

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Zantac 25 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller ranitidinhydroklorid motsvarande 25 mg ranitidin.
En ampull à 2 ml innehåller ranitidinhydroklorid motsvarande 50 mg ranitidin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zantac injektionsvätska, lösning är indicerad för behandling av syrarelaterade sjukdomar, när peroral behandling inte är möjligt, vid:

Vuxna

- Duodenalsår, benigna ventrikelsår, stomala sår, refluxesofagit samt Zollinger-Ellisons syndrom.
- Symtomatisk korttidsbehandling av halsbränna och sura uppstötningar vid gastroesofageal refluxsjukdom.
- Underhållsbehandling av patienter med refluxesofagit.
- Profylaktisk behandling av kroniskt recidiverande duodenalsår.
- Profylax mot blödning från ulcerationer eller erosioner i ventrikeln och duodenum som uppkommer i samband med större brännskador, neurotraumata, neurokirurgiska ingrepp, respiratorisk insufficiens samt multitrauma.

Barn (6 månader till 18 år)

- Korttidsbehandling av magsår.
- Behandling av gastroesofageal reflux, inklusive refluxesofagit och symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna/ ungdomar (12 år och över)

Intramuskulär injektion: 50 mg (2 ml = 1 ampull) intramuskulärt.

Intravenös injektion: 50 mg (2 ml), efter spädning till 20 ml, injiceras långsamt (minst 2 minuter). Injektionen upprepas var 6:e till 8:e timma till dess peroral behandling kan påbörjas.

Intravenös infusion: 50 mg (2 ml), efter spädning med 100 ml, infunderas under 15-20 minuter. Infusionen upprepas var 6:e till 8:e timma till dess peroral behandling kan påbörjas. Alternativt kan 6,25 mg/timma ges som kontinuerlig infusion.

Vid profylaktisk behandling mot blödning från ulcerationer eller erosioner i ventrikeln och duodenum som uppkommer i samband med större brännskador, neurotraumata, neurokirurgiska ingrepp, respiratorisk insufficiens samt multitrauma, ges en första dos om 50 mg som långsam intravenös injektion, följd av kontinuerlig infusion 0,125-0,250 mg/kg timme. Denna behandling kan fortsätta till dess peroral behandling kan påbörjas för patienter som fortfarande befinner sig i riskzonen.

Dosen bör reduceras vid nedsatt njur- eller leverfunktion samt hos äldre patienter.

Barn/ spädbarn (6 månader till 11 år)

Se avsnitt 5.2 Farmakokinetiska uppgifter-Särskilda patientgrupper.

Zantac injektion kan ges som en långsam (minst 2 min) intravenös injektion upp till maximalt 50 mg var 6:e till 8:e timma.

Akut behandling av magsår och gastroesofageal reflux

Intravenös behandling av barn med magsårssjukdom är indicerad endast då peroral behandling inte är möjlig.

För akut behandling av magsårssjukdom och gastroesofageal reflux hos pediatrika patienter, kan Zantac injektion ges i de doser som

har setts effektiva vid dessa sjukdomar hos vuxna och effektiva vid syrahämning hos kritiskt sjuka barn. Den initiala dosen (2,0 mg/kg eller 2,5 mg/kg, maximalt 50 mg) kan ges som en långsam intravenös infusion under minst 10 minuter, antingen med en infusionspump följt av en 3 ml sköljning med normal saltlösning under minst 5 minuter eller följt av spädning med normal saltlösning till 20 ml. Uppehållandet av pH > 4,0 kan uppnås genom en periodvis infusion 1,5 mg/kg var 6:e till 8:e timma. Alternativ behandling kan vara kontinuerlig, administrering av en laddningsdos 0,45 mg/kg följt av en kontinuerlig infusion 0,15 mg/kg/timme.

Nyfödda (under 1 månad)

Se avsnitt 5.2 Farmakokinetiska uppgifter-Särskilda patientgrupper.

Patienter över 50 år

Se avsnitt 5.2 Farmakokinetiska uppgifter-Särskilda patientgrupper.

Nedsatt njurfunktion

Halveringstiden i plasma förlängs vid nedsatt njurfunktion. Dosen bör därför i fall av nedsatt njurfunktion halveras enligt nedanstående tabell.

Kreatininclearance (ml/min)	Serumkreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	Dygnsdos ranitidin Intravenöst, intramuskulärt
>50	<200	50 mg (2 ml) x 3-4
5-50	200-900	25 mg (1 ml) x 3-4

Administreringsätt

Zantac injektion kan ges som intramuskulär injektion, intravenös injektion eller som intravenös infusion. För spädning, se avsnitt 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot ranitidin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Bradykardi har i sällsynta fall rapporterats i samband med snabb parenteral tillförsel av Zantac, vanligen hos patienter med predisponerande faktorer för hjärtrytmrubbningar.

Rekommenderad administreringshastighet skall inte överskridas.

Tumörsjukdom i ventrikeln bör uteslutas innan behandling med Zantac påbörjas vid ventrikelsår, eftersom behandlingen kan maskera symtom på ventrikelcancer.

Ranitidin utsöndras via njurarna vilket innebär att plasmanivåerna av läkemedlet är förhöjda hos patienter med nedsatt njurfunktion. Dosreduktion rekommenderas till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion samt till äldre patienter, se 4.2 Dosering och administreringssätt.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Det finns ett fåtal kliniska rapporter som tyder på att ranitidin skulle kunna utlösa akut porfyri. Ranitidin ska därför undvikas av patienter med akut porfyri i anamnesen.

Användning av högre doser än rekommenderade vid intravenös behandling med H₂-blockerare har förknippats med stegringar i leverenzymmer om behandlingen har skett under längre tid än fem dagar.

Hos patienter såsom äldre, personer med kronisk lungsjukdom, diabetes eller med nedsatt immunförsvar kan det vara en ökad risk att utveckla samhällsförvärd lunginflammation.

En stor epidemiologisk studie visar en riskökning för samhällsförvärd lunginflammation hos patienter under pågående behandling med enbart ranitidin jämfört med patienter som har avslutat behandlingen. Den observerade relativa riskökningen var 1,82 (95 % konfidensintervall, 1,26-2,64).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ranitidin kan påverka absorptionen, metabolismen eller den renala utsöndringen av andra läkemedel. Detta kan i vissa fall göra att dosen av det påverkade läkemedlet behöver justeras eller att behandlingen måste avslutas.

Interaktioner inträffar genom flera olika mekanismer, exempelvis:

1) Hämning av cytokrom P450-enzymmer:

Vid terapeutiska doser av ranitidin har man inte sett förstärkta effekter av några vanliga läkemedel som bryts ner via cytokrom P450-systemet; diazepam (CYP2C19), lidokain, fenytoin, propranolol och teofyllin.

Det har förekommit rapporter om en ändrad (ökad/minskad) protrombintid vid behandling med kumarinantikoagulantia (t ex warfarin) när ranitidinbehandling har påbörjats. På grund av snävt terapeutiskt fönster rekommenderas tät monitorering av protrombintiden vid samtidig ranitidinbehandling.

2) Hämning av renal tubulär sekretion:

Eftersom ranitidin delvis elimineras genom aktiv sekretion med katjontransportörer (OCT) i njuren kan det påverka clearance för andra läkemedel som elimineras denna väg. Höga doser av ranitidin (t ex sådana som används vid behandling av Zollinger-Ellison syndrom) kan minska sekretionen av prokainamid och N-acetylprokainamid vilket resulterar i ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel.

3) Förändring i magsäckens pH:

Biotillgängligheten av vissa läkemedel kan påverkas. Detta kan resultera i antingen ökad absorption (t ex triazolam, midazolam, glipizid) eller en minskad absorption (t ex ketokonazol, atazanavir, delaviridin, gefitnib).

Det finns inga bevis för en interaktion mellan oralt administrerat ranitidin, amoxicillin och metronidazol.

Absorptionen av ranitidin från mag-tarmkanalen kan reduceras vid samtidig behandling med antacida eller höga doser av sukralfat (2 g). Ranitidin bör därför tas ca 2 timmar före dessa läkemedel.

Ranitidin kan hos vissa individer ge förhöjda halter av alkohol i blodet, vid intag av små mängder alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga data på effekterna av ranitidin på human fertilitet. Djurstudier har inte visat några effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Klinisk erfarenhet från behandling av gravida kvinnor är begränsad. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Ranitidin passerar över placenta. Liksom andra läkemedel ska ranitidin endast användas under graviditet om det anses vara nödvändigt.

Amning

Ranitidin utsöndras i bröstmjolk i sådana mängder att det leder till ökad risk för påverkan på barnet även vid terapeutiska doser. Liksom andra läkemedel ska ranitidin endast användas under amning om det anses vara nödvändigt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Zantac kan biverkningar som yrsel och trötthet förekomma. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, till exempel vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Frekvensintervallen är definierade som mycket vanliga ($> 1/10$), (vanliga ($>1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($>1/1000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($<1/10\ 000$) inklusive enskilda rapporter.

Biverkningsfrekvenserna har estimerats från spontant rapporterade fall efter marknadsgodkännande.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni, trombocytopeni (vanligtvis reversibelt). Agranulocytos eller pancytopeni ibland med benmärgshypoplasi eller benmärgsaplasi.	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner såsom urtikaria, angioneurotiskt ödem, feber, bronkospasm, hypotension och bröstsmärta. Anafylaktisk chock. Dyspné. Dessa biverkningar har rapporterats efter en singeldos.	Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens
Psykiska störningar		Mycket sällsynta

	Reversibel förvirring, depression och hallucinationer, särskilt hos äldre och svårt sjuka och hos patienter med nefropati.	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk (ibland kraftig), yrsel och ofrivilliga rörelser såsom tremor och myokloni.	Mycket sällsynta
Ögon	Reversibel dimsyn. Fall av dimsyn har rapporterats som tyder på ackommodationsrubbingar.	Mycket sällsynta
Hjärtat	Bradykardi, AV-block, Asystole och takykardi.	Mycket sällsynta
Blodkärl	Vaskulit.	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Buksmärta, förstoppning, illamående (dessa symtom avtar vanligtvis vid fortsatt behandling). Akut pankreatit, diarré.	Mindre vanliga Mycket sällsynta
Lever och gallvägar		Sällsynta

	Övergående förändringar i leverfunktionstester. Leversvikt (fatala fall har rapporterats). Hepatit (hepatocellulär, hepatokanalikulär eller blandad) ibland med gulsot, vanligen reversibel.	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Ospecifika hudreaktioner. Erythema multiforme. Alopeci.	Sällsynta Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Atralgi. Myalgi.	Mycket sällsynta
Njurar och urinvägar	Ökade nivåer av plasmakreatinin (vanligtvis lätt förhöjning; normaliseras vid fortsatt behandling). Akut interstitiell nefrit.	Sällsynta Mycket sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Reversibel impotens. Gynekomasti. Galaktorré.	Mycket sällsynta

Pediatrik population

Säkerheten för ranitidin har bedömts hos barn i åldrarna 0 till 16 år med syrarelaterade sjukdomar och tolererades i allmänhet bra med en biverkningsprofil liknande den hos vuxna. Det finns begränsad långtidssäkerhetsdata tillgänglig, särskilt gällande tillväxt och utveckling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtom

Ranitidin har en mycket specifik verkningsmekanism och inga särskilda problem förväntas efter överdosering med ranitidinprodukter.

Behandling

Symtomatisk och stödjande terapi bör ges.

Toxicitet

7,5 g till vuxen gav ingen eller lindrig intoxikation. 2,5 mg 4 gånger/dygn till ett 3-månaders barn gav opistotonus. 100-150 mg till en 3-åring gav, efter koltillförelse, ej några symtom.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid magsår. H₂

-receptorantagonister.

ATC-kod: A02BA02

Ranitidin, en kemiskt substituerad aminoalkylfuran, är en H₂-receptorantagonist, som kompetitivt blockerar histaminets verkan på H₂-receptorer. Därvid hämmas basal och stimulerad magsaftsekretion, såväl till volym som till halt av saltsyra. Genom minskningen av magsaftens volym minskas även den totala pepsinsekretionen.

Den kliniska data som finns nämner användningen av ranitidin hos barn för att förhindra magsår i samband med stress. Inget direkt bevis för att förhindra magsår i samband med stress finns. Behandlingen för dessa patienter har baserats på observationen att pH är över 4 efter att ranitidin har administrerats. Värdet av denna surrogatparameter hos barn med magsår i samband med stress kvarstår att fastställa.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorptionen efter intramuskulär administrering är snabb och maximal plasmakoncentration uppnås vanligtvis efter 15 min. Trots stor individuell variation föreligger ett samband mellan serumkoncentrationen av ranitidin och hämningen av syrasekretionen. En serumkoncentration av ca 100 mikrogram/l ger ca 50 % hämning av stimulerad syrasekretion under ca 8 timmar. Hos patienter med nedsatt njurfunktion förlängs halveringstiden (se tabell i avsnitt 4.2).

Ranitidin metaboliseras i levern till ranitidin-N-oxid, N-desmetylrانيتidin, ranitidin-S-oxid och till den analoga furansyran. Fraktionen av dosen som återfinns som metaboliter är densamma efter både oral och intravenös administrering. Efter oral administrering utsöndras ranitidin inom 24 timmar via njurarna som cirka 30 % oförändrat ranitidin, 6 % N-oxid samt 2 % som vardera desmetyliserad och S-oxiderad form samt 1-2 % som analog furansyra.

Plasmakoncentrationen minskar bi-exponentiellt, med en slutlig halveringstid på 2-3 timmar.

Ranitidin elimineras till största delen via renal utsöndring. Efter intravenös administrering av 150 mg ³H-ranitidine, återfanns 98 % av dosen, inklusive 5 % i feces och 93 % i urinen, av vilket 70 % var oförändrat modersubstans. Efter oral administrering av 150 mg ³H-ranitidin återfanns 96 % av dosen, 26 % i feces och 70 % i urinen av vilket 35 % var oförändrad modersubstans. Mindre än 3 % av dosen utsöndras via gallan. Renal clearance är ungefär 500 ml/min, vilket överstiger den glomerulära filtrationshastigheten och indikerar aktiv renal tubulär sekretion.

Särskilda patientgrupper

Barn/spädbarn (6 månader och över)

Begränsade farmakokinetiska data visar att det inte var någon signifikant skillnad i halveringstiden (område för barn 3 år och över: 1,7-2,2 timmar) och plasmaclearance (område för barn 3 år och över: 9-22 ml/min/kg) mellan barn och friska vuxna som fick ranitidin intravenöst när korrektion har gjorts för kroppsvikt. Farmakokinetiska data för spädbarn är extremt begränsade men förefaller att vara i linje med data för äldre barn.

Nyfödda (under 1 månad)

Begränsade farmakokinetiska data från fullgångna spädbarn som får behandling med extrakorporeal membransyrsättning (EMCO) antyder att plasmaclearance efter intravenös injektion kan minska (1,5-8,2 ml/min/kg) och halveringstiden kan öka hos de nyfödda. Eliminering av ranitidin verkar vara relaterad till den uppskattade glomerulär filtreringshastigheten hos de nyfödda.

Patienter över 50 år

Hos patienter äldre än 50 år är halveringstiden förlängd (till 3-4 timmar) och clearance reducerat enligt den åldersberoende tillbakagången av njurfunktionen. Systemisk exponering och ackumulering är dock 50 % högre. Den här skillnaden överstiger effekten av åldersrelaterad försämrad njurfunktion och indikerar en ökad biotillgänglighet hos äldre patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

vattenfritt dinatriumfosfat
natriumklorid
kaliumdivätefosfat
vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Zantac injektionsvätska, lösning bör inte blandas med andra vätskor än de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kartongen, ljuskänsligt.

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampull 2 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions- och övrig hantering

Zantac injektionsvätska, lösning är blandbar med följande lösningar:

- natriumklorid 9 mg/ml
- glukos 50 mg/ml

Färdigberedd infusionslösning skall användas inom 12 timmar.

Kontinuerlig infusion 6,25 mg/timme i 24 timmar,
beredningsförslag:

150 mg (6 ml) Zantac injektionsvätska i 250 ml natriumklorid 9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline AB

Box 516

169 29 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10125

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1984-10-05

Förnyat godkännande: 2009-01-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-11-28