 150 mg 2 ore prima dell'induzione dell'anestesia generale e, preferibilmente, anche una dose da 150 mg la sera precedente.

Può essere adottata anche la via di somministrazione parenterale (vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ZANTAC Soluzione iniettabile).

Ulcera da stress

Nella prevenzione e nel trattamento delle ulcere da stress in pazienti gravi la dose giornaliera raccomandata è di 300 mg.

Qualora le condizioni del paziente non permettano la somministrazione orale, il trattamento può essere iniziato con ZANTAC Soluzione iniettabile (vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) e proseguito poi con la terapia orale.

Pazienti con danno 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 150 mg da assumersi alla sera.

Bambini dai 3 agli 11 anni di età e con peso superiore a 30 kg

Vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche – Popolazioni speciali di pazienti.

Trattamento in acuto dell'ulcera peptica

La dose orale raccomandata per il trattamento dell'ulcera peptica nei bambini è compresa tra 4 mg/kg/die e 8 mg/kg/die somministrati in due dosi suddivise fino ad un massimo di 300 mg di ranitidina al giorno per la durata di 4 settimane. Per i pazienti con guarigione incompleta sono indicate altre 4 settimane di terapia, in quanto generalmente la guarigione avviene dopo 8 settimane di trattamento.

Reflusso gastroesofageo

La dose orale raccomandata per il trattamento del reflusso gastroesofageo nei bambini è compresa tra 5 mg/kg/die e 10 mg/kg/die somministrati in due dosi suddivise fino ad un massimo di 600 mg (la dose massima è probabilmente da applicarsi a bambini ed adolescenti con peso maggiore e con sintomi gravi).

Non sono state definite la sicurezza e l'efficacia nei pazienti neonati.

4.3. Controindicazioni

I prodotti a base di ranitidina sono controindicati nei pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Carcinoma gastrico

Prima di iniziare la terapia con ranitidina in pazienti con ulcera gastrica o in pazienti di mezza età o più anziani che presentano sintomi dispeptici di recente insorgenza o da poco modificati, 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 danno renale.

Il dosaggio deve essere modificato come indicato al paragrafo 4.2 "Pazienti con danno renale".

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

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

Nei pazienti come gli 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 ranitidina da sola 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).

Si raccomanda un regolare controllo medico ai pazienti in terapia con FANS in concomitanza al trattamento con ranitidina, soprattutto se anziani o con anamnesi di ulcera peptica. Recidive della sintomatologia obiettiva e soggettiva possono verificarsi sia dopo la sospensione dell'assunzione del farmaco, sia durante il trattamento di mantenimento a lungo termine a dosaggio inferiore a quello pieno. Posologia e durata della somministrazione devono essere sempre stabilite dal medico tenendo presente che di solito i sintomi scompaiono prima che si sia avuta cicatrizzazione dell'ulcera.

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

Deve essere usata cautela nei pazienti con disturbi della funzionalità epatica.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La ranitidina può influenzare l'assorbimento, il metabolismo o l'escrezione renale di altri farmaci. L'alterazione dei parametri farmacocinetici può rendere necessario un aggiustamento del dosaggio del farmaco interessato o l'interruzione del trattamento.

Le interazioni si verificano attraverso vari meccanismi, tra i quali:

- 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 sistema enzimatico, quali diazepam, lidocaina, fenitoina, propranololo e teofillina.
Sono stati riferiti casi di alterazione del tempo di protrombina con anticoagulanti cumarinici (ad esempio warfarin). 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 tubulare 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) sia ad una riduzione dell'assorbimento (ad esempio ketoconazolo, atazanavir, delaviridina, gefitinib).

Non c'è evidenza di interazione tra ranitidina e amoxicillina e metronidazolo.

L'assorbimento della ranitidina può risultare diminuito se vengono somministrate contemporaneamente alte dosi (2 g) di sucralfato, idrossido di magnesio o d'alluminio.

Questo effetto non si verifica se tali sostanze vengono somministrate dopo un intervallo di 2 ore.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non ci sono dati relativi all'effetto della ranitidina sulla fertilità umana. Studi su animali non hanno evidenziato effetti sulla fertilità in maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

La ranitidina attraversa la barriera placentare. Come altri farmaci deve essere somministrata durante la gravidanza solo se considerata di assoluta necessità.

Allattamento

La ranitidina è escreta nel latte materno. Come altri farmaci deve essere somministrata durante l'allattamento solo se considerata di assoluta necessità.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Qualora, durante la terapia, si notassero stordimento, sonnolenza o vertigini, evitare di guidare o di usare macchinari o comunque di 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 comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (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 nella conta delle cellule ematiche (leucopenia, trombocitopenia). Queste sono in genere reversibili. Agranulocitosi o pancitopenia talvolta accompagnate da ipoplasia o aplasia midollare.

Disturbi del sistema immunitario:

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

Molto raro: shock anafilattico.

Non nota: dispnea

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

Disturbi psichiatrici:

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

I suddetti eventi sono stati segnalati soprattutto in pazienti gravemente ammalati, nei pazienti anziani e nei nefropatici. In tali evenienze occorre sospendere la somministrazione.

Patologie del sistema nervoso:

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

Patologie dell'occhio:

Molto raro: offuscamento reversibile della vista.

Sono stati segnalati alcuni casi di offuscamento della vista attribuibili ad alterazione dell'accomodazione.

Patologie cardiache:

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

Patologie vascolari:

Molto raro: vasculite.

Patologie gastrointestinali:

Molto raro: pancreatite acuta, diarrea, vomito

Non comuni: dolore addominale, stitichezza, nausea (questi sintomi quasi sempre migliorano nel corso del trattamento).

Patologie epato-biliari:

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

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: eruzione cutanea.

Molto raro: eritema multiforme, alopecia.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo:

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

Patologie renali e urinarie:

Raro: aumento della creatinina plasmatica (generalmente lieve; si normalizza nel corso del trattamento).

Molto raro: nefrite interstiziale acuta.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Molto raro: impotenza reversibile ed alterazione della libido. Sintomi, patologie e alterazioni a carico della mammella (come ad esempio 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e Segni

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

Trattamento

A seconda dei casi, deve essere praticata una terapia sintomatica e di supporto.

5. PROPRIETA' 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

ZANTAC 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. ZANTAC ha una durata di azione relativamente lunga ed una singola dose da 150 mg sopprime efficacemente la secrezione acida gastrica per 12 ore.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito di somministrazione orale di 150 mg di ranitidina, la massima concentrazione plasmatica (da 300 a 550 ng/ml) viene raggiunta entro 1-3 ore. La fase di assorbimento si compone di due picchi distinti o di un plateau dovuti al riassorbimento del farmaco escreto nell'intestino. La biodisponibilità assoluta di ranitidina è del 50-60%, e la concentrazione plasmatica cresce proporzionalmente con l'aumento della dose fino a 300 mg.

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 di dose ritrovata come metaboliti è simile dopo somministrazione orale o endovenosa e include il 6% di 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.

Popolazioni speciali di pazienti

Bambini (di età pari o superiore a 3 anni)

Dati limitati di farmacocinetica hanno mostrato 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 orale, quando veniva effettuata la correzione per il peso corporeo.

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.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

ZANTAC 150 mg compresse rivestite con film: cellulosa microcristallina; magnesio stearato; Opadry OY-S-7322

ZANTAC 300 mg compresse rivestite con film: cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, ipromellosa, titanio diossido (E171), triacetina

6.2. Incompatibilità

Nessuna

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Comprese rivestite con film 150 mg

Blister di alluminio/PVC, contenuti in astucci di cartone: 20 compresse rivestite con film da 150 mg.

Comprese rivestite con film 300 mg

Strip di alluminio/polietilene, contenuti in astucci di cartone: 20 compresse rivestite con film da 300 mg.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - Verona

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZANTAC 150 mg Compresse rivestite con film - 20 compresse rivestite con film A.I.C.: 024448021

ZANTAC 300 mg Compresse rivestite con film - 20 compresse rivestite con film A.I.C.: 024448058

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15 giugno 1981/gennaio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZANTAC 150 mg/10 ml Sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZANTAC 150 mg/10 ml Sciroppo

10 ml di sciroppo contengono:

Principio attivo:

ranitidina cloridrato

168,0 mg

pari a ranitidina 150 mg

Eccipienti con effetti noti: alcool etilico, propile paraidrossibenzoato, butile paraidrossibenzoato, sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Adulti (di età superiore ai 18 anni)

Ulcera duodenale, ulcera gastrica benigna, incluse quelle associate al trattamento con farmaci antiinfiammatori non steroidei, ulcera recidivante, ulcera post-operatoria, esofagite da reflusso, sindrome di Zollinger-Ellison, profilassi e trattamento delle emorragie del tratto gastrointestinale superiore, premedicazione in anestesia, prevenzione e trattamento dell'ulcera da stress.

La ranitidina è anche indicata in quelle condizioni come la gastrite o la duodenite quando associate a ipersecrezione acida.

Bambini (dai 3 ai 18 anni)

- Trattamento a breve termine dell'ulcera peptica
- Trattamento del reflusso gastroesofageo, inclusi l'esofagite da reflusso e il sollievo dei sintomi della malattia da reflusso gastroesofageo.

Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

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

La dose abituale è di 300 mg (20 ml di sciroppo) al giorno: 150 mg (10 ml) alla mattina e 150 mg (10 ml) alla sera.

Nei pazienti con ulcera gastrica o duodenale possono essere somministrati in alternativa 300 mg, in un'unica somministrazione, alla sera prima di coricarsi.

Inoltre nelle seguenti situazioni: pazienti portatori di ulcere di grandi dimensioni e/o forti fumatori e nell'esofagite peptica severa, può essere utile aumentare la posologia fino a 600 mg al giorno, ritornando appena possibile allo schema posologico standard e sotto diretto controllo del medico.

Nella profilassi dell'emorragia da ulcera da stress in pazienti gravi o dell'emorragia ricorrente in pazienti affetti da ulcera peptica sanguinante, i pazienti in corso di terapia con ZANTAC per via parenterale considerati ancora a rischio, non appena riprende l'alimentazione per bocca, possono essere trattati con ZANTAC 150 mg, due volte al giorno.

Ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcera recidivante, ulcera post-operatoria

La dose giornaliera raccomandata di 300 mg per un periodo di 4 settimane è in grado di guarire la maggior parte delle ulcere. Se necessario, il trattamento può essere prolungato fino a 6-8 settimane.

In caso di ulcere conseguenti a trattamento con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e/o nel caso fosse necessaria la prosecuzione della terapia con tali farmaci, il dosaggio raccomandato è di 300 mg per 8 settimane. Può essere necessario protrarre il trattamento fino a 12 settimane.

In caso di pazienti portatori di ulcere di grandi dimensioni e/o forti fumatori, può essere maggiormente utile la somministrazione di 300 mg due volte al giorno.

Nei pazienti in cui, dopo la risposta positiva alla terapia a breve termine, è desiderabile mantenere l'effetto sulla secrezione gastrica, particolarmente in quelli con tendenza a recidive degli episodi ulcerosi, può essere adottata una terapia di mantenimento di 150 mg alla sera. Nei pazienti già in trattamento con 600 mg al giorno, può essere utile iniziare la terapia di mantenimento con una posologia di 300 mg alla sera per un periodo di 8-12 settimane, proseguendo successivamente con la dose standard.

Il fumo è associato ad una più elevata incidenza della recidiva dell'ulcera. Pertanto si deve consigliare ai pazienti fumatori di abbandonare tale abitudine; qualora ciò non avvenga, la dose di mantenimento di 300 mg alla sera, offre una protezione addizionale rispetto alla dose standard di 150 mg.

La terapia di mantenimento (150 mg e 300 mg per via orale alla sera) deve essere prescritta dal medico ed eseguita sotto il suo controllo.

Esofagite da reflusso

La dose giornaliera raccomandata nella malattia da reflusso esofageo è di 300 mg/die, suddivisa in due somministrazioni da 150 mg, per un periodo di 8 settimane.

Nell'esofagite peptica moderata-severa, la posologia può essere aumentata a 600 mg/die, suddivisa in 2-4 somministrazioni, fino a 12 settimane, sotto il diretto controllo del medico, ritornando appena possibile alla posologia standard.

Nel trattamento a lungo termine, per la prevenzione della recidiva, la dose raccomandata è di 150 mg due volte al giorno.

Sindrome di Zollinger-Ellison

La dose giornaliera iniziale è di 450 mg (cioè 150 mg tre volte al giorno) aumentabile se necessario a 600-900 mg.

Emorragie del tratto gastrointestinale superiore

Nella profilassi e nel trattamento delle emorragie del tratto gastro-intestinale superiore la dose orale è di 300 mg al giorno.

Qualora la terapia orale non fosse immediatamente possibile, il trattamento può essere iniziato con ZANTAC Soluzione iniettabile (vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) e proseguito con terapia orale (300 mg al giorno per il tempo necessario).

Premedicazione in anestesia

A quei pazienti che rischiano di sviluppare una sindrome da aspirazione acida (sindrome di Mendelson) può essere somministrata una dose orale di 150 mg 2 ore prima dell'induzione dell'anestesia generale e, preferibilmente, anche una dose da 150 mg la sera precedente.

Può essere adottata anche la via di somministrazione parenterale (vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ZANTAC Soluzione iniettabile).

Ulcera da stress

Nella prevenzione e nel trattamento delle ulcere da stress in pazienti gravi la dose giornaliera raccomandata è di 300 mg.

Qualora le condizioni del paziente non permettano la somministrazione orale, il trattamento può essere iniziato con ZANTAC Soluzione iniettabile (vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) e proseguito poi con la terapia orale.

Pazienti con danno 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 150 mg da assumersi alla sera.

Bambini (dai 3 agli 11 anni)

Vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche – Popolazioni speciali di pazienti.

ZANTAC Sciroppo contiene circa il 7,5% peso/volume di etanolo. Pertanto per gruppi a rischio, inclusi i bambini, può essere necessario considerare una formulazione alternativa di ranitidina (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Trattamento in acuto dell'ulcera peptica

La dose orale raccomandata per il trattamento dell'ulcera peptica nei bambini è compresa tra 4 mg/kg/die e 8 mg/kg/die somministrati in due dosi suddivise fino ad un massimo di 300 mg di ranitidina

al giorno per la durata di 4 settimane. Per i pazienti con guarigione incompleta sono indicate altre 4 settimane di terapia, in quanto generalmente la guarigione avviene dopo 8 settimane di trattamento.

Reflusso gastroesofageo

La dose orale raccomandata per il trattamento del reflusso gastroesofageo nei bambini è compresa tra 5 mg/kg/die e 10 mg/kg/die somministrati in due dosi suddivise fino ad un massimo di 600 mg (la dose massima è probabilmente da applicarsi a bambini ed adolescenti con peso maggiore e con sintomi gravi).

Non sono state definite la sicurezza e l'efficacia nei pazienti neonati.

4.3. Controindicazioni

I prodotti a base di ranitidina sono controindicati nei pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Carcinoma gastrico

Prima di iniziare la terapia con ranitidina in pazienti con ulcera gastrica o in pazienti di mezza età o più anziani che presentano sintomi dispeptici di recente insorgenza o da poco modificati, 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 danno renale.

Il dosaggio deve essere modificato come indicato al paragrafo 4.2 "Pazienti con danno renale".

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

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

Nei pazienti come gli 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 ranitidina da sola 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).

Si raccomanda un regolare controllo medico ai pazienti in terapia con FANS in concomitanza al trattamento con ranitidina, soprattutto se anziani o con anamnesi di ulcera peptica. Recidive della sintomatologia obiettiva e soggettiva possono verificarsi sia dopo la sospensione dell'assunzione del farmaco, sia durante il trattamento di mantenimento a lungo termine a dosaggio inferiore a quello pieno. Posologia e durata della somministrazione devono essere sempre stabilite dal medico tenendo presente che di solito i sintomi scompaiono prima che si sia avuta cicatrizzazione dell'ulcera.

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

Deve essere usata cautela nei pazienti con disturbi della funzionalità epatica.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

ZANTAC sciroppo contiene **sorbitolo**, pertanto, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

ZANTAC sciroppo contiene circa il 7,5% peso/volume di **etanolo** (alcol), ovvero fino a 405 mg in un cucchiaino da 5 ml (un cucchiaino da tè circa) che equivale a circa 11 ml di birra o 5 ml di vino per dose. Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini (vedere paragrafo 4.2) e nei gruppi ad alto rischio (come le persone affette da alcolismo, patologie epatiche, epilessia, lesioni o malattie cerebrali). Ciò può modificare o aumentare l'effetto di altri medicinali.

ZANTAC sciroppo contiene **paraidrossibenzoati**, può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La ranitidina può influenzare l'assorbimento, il metabolismo o l'escrezione renale di altri farmaci. L'alterazione dei parametri farmacocinetici può rendere necessario un aggiustamento del dosaggio del farmaco interessato o l'interruzione del trattamento.

Le interazioni si verificano attraverso vari meccanismi, tra i quali:

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 sistema enzimatico, quali diazepam, lidocaina, fenitoina, propranololo e teofillina.
Sono stati riferiti casi di alterazione del tempo di protrombina con anticoagulanti cumarinici (ad esempio warfarin). 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 tubulare 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.

4) 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) sia ad una riduzione dell'assorbimento (ad esempio ketoconazolo, atazanavir, delaviridina, gefitinib).

Non c'è evidenza di interazione tra ranitidina e amoxicillina e metronidazolo.

L'assorbimento della ranitidina può risultare diminuito se vengono somministrate contemporaneamente alte dosi (2 g) di sucralfato, idrossido di magnesio o d'alluminio.

Questo effetto non si verifica se tali sostanze vengono somministrate dopo un intervallo di 2 ore.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non ci sono dati relativi all'effetto della ranitidina sulla fertilità umana. Studi su animali non hanno evidenziato effetti sulla fertilità in maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

La ranitidina attraversa la barriera placentare. Come altri farmaci deve essere somministrata durante la gravidanza solo se considerata di assoluta necessità.

Allattamento

La ranitidina è escreta nel latte materno. Come altri farmaci deve essere somministrata durante l'allattamento solo se considerata di assoluta necessità.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Qualora, durante la terapia, si notassero stordimento, sonnolenza o vertigini, evitare di guidare o di usare macchinari o comunque di 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 comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (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 nella conta delle cellule ematiche (leucopenia, trombocitopenia). Queste sono in genere reversibili. Agranulocitosi o pancitopenia talvolta accompagnate da ipoplasia o aplasia midollare.

Disturbi del sistema immunitario:

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

Molto raro: shock anafilattico.

Non nota: dispnea

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

Disturbi psichiatrici:

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

I suddetti eventi sono stati segnalati soprattutto in pazienti gravemente ammalati, nei pazienti anziani e nei nefropatici. In tali evenienze occorre sospendere la somministrazione.

Patologie del sistema nervoso:

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

Patologie dell'occhio:

Molto raro: offuscamento reversibile della vista.

Sono stati segnalati alcuni casi di offuscamento della vista attribuibili ad alterazione dell'accomodazione.

Patologie cardiache:

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

Patologie vascolari:

Molto raro: vasculite.

Patologie gastrointestinali:

Molto raro: pancreatite acuta, diarrea, vomito

Non comuni: dolore addominale, stitichezza, nausea (questi sintomi quasi sempre migliorano nel corso del trattamento).

Patologie epato-biliari:

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

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: eruzione cutanea.

Molto raro: eritema multiforme, alopecia.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo:

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

Patologie renali e urinarie:

Raro: aumento della creatinina plasmatica (generalmente lieve; si normalizza nel corso del trattamento).

Molto raro: nefrite interstiziale acuta.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Molto raro: impotenza reversibile ed alterazione della libido. Sintomi, patologie e alterazioni a carico della mammella (come ad esempio 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi e Segni

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

Trattamento

A seconda dei casi, 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.

ZANTAC 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. ZANTAC ha una durata di azione relativamente lunga ed una singola dose da 150 mg sopprime efficacemente la secrezione acida gastrica per 12 ore.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito di somministrazione orale di 150 mg di ranitidina, la massima concentrazione plasmatica (da 300 a 550 ng/ml) viene raggiunta entro 1-3 ore. La fase di assorbimento si compone di due picchi distinti o di un plateau dovuti al riassorbimento del farmaco escreto nell'intestino. La biodisponibilità assoluta di ranitidina è del 50-60%, e la concentrazione plasmatica cresce proporzionalmente con l'aumento della dose fino a 300 mg.

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 metabolici 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 furico.

Eliminazione

La concentrazione del plasma 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.

Popolazioni speciali di pazienti

Bambini (di età pari o superiore a 3 anni)

Dati limitati di farmacocinetica hanno mostrato 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 orale, quando veniva effettuata la correzione per il peso corporeo.

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.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Ipromellosa, **alcool etilico**, **propile paraidrossibenzoato**, **butile paraidrossibenzoato**, potassio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico anidro, saccarina sodica, **sorbitolo** (70%) non cristallizzabile, aroma naturale, sodio cloruro, acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Lo sciroppo non deve essere diluito o miscelato con altre preparazioni liquide.

6.3. Periodo di validità

2 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25° C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro giallo tipo III con tappi idonei muniti di guarnizione.

Sciroppo flacone 200 ml con cucchiaino dosatore (1 ml = 15 mg di ranitidina)

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - Verona

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZANTAC 150 mg/10 ml Sciroppo - flacone 200 ml

A.I.C.: 024448060

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18 Ottobre 1996/Gennaio 2009

DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZANTAC 50 mg/5 ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZANTAC 50 mg/5 ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso

Una fiala contiene

Principio attivo:

ranitidina cloridrato	55,80	mg
pari a 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
- emorragie del tratto gastrointestinale superiore
- premedicazione in anestesia
- prevenzione e trattamento dell'ulcera da stress

Bambini (dai 6 mesi ai 18 anni)

- **Tattamento a breve termine dell'ulcera peptica**
 - **Tattamento del reflusso gastroesofageo, inclusi l'esofagite da reflusso e il sollievo dei sintomi della malattia da reflusso gastroesofageo.**

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 ZANTAC 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 paragrafo 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 dell'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 ZANTAC per via parenterale considerati ancora a rischio, non appena riprende l'alimentazione per bocca, possono essere trattati con preparazioni di ZANTAC per uso orale, 150 mg due volte al giorno.

Emorragie del tratto gastrointestinale superiore

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

Ulcera da stress

Nella prevenzione e nel 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 ZANTAC per uso orale).

Pazienti con danno 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. In tali pazienti si raccomanda una dose giornaliera di 25 mg.

Bambini (dai 6 mesi agli 11 anni)

Vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche – Popolazioni speciali di pazienti.

ZANTAC Iniettivo può essere somministrato con un'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 gastroesofageo

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 gastroesofageo nei pazienti pediatrici, ZANTAC iniettabile 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 un'infusione continua di 0,15 mg/kg/ora.

Neonati (al di sotto di 1 mese di età)

Non sono state definite la sicurezza e l'efficacia nei pazienti neonati (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche – Popolazioni speciali di pazienti).

4.3. Controindicazioni

I prodotti a base di ranitidina sono controindicati nei pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Carcinoma gastrico

Prima di iniziare la terapia con ranitidina in pazienti con ulcera gastrica o in pazienti di mezza età o più anziani che presentano sintomi dispeptici di recente insorgenza o da poco modificati, 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 danno renale.

Il dosaggio deve essere modificato come indicato al paragrafo 4.2 "Pazienti con danno renale".

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

Deve essere usata cautela nei pazienti con disturbi della funzionalità epatica.

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

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

Nei pazienti come gli 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 ranitidina da sola 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).

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

Raramente sono stati segnalati casi di bradicardia in concomitanza con la somministrazione rapida di ZANTAC 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.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La ranitidina può influenzare l'assorbimento, il metabolismo o l'escrezione renale di altri farmaci. L'alterazione dei parametri farmacocinetici può rendere necessario un aggiustamento del dosaggio del farmaco interessato o l'interruzione del trattamento.

Le interazioni si verificano attraverso vari meccanismi, tra i quali:

- 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 sistema enzimatico, quali diazepam, lidocaina, fenitoina, propranololo e teofillina.
Sono stati riferiti casi di alterazione del tempo di protrombina con anticoagulanti cumarinici (ad esempio warfarin). 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 tubulare 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), sia 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. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non ci sono dati relativi all'effetto della ranitidina sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti sulla fertilità in maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

La ranitidina attraversa la barriera placentare. Come altri farmaci deve essere somministrata durante la gravidanza solo se considerata di assoluta necessità.

Allattamento

La ranitidina è escreta nel latte materno. Come altri farmaci deve essere somministrata durante l'allattamento solo se considerata di assoluta necessità.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Qualora, durante la terapia, si notassero stordimento, sonnolenza o vertigini, evitare di guidare o di usare macchinari o comunque di 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 comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (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 nella conta delle cellule ematiche (leucopenia, trombocitopenia). Queste sono in genere reversibili. Agranulocitosi o pancitopenia talvolta accompagnate da ipoplasia o aplasia midollare.

Disturbi del sistema immunitario:

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

Molto raro: shock anafilattico.

Non nota: dispnea.

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

Disturbi psichiatrici:

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

I suddetti eventi sono stati segnalati soprattutto in pazienti gravemente ammalati, nei pazienti anziani e nei nefropatici. In tali evenienze occorre sospendere la somministrazione.

Patologie del sistema nervoso:

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

Patologie dell'occhio:

Molto raro: offuscamento reversibile della vista.

Sono stati segnalati alcuni casi di offuscamento della vista attribuibili ad alterazione dell'accomodazione.

Patologie cardiache:

Molto raro: come con altri antagonisti dei recettori H_2 vi sono stati rari casi di bradicardia, tachicardia, palpitazioni, extrasistoli, asistolia, blocco atrio-ventricolare e stato di shock.

Patologie vascolari:

Molto raro: vasculite.

Patologie gastrointestinali:

Molto raro: pancreatite acuta, diarrea, vomito

Non comuni: dolore addominale, stitichezza, nausea (questi sintomi quasi sempre migliorano nel corso del trattamento)

Patologie epato-biliari:

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

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: eruzione cutanea.

Molto raro: eritema multiforme, alopecia.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo:

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

Patologie renali e urinarie:

Raro: aumento della creatinina plasmatica (generalmente lieve; si normalizza nel corso del trattamento)

Molto raro: nefrite interstiziale acuta.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Molto raro: impotenza reversibile ed alterazione della libido. Sintomi, patologie e alterazioni a carico della mammella (come ad esempio 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi e Segni

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

Trattamento

A seconda dei casi, 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

ZANTAC 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 superiore a 6 mesi)

Dati limitati 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)

Dati limitati 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 stimato di filtrazione glomerulare nei neonati.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

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 particolari 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 del contenitore

Fiale di vetro tipo I: 5 ml per fiala; 10 fiale e.v da 50 mg/5 ml in astuccio di cartone.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le fiale sono dotate di prerottura di sicurezza e devono essere aperte nel modo seguente:

- tenere con una mano la parte inferiore della fiala;
- porre l'altra mano sulla parte superiore posizionando il pollice al di sopra del PUNTO COLORATO ed esercitare una pressione.

ZANTAC 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.

Sebbene gli studi di compatibilità siano stati effettuati solo utilizzando sacche infusionali di polivinilcloruro (in vetro per il bicarbonato di sodio) e set di somministrazione in polivinilcloruro, si ritiene che l'impiego di sacche infusionali in polietilene garantisca una adeguata stabilità.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - Verona

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZANTAC 50 mg/5 ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso - 10 fiale

A.I.C.: 024448033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15 Giugno 1981/Gennaio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

000200_024448_RCP

000200_024448_RCP

000200_024448_RCP

000200_024448_RCP

000200_024448_RCP

000200_024448_RCP

000200_024448_RCP

000200_024448_RCP

000200_024448_RCP

000200_024448_RCP

000200_024448_RCP

000200_024448_RCP

000200_024448_RCP

Agenzia Italiana del Farmaco