

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**  
**RANITIDINA Hospira 50 mg/5 ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso**

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

RANITIDINA 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.

Bambini (da 6 mesi a 18 anni)

- Trattamento a breve termine dell'ulcera peptica
- Trattamento del reflusso gastro-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.

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 Hospira 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.

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 Hospira 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 di ranitidina.

#### 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 di ranitidina.

#### 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 Hospira 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 Hospira 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 per la profilassi dell'ulcera da stress è di 1 mg/kg (massimo 50 mg) ogni 6-8 ore.

In alternativa il trattamento 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 al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Generalmente controindicato in gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Raramente sono state riportate segnalazioni di bradicardia in concomitanza con la somministrazione rapida di Ranitidina Hospira, 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 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 paragrafo 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.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

#### 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 del farmaco 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 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), 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

##### 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 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 comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1000, <1/100), raro (>1/10000, <1/1000), molto raro (<1/10000).

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 reversibili, nella conta delle cellule ematiche (leucopenia, trombocitopenia). Agranulocitosi o pancitopenia talvolta accompagnata da ipoplasia o aplasia midollare.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: 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.

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 H<sub>2</sub>-antagonisti 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, vomito

Non comuni: dolori addominali, costipazione, nausea, diarrea, (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 dell'apparato riproduttivo e della mammella:

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.

#### 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 Hospira 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.

La ranitidina non è estensivamente metabolizzata. L'eliminazione del farmaco avviene principalmente mediante secrezione tubulare. L'emivita di eliminazione è di 2-3 ore.

In studi di eliminazione con bilanci di massa condotti con <sup>3</sup>H-ranitidina (150 mg) il 93% di una dose endovenosa è stata escreta nelle urine ed il 5% nelle feci; il 60-70% di una dose orale è stata escreta nelle urine ed il 26% nelle feci. L'analisi delle urine escrete nelle prime 24 ore successive alla somministrazione ha mostrato che il 70% della dose endovenosa ed il 35% di quella orale erano eliminati come composto immodificato. Il metabolismo della ranitidina è simile sia dopo somministrazione orale che endovenosa; circa il 6% della dose viene escreta nelle urine come N-ossido, il 2% come S-ossido, il 2% come demetilderivato e l'1-2% come analogo dell'acido furoico.

#### 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

Non si segnalano dati aggiuntivi di rilievo.

### 6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

#### 6.1. Elenco degli eccipienti

acqua per preparazioni iniettabili

#### 6.2. Incompatibilità

Vedere paragrafo 6.6.

#### 6.3. Periodo di validità

2 anni.

- 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione  
Conservare a temperatura non superiore a 25°C nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.  
Le soluzioni ottenute dopo diluizione sono stabili chimicamente entro 24 ore dalla preparazione. Da un punto di vista microbiologico non può essere garantita la sterilità; pertanto, si consiglia di utilizzare le soluzioni diluite subito dopo la preparazione.  
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  
Ranitidina Hospira Soluzione Iniettabile è compatibile con i seguenti liquidi infusionali per iniezione endovenosa:  
sodio cloruro 0,9%  
destrosio 5% e 10%
7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
Hospira Italia S.r.l. - Via Orazio 20/22 - 80122 - Napoli
8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
Ranitidina Hospira 50 mg/5 ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso  
10 fiale A.I.C.: 036674012
9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**  
Data della prima autorizzazione: 05/07  
Data del rinnovo autorizzazione: 02/2013
10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**  
Determinazione AIFA del 02/2013