

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zantac, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera *Ranitidinum* (ranitydyna) 300 mg w postaci chlorowodoru (co odpowiada 336 mg chlorowodoru ranitydyny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane: białe, z wytłoczonym napisem GX EC3 po jednej stronie i gładkie po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy oraz łagodnej postaci choroby wrzodowej żołądka, w tym owrzodzeń wywołanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.
- Choroba wrzodowa dwunastnicy związana z zakażeniem *Helicobacter pylori*.
- Leczenie refluksowego zapalenia przełyku.
- Zespół Zollingera-Ellisona.

Dzieci (3 do 18 lat)

- Krótkotrwałe leczenie owrzodzenia trawiennego
- Leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego, włącznie z refluksowym zapaleniem przełyku i objawowym łagodzeniem refluksu żołądkowo-przełykowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Choroba wrzodowa dwunastnicy i łagodna postać choroby wrzodowej żołądka:

Zwykle podaje się jedną tabletkę 150 mg ranitydyny dwa razy na dobę lub jednorazową dawkę 300 mg przed snem. W większości przypadków owrzodzenia dwunastnicy lub łagodnego owrzodzenia żołądka wygojenie następuje po czterech tygodniach. U pacjentów, u których owrzodzenie nie zagoiło się całkowicie na tym etapie leczenia, wygojenie następuje zwykle w czasie dalszych czterech tygodni stosowania leku.

Wyniki leczenia owrzodzenia dwunastnicy dawką 300 mg ranitydyny dwa razy na dobę przez cztery tygodnie były lepsze niż dawką jednorazową 300 mg przed snem. Zwiększenie dawki nie powodowało większej liczby objawów niepożądanych.

Owrzodzenia wywołane przez niesteroidowe leki przeciwzapalne:

Pacjenci z owrzodzeniami wywołanymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi mogą wymagać podawania ranitydyny przez okres 8 do 12 tygodni w dawce jednorazowej 300 mg przed snem.

Choroba wrzodowa dwunastnicy związana z zakażeniem *Helicobacter pylori*:

Jednorazową dawkę 300 mg przed snem można stosować z amoksycyliną podawaną w dawce 750 mg trzy razy na dobę i metronidazolem w dawce 500 mg trzy razy na dobę, przez okres dwóch tygodni.

Następnie ranitydynę należy podawać przez okres kolejnych dwóch tygodni. Takie leczenie skutecznie zmniejsza częstość występowania nawrotów owrzodzenia dwunastnicy.

Refluksowe zapalenie przełyku:

Pacjentom z refluksowym zapaleniem przełyku zaleca się przyjmowanie ranitydyny 300 mg w jednej dawce przed snem przez okres do ośmiu tygodni lub w razie potrzeby przez okres 12 tygodni.

Zespół Zollingera-Ellisona:

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona dawka początkowa wynosi 150 mg trzy razy na dobę i w razie konieczności może być zwiększona. Dawki do 6 g na dobę były dobrze tolerowane.

Dawkowanie w zaburzeniach czynności nerek:

Nie zaleca się podawania dawki 300 mg u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi mniej niż 50 ml/min ze względu na możliwość kumulacji ranitydyny i podwyższenia stężenia leku w osoczu. U tych pacjentów zalecana dobową dawką ranitydyny wynosi 150 mg.

Dzieci w wieku 12 lat i powyżej

U dzieci w wieku 12 lat i powyżej stosuje się dawkowanie jak u dorosłych.

Dzieci w wieku od 3 do 11 lat i o masie ciała powyżej 30 kg

Patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne – szczególne populacje pacjentów.

Leczenie zaostrzenia choroby wrzodowej żołądka

Zalecana dawka doustna w leczeniu owrzodzenia trawiennego u dzieci wynosi od 4 mg/kg/na dobę do 8 mg/kg/na dobę w dwóch dawkach podzielonych do maksymalnej dawki 300 mg ranitydyny na dobę przez okres 4 tygodni. U pacjentów, u których owrzodzenie nie zagoiło się całkowicie, wskazane są kolejne 4 tygodnie terapii, ponieważ całkowite wygojenie następuje zazwyczaj w ciągu 8 tygodni.

Refluks żołądkowo-przełykowy

Zalecana dawka doustna w leczeniu refluksu żołądkowo-przełykowego u dzieci wynosi od 5 mg/kg/na dobę do 10 mg/kg/na dobę w dwóch dawkach podzielonych do maksymalnej dawki 600 mg (maksymalna dawka przeznaczona jest dla dzieci o większej masie ciała i młodzieży z ciężkimi objawami).

Noworodki

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u noworodków nie zostały określone.

Pacjenci w wieku powyżej 50 lat

Patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne – szczególne populacje pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Choroba nowotworowa: U pacjentów z wrzodem żołądka i jeśli wskazanie dotyczy dolegliwości dyspeptycznych należy każdorazowo przed rozpoczęciem leczenia ranitydyną wykluczyć nowotworowy charakter choroby (szczególnie dotyczy to osób w średnim wieku i starszych, bądź pacjentów, u których wystąpiły nowe dolegliwości lub ostatnio zmienił się charakter dolegliwości), ponieważ leczenie ranitydyną może maskować objawy raka żołądka.

Zaburzenia czynności nerek: Ranitydyna jest wydalana przez nerki i dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stężenie leku w osoczu jest podwyższone. Dawkowanie u tych pacjentów powinno być indywidualnie dostosowane (patrz także punkt 4.2: Dawkowanie w zaburzeniach czynności nerek).

Pacjenci leczeni jednocześnie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i ranitydyną powinni być poddawani regularnej kontroli. Dotyczy to szczególnie pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie.

Istnieją nieliczne doniesienia sugerujące, iż ranitydyna może wywołać ostre napady porfirii. W związku z tym należy unikać stosowania leku u pacjentów z ostrą porfirią w wywiadzie.

Palenie tytoniu sprzyja nawrotom choroby wrzodowej dwunastnicy, w związku z czym chorym powinno się zalecić zaprzestanie palenia.

Pacjenci w podeszłym wieku: W badaniach klinicznych w grupie pacjentów w wieku powyżej 65 lat ani stopień wyleczenia choroby wrzodowej, ani występowanie objawów niepożądanych nie różniły się od pacjentów w młodszym wieku.

Stwierdzono, że w pewnych grupach pacjentów, jak osoby w podeszłym wieku, chorzy z cukrzycą lub z przewlekłą chorobą płuc lub z zaburzeniami odporności może istnieć zwiększone ryzyko zachorowania na pozaszpitalne zapalenie płuc. W dużych badaniach epidemiologicznych wykazano, że ryzyko względne (RR) zachorowania na pozaszpitalne zapalenie płuc u osób aktualnie przyjmujących jedynie ranitydynę, w porównaniu z osobami, które przerwały leczenie, zwiększa się do 1,82 (1,26 – 2,64 przy przedziale ufności CI 95%).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ranitydyna może mieć wpływ na wchłanianie, metabolizm i wydalanie nerkowe innych leków. Zmieniona farmakokinetyka może powodować konieczność modyfikacji dawek leków lub przerwania stosowania preparatu.

Pojawiające się interakcje mogą być powodowane przez różne mechanizmy, włączając w to:

- Hamowanie różnorodnej aktywności układu oksygenazy związanej z cytochromem P-450:

Ranitydyna w zalecanych dawkach nie nasila działania leków, które są unieczynniane przez ten układ enzymatyczny, takich jak diazepam, lidokaina, fenytoina, propranolol i teofilina.

Istnieją doniesienia o wydłużeniu czasu protrombinowego w czasie stosowania przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny (np. warfaryny). W związku z wąskim indeksem terapeutycznym należy uważnie kontrolować wydłużanie lub skracanie czasu protrombinowego w trakcie jednoczesnego leczenia ranitydyną.

- Konkurencja w zakresie nerkowego wydzielenia cewkowego:

W związku z tym, że ranitydyna jest częściowo eliminowana przez system kationowy, może wpływać na klirens innych leków eliminowanych tą drogą. Duże dawki ranitydyny (np. stosowane w leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona) mogą zmniejszać wydalanie prokainamidu i N-acetyloprokainamidu, powodując zwiększenie stężenia tych leków w osoczu.

- Zmiana pH żołądkowego:

Biodostępność pewnych leków może ulec zmianie. Może to spowodować zwiększenie wchłaniania (np. triazolam, glipizyd, midazolam) lub zmniejszenie wchłaniania (ketokonazol, atazanawir, delawirydyna, gefitynib).

- Erlotynib i produkty lecznicze zmieniające pH:

Jednoczesne stosowanie ranitydyny w dawce 300 mg i erlotynibu zmniejszyło ekspozycję na erlotynib [AUC] i maksymalne stężenia [C_{max}] odpowiednio o 33% i 54%. Jednakże, gdy erlotynib był podawany w odstępie czasowym, tj. na 2 godziny przed lub 10 godzin po zastosowaniu ranitydyny w dawce 150 mg dwa razy na dobę, ekspozycja na erlotynib [AUC] i maksymalne stężenia [C_{max}] zmniejszyły się tylko odpowiednio o 15% i 17%.

Nie stwierdzono interakcji między ranitydyną a amoksycyliną lub metronidazolem.

Jeśli jednocześnie z ranitydyną podawane są duże dawki sukralfatu (2 g), absorpcja ranitydyny może być obniżona. Działanie to nie występuje, jeśli sukralfat przyjmowany jest w odstępie przynajmniej dwóch godzin.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu ranitydyny na płodność u ludzi. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie wykazano wpływu na płodność osobników obu płci (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Ranitydyna przenika przez barierę łożyska, lecz dawki lecznicze podawane pacjentkom podczas porodu, a także przed cesarskim cięciem nie miały szkodliwego wpływu na poród, ani później na rozwój niemowlęcia. Ranitydyna może być podawana podczas ciąży tylko w przypadku zdecydowanej konieczności.

Karmienie piersią

Ranitydyna przenika do mleka kobiecego. Ranitydyna może być podawana podczas karmienia piersią tylko w przypadku zdecydowanej konieczności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pogorszenie sprawności psychofizycznej może nastąpić, jeśli pojawią się takie działania niepożądane, jak zawroty głowy czy niewyraźne widzenie.

4.8 Działania niepożądane

Jak każdy lek, Zantac może powodować działania niepożądane.

Poniżej wymieniono działania niepożądane stwierdzone u leczonych ranitydyną. W wielu przypadkach nie było pewnego związku przyczynowego ze stosowaniem ranitydyny.

Następujące zasady zostały przyjęte dla sporządzenia klasyfikacji częstości występowania:

bardzo często $\geq 1/10$,

często $\geq 1/100$ i $< 1/10$,

niezbyt często $\geq 1/1000$ i $< 1/100$,

rzadko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$,

bardzo rzadko $< 1/10\ 000$.

nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była szacowana na podstawie spontanicznych doniesień opisywanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: zwykle przemijające zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi, przypadki agranulocytozy (brak granulocytów w rozmazie krwi) lub niedokrwistości aplastycznej czasami z częściowym lub całkowitym zahamowaniem czynności szpiku.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, gorączka, skurcz oskrzeli, spadek ciśnienia tętniczego krwi, ból w klatce piersiowej).

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny.

Nie znana: duszność.

Reakcje te były opisywane po podaniu jednej dawki ranitydyny.

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: przemijające stany splątania, depresji i omamy, głównie u pacjentów ciężko chorych, pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z nefropatią.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko: ból głowy, czasami silny, zawroty głowy, przemijające ruchy mimowolne.

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: przemijające niewyraźne widzenie, prawdopodobnie w wyniku zaburzenia akomodacji.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: jak w przypadku innych antagonistów receptora H₂ bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy i tachykardia.

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: zapalenie naczyń.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: bóle brzucha, zaparcia, nudności (objawy te przeważnie przemijają podczas kontynuowania terapii)

Bardzo rzadko: ostre zapalenie trzustki, biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: przemijające zmiany aktywności enzymów wątrobowych.

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka skórna.

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, łysienie.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: bóle stawowe i mięśniowe.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu (zazwyczaj nieznaczne; wraca do normy podczas kontynuowania terapii).

Bardzo rzadko: ostre śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: przemijająca impotencja, objawy i stany dotyczące piersi u mężczyzn (takie jak ginekomastia i mlekotok).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo leczenia ranitydyną oceniano u dzieci w wieku od 0 do 16 lat z zależną od kwasu chorobą żołądka i/lub dwunastnicy. Leczenie zasadniczo było dobrze tolerowane, a profil działań niepożądanych przypominał opisywany u dorosłych. Ilość danych pochodzących z długoterminowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa leczenia, szczególnie w zakresie wpływu na wzrost i rozwój dzieci jest ograniczona.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Ranitydyna charakteryzuje się bardzo specyficznym działaniem. Przedawkowanie ranitydyny nie powinno powodować żadnych szczególnych problemów.

W przypadku przedawkowania preparatu Zantac wskazane jest leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora H₂. Kod ATC: A 02 BA 02

Ranitydyna jest specyficznym, szybko działającym antagonistą receptorów histaminowych H₂.

Hamuje ona zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe wydzielanie kwasu solnego oraz zmniejsza wydzielanie pepsyny w soku żołądkowym.

Ranitydyna ma względnie długi okres półtrwania, dzięki czemu pojedyncza dawka 150 mg hamuje wydzielanie kwasu żołądkowego przez 12 godzin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym 150 mg ranitydyny, maksymalne stężenie w osoczu (300 do 550 ng/ml) występuje po około 1-3 godzinach. Dwie wyraźne wartości szczytowe lub stabilizacja stężenia w fazie absorpcji są wynikiem reabsorpcji leku wydalonego dojelitowo. Całkowita biodostępność ranitydyny wynosi 50-60%, zaś stężenie w osoczu wzrasta proporcjonalnie do wzrastającej aż do 300 mg dawki.

Ranitydyna nie wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (15%), ale wykazuje dużą objętość dystrybucji, wahającą się od 96 do 142 l.

Stężenie w osoczu spada dwuwkładniczo, a okres półtrwania wynosi 2-3 godziny. Wydalanie ranitydyny odbywa się głównie w wyniku eliminacji nerkowej. Po podaniu dożylnym 150 mg ranitydyny znakowanej izotopem ³H, 98% dawki zostało odzyskane, 93% było wydalone z moczem i 5% z kałem, z czego 70% stanowił niezmieniony lek. Po podaniu doustnym 150 mg ranitydyny znakowanej izotopem ³H 96% dawki zostało odzyskane, 26% było wydalone z kałem oraz 70% z moczem, z czego 35% stanowił niezmieniony lek. Mniej niż 3% dawki wydalone jest z żółcią. Nerkowe oczyszczanie wynosi 500 ml/minutę, co przekracza wielkość filtracji kłębuszkowej wskazując tym samym na nerkowe wydzielanie kanalikowe.

Metabolizm ranitydyny po podaniu doustnym i dożylnym jest podobny.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci (w wieku 3 lat i powyżej)

Ograniczone dane farmakokinetyczne wskazują, że nie ma znaczącej różnicy w wartościach okresu półtrwania (zakres dla dzieci w wieku 3 lat i powyżej: 1,7-2,2 godzin) i klirensu osoczkowego (zakres dla dzieci w wieku 3 lat i powyżej: 9-22 ml/min/kg) pomiędzy dziećmi i zdrowymi dorosłymi otrzymującymi doustnie ranitydynę biorąc pod uwagę korektę uwzględniającą masę ciała.

Pacjenci w wieku powyżej 50 lat

U pacjentów wieku powyżej 50 lat, okres półtrwania leku jest wydłużony (3-4 godziny), szybkość oczyszczania jest mniejsza, w zależności od związanego z wiekiem spadku stopnia wydolności nerek. W tej grupie wiekowej układowa ekspozycja na lek oraz jego kumulacja są o 50% większe. Różnica ta przekracza efekt spadku stopnia wydolności nerek i wskazuje na zwiększoną biodostępność ranitydyny u osób w wieku powyżej 50 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka: Opadry White OY-S-7322 (hypromeloza, tytanu dwutlenek, trioctan glicerolu).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przed zastosowaniem leku sprawdzić termin ważności.

Nie stosować po terminie ważności podanym na opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 szt. – 1 blister po 10 szt.

30 szt. – 3 blistry po 10 szt.

Blistry z folii Al/Al, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania.

Brak specjalnych zaleceń oprócz opisanych w punkcie 4.2. Dawkowanie i sposób podawania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2840

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

15-12-1988 / 28-07-2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO