

RANITIDINA DENVER FARMA

RANITIDINA 50 mg / 5 ml

Inyectable

IV - IM

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICION:

Cada ampolla de 5 ml de Ranitidina Denver Farma contiene:

Ranitidina (como clorhidrato) 50 mg

Excipientes: Fosfato monopotásico; Fosfato disódico anhidro; Agua para inyectables c.s.

ACCION TERAPEUTICA:

Código ATC: A02BA02

Antiluceroso, antagonista receptores H₂.

INDICACIONES:

Adultos:

- Profilaxis de la hemorragia intestinal debida a úlceras de estrés, en enfermos graves.

- En el preoperatorio, en pacientes con riesgo de síndrome de aspiración ácida (síndrome de Mendelson), especialmente pacientes obstétricas durante el parto.

Poblaciones pediátricas:

- Tratamiento a corto plazo de la úlcera péptica.

- Tratamiento del reflujo gastroesofágico, incluyendo esofagitis por reflujo y alivio sintomático del reflujo gastroesofágico.

Antes de prescribir Ranitidina el médico debe asegurarse, realizando anamnesis completa y empleando los medios diagnósticos apropiados, que el cuadro clínico corresponde a una de las indicaciones

Ranitidina no se debe utilizar para corregir dispepsias, gastritis, ni otro tipo de molestias menores.

Se debe excluir la posibilidad de que el proceso sea de naturaleza neoplásica, donde el medicamento, al aliviar la sintomatología, puede enmascarar la evolución del cuadro.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

Ranitidina es un antagonista de los receptores H₂ de la histamina de acción específica y rápida. Inhibe la secreción del ácido gástrico, tanto estimulada como basal, reduciendo el volumen y el contenido en ácido y pepsina de la secreción.

Efectos farmacodinámicos:

Su efecto tiene una duración relativamente prolongada, de manera que una dosis única de 150 mg suprime eficazmente la secreción de ácido gástrico durante doce horas.

Población pediátrica:

Los datos clínicos disponibles citan el uso de Ranitidina en niños para prevenir las úlceras de estrés. Sin embargo, no existe evidencia directa de la prevención de la úlcera de estrés. El tratamiento de estos pacientes se basa en la observación de que el pH es mayor de 4 tras la administración de Ranitidina. Aún no se ha determinado cual es el valor de este parámetro subrogado en niños con úlcera de estrés.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción: La Ranitidina se absorbe muy rápidamente después de una inyección intramuscular (IM). Después de una dosis de 50 mg IM, el nivel del pico principal es de 576 ng/ml y se produce a los 15 minutos o antes, con una biodisponibilidad del 90% a 100% comparada con la administración por vía intravenosa (IV).

Distribución: El volumen de distribución es alrededor de 1,4L/kg. El porcentaje promedio de unión a las proteínas plasmáticas es del 15%, pero presenta un amplio volumen de distribución de 96 a 142 L.

Metabolismo: Ranitidina no se metaboliza completamente. La fracción de la dosis recuperada como metabolitos es similar tanto si se administra por vía oral como por vía intravenosa e incluye el 6% de la dosis en orina en forma de óxido de nitrógeno, 2% como óxido de azufre, 2% en forma de desmetil-ranitidina y 1 - 2% como análogo del ácido fúrico.

Excreción: Las concentraciones plasmáticas disminuyen biexponencialmente, con una semivida de 2-3 horas. La principal ruta de eliminación es la vía renal. Tras la administración por vía intravenosa de 150 mg de 3H-ranitidina (Ranitidina marcada con tritio), se recuperó el 98% de la dosis, incluyendo 5% en heces y 93% en orina, de los cuales el 70% correspondían a fármaco inalterado. Tras la administración por vía oral de 150 mg de 3H-ranitidina, se recuperó el 96% de la dosis, 26% en heces y 70% en orina, de los cuales el 35% correspondían a

fármaco inalterado. Menos del 3% de la dosis se excreta en la bilis. El aclaramiento renal es aproximadamente 500 ml/min, lo cual excede la filtración glomerular indicando secreción tubular renal neta.

Poblaciones especiales:

Geriatría: la vida media plasmática se ve prolongada (de 3 a 4,7 horas) y el clearance reducido en mayores de 50 años. Este incremento supera el efecto de deterioro de la función renal asociado a la edad, e indica un aumento de la biodisponibilidad en pacientes mayores.

Pediátrico: No hay diferencias significantes en los valores de los parámetros farmacocinéticos para la Ranitidina en pacientes pediátricos (de 1 mes a 16 años) y adultos sanos cuando se ajusta la dosis por peso corporal.

Niños y adolescentes/lactantes (de 6 meses en adelante): no hay diferencias significativas en la semivida (rango para los 3 años de edad y edades superiores: 1,7-2,2 h) y aclaramiento plasmático (rango para los 3 años de edad y edades superiores: 9-22 ml/min/kg) entre las poblaciones pediátricas y adultas sanas que recibieron Ranitidina por vía intravenosa, una vez que se hizo el ajuste por peso corporal.

Neonatos (menores de 1 año): Los escasos datos farmacocinéticos de recién nacidos a término tratados con oxigenación por membrana extracorpórea (EMCO) sugieren que el aclaramiento plasmático puede reducirse (1,5- 8,2 ml/min/kg) y la semivida aumentar en el recién nacido tras la administración intravenosa. El aclaramiento de ranitidina en neonatos parece que está relacionado con la tasa de filtración glomerular.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Adultos:

Administración parenteral

En pacientes hospitalizados con afecciones hipersecretorias gástricas patológicas, úlceras duodenales, o como alternativa a breve plazo para los pacientes que no pueden tomar medicaciones orales, Ranitidina Denver Farma Inyectable puede administrarse parenteralmente de acuerdo a las siguientes recomendaciones:

- Administración por inyección intramuscular (IM): 50 mg cada 6 a 8 horas.

- Administración por Infusión intravenosa (IV):

1- Intermitente por Bolo: 50 mg cada 6 a 8 horas. Diluir Ranitidina Denver Farma Inyectable 50 mg en Cloruro de sodio 0,9% inyectable, u otra solución IV compatible a una concentración no mayor que 2,5 mg/ml (20 ml de solución). Inyectar a una velocidad no mayor de 4 ml/min (5 minutos).

2- Infusión intravenosa intermitente: 50 mg cada 6 a 8 horas. Diluir Ranitidina Denver Farma Inyectable 50 mg en dextrosa inyectable 5% u otra solución IV compatible a una concentración no mayor que 0,5 mg/ml (100 ml de solución). Inyectar a una velocidad no mayor de 5 a 7 ml/min (15 a 20 minutos).

3- Infusión intravenosa continua: agregar Ranitidina Denver Farma Inyectable a dextrosa al 5% inyectable o en otra solución IV compatible. La velocidad de infusión de 6,25 mg/hora.

Para los pacientes con el síndrome de Zollinger-Ellison diluir Ranitidina Denver Farma inyectable en dextrosa 5% inyectable o en otra solución IV compatible a una concentración no mayor de 2,5 mg/ml. Comenzar la infusión a una velocidad de 1,0 mg/kg/hora. Si después de 4 horas el ácido gástrico medido es de >10 mEq/hora o el paciente vuelve a presentar los síntomas, la dosis debe ser ajustada con incrementos de por sobre los 0,5 mg/kg/hora y el ácido debe ser medido nuevamente. Se han usado dosis mayores de 2,5 mg/kg/hora y velocidad de infusión tan altas como 220 mg/hora.

- En la **profilaxis de la hemorragia gastrointestinal debida a úlcera de estrés**, en enfermos graves. La dosis recomendada para profilaxis de la úlcera de estrés es de 1 mg/kg (máximo 50 mg) cada 6 a 8 horas. Alternativamente el tratamiento puede ser continuo administrando 0,125-0,250 miligramos/kg/h como una infusión IV continua.

- En la **prevención del síndrome de Mendelson**, administrar 50 mg por vía intramuscular o intravenosa lenta 45 a 60 minutos antes de la anestesia.

Poblaciones pediátricas:

Uso pediátrico (de 6 meses a 11 años)

Ranitidina solución inyectable se puede administrar como una inyección intravenosa lenta (durante más de 2 minutos) hasta un máximo de 50 mg cada 6 a 8 horas.

Tratamiento agudo de la úlcera péptica y reflujo gastroesofágico

Ranitidina Denver Farma se puede administrar para el tratamiento agudo de la úlcera péptica y reflujo gastroesofágico a las dosis eficaces en adultos y eficaces para la supresión acidica en niños gravemente enfermos. La dosis inicial (2,0 mg/kg ó 2,5 mg/kg, máximo 50 mg) puede administrarse como una infusión intravenosa lenta durante 10 minutos, bien con una jeringa-bomba seguida de 3 ml de suero salino normal durante 5 minutos, o bien tras la dilución con suero salino normal hasta 20 ml. El mantenimiento del pH>4,0 se puede conseguir a través de la infusión intermitente de 1,5 ml/kg cada 6 a 8 horas. Alternativamente, el tratamiento puede ser continuo, administrando una dosis inicial de 0,45 mg/kg seguida de una infusión continua de 0,15 mg/kg/hora.

Ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal

La administración de Ranitidina como infusión continua no se ha evaluado en pacientes con deterioro de la función renal. Basándose en la experiencia en un grupo de sujetos con deterioro de la función renal severa, la dosis recomendada para pacientes con clearance de creatinina <50 ml/min es de 50 mg cada 18 a 24 horas.

Si las condiciones de los pacientes los requieren, la frecuencia de dosis puede ser incrementada cada 12 horas o aún más, con precaución. La hemodíálisis reduce el nivel circulante de Ranitidina. Idealmente, el programa de dosificación puede ajustarse de tal manera que el tiempo de administración de la dosis coincida con el final de la hemodíálisis.

Los pacientes de edad avanzada pueden tener disminuida la función renal por lo cual se recomienda precaución en la selección de la dosis y puede ser útil monitorear la función renal.

Forma de administración

Via intravenosa: Inyección intravenosa lenta (por lo menos 2 minutos) de 50 mg diluidos hasta un volumen de 20 ml cada 6 - 8 horas, o infusión intravenosa a razón de 25 mg/hora durante 2 horas, que puede repetirse cada 6 - 8 horas.

Via intramuscular: Ranitidina puede administrarse también como inyección intramuscular a dosis de 50 mg cada 6 - 8 horas.

CONTRAINDICACIONES:

Ranitidina Denver Farma inyectable está contraindicado en aquellas personas que presentan hipersensibilidad a la droga. Pacientes con porfiria aguda.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Generales:

- 1.- La terapia con Ranitidina responde a los síntomas, pero no excluye la malignidad gástrica.
- 2.- Dado que Ranitidina es excretada primariamente por los riñones, la dosis debe ser ajustada en los pacientes con la función renal deteriorada (ver Posología y Modo de Administración). Se debe tener precaución con los pacientes que presentan disfunción hepática, ya que Ranitidina se metaboliza en el hígado.
- 3.- Se observó, en estudios controlados con voluntarios normales, que se elevaba la SGPT (Glutamato Potásico Transaminasa) cuando los antagonistas de H₂ se administran por vía IV a dosis mayores a las recomendadas durante 5 días o más. Sin embargo, es prudente que en aquellos pacientes que reciben Ranitidina IV a dosis ≥ 100 mg 4 veces al día durante 5 días o más, se controle SGPT diariamente a partir del 5º día por el resto de la terapia IV.
- 4.-Se ha reportado raramente bradicardia, asistolia y bloqueo AV asociada con la administración rápida de Ranitidina inyectable, habitualmente en pacientes con factores de predisposición a disturbios en el ritmo cardiaco. Se recomienda no exceder la velocidad de administración.
- 5.- Raramente, se reportó que Ranitidina podía precipitar ataque de porfiria aguda en pacientes con porfiria aguda. Ranitidina debería evitarse en pacientes con historia de porfiria aguda.
- 6.- El uso de dosis intravenosas de antagonistas H₂ más elevadas que las recomendadas, se ha visto asociado con aumento de las enzimas hepáticas cuando el tratamiento se prolongó durante más de 5 días, por lo que en estos casos habrá que monitorizar dichas enzimas. También se ha observado aumento de estas enzimas con las dosis terapéuticas recomendadas.
- 7.- En pacientes de edad avanzada, personas con enfermedad pulmonar crónica, diabetes o inmunocomprometidos, puede que exista un aumento del riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad. Un estudio epidemiológico amplio demostró un aumento del riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad en los pacientes que tomaban Ranitidina en monoterapia frente a aquellos que habían finalizado el tratamiento, con un incremento del riesgo relativo ajustado observado de 1,82 (95% IC, 1,26-2,64).

Test de Laboratorio

Pueden producirse falso positivo en test de proteinuria en el análisis con tiras reactivas (por ej.: MULTISTIX) durante la terapia con Ranitidina, por lo cual, se recomienda realizar el test con sulfosalicílico.

- Prueba de secreción ácida gástrica: no debe administrarse Ranitidina 24 horas antes de la prueba.

- Pruebas cutáneas con extractos de alergenos: Ranitidina puede disminuir la respuesta de eritema/edema por la inyección subcutánea de extractos alérgicos y, por consiguiente, no debe tomarse Ranitidina en las 24 horas anteriores a la prueba.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Se ha comprobado que la Ranitidina afecta la biodisponibilidad de otras drogas, por diferentes mecanismos, como: competición por la secreción tubular renal, alteración del pH gástrico e inhibición de las enzimas del citocromo P450.

Procaínamida: La Ranitidina, como sustrato del sistema de transporte renal del catión orgánico, puede afectar el Clearance de otras drogas que se eliminan por esta vía. Dosis altas de Ranitidina (por ej: las usadas en el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison) han demostra-

do que reducen la excreción renal de procainamida y N-acetil procainamida, resultando en un incremento de los niveles plasmáticos de dichas drogas. Aunque estas interacciones es poco probable que sean clínicamente significativas a dosis normales de Ranitidina. Es prudente monitorear la toxicidad por procainamida, cuando se administra Ranitidina oral en dosis que exceden los 300 mg diarios.

Warfarina: Se reportó que cuando se administra concomitantemente Ranitidina y warfarina, los pacientes presentaban alteraciones en el tiempo de protrombina. Debido a que el índice terapéutico es estrecho, se recomienda monitorear el aumento o la disminución del tiempo de protrombina, durante el tratamiento concomitante con Ranitidina.

La Ranitidina puede alterar la absorción de las drogas, para las cuales el pH gástrico es importante y determinante en la biodisponibilidad de las mismas. La biodisponibilidad de algunos fármacos puede verse afectada produciéndose bien un aumento de la absorción (p. ej. triazolam, midazolam, glipizida) o bien una disminución de la absorción (p. ej. ketoconazol, atazanavir, delavirdina, gefitinib).

Atazanavir: La absorción de atazanavir puede verse modificada debido a la interacción con agentes que aumentan el pH gástrico. Se debe usar con precauciones. Ver el prospecto de atazanavir y seguir las recomendaciones.

Delavirdina: La absorción de la delavirdina puede verse modificada debido a las interacciones con drogas que aumentan el pH gástrico. No se recomienda el uso crónico de antagonistas de los receptores H₂ con delavirdina.

Gefitinib: La exposición del Gefitinib se ve reducida al 44% cuando se coadministra con Ranitidina y bicarbonato de sodio (dosis para mantener el pH por encima de 5). Se debe usar con precaución.

Glipizide: En los pacientes diabéticos, la exposición de glipizide se incrementa un 34% después de una dosis única de 150 mg de Ranitidina oral. Se recomienda un monitoreo clínico cuando se inicia o discontinúa el tratamiento con Ranitidina.

Ketoconazol: La exposición de ketoconazol oral se reduce por encima del 95% cuando se administra con Ranitidina en un régimen para mantener el pH en 6 o más arriba. El grado de interacción con la dosis usual de Ranitidina oral (150 mg 2 veces al día) no se conoce.

Midazolam: La exposición al midazolam oral en 5 voluntarios sanos se vio incrementada en más del 65% cuando se administró con Ranitidina oral a dosis de 150 mg 2 veces al día. Sin embargo, en otro estudio de interacción recibieron midazolam IV, y una dosis de 300 mg de Ranitidina oral, la exposición del midazolam aumentó un 9%. Cuando se coadministra midazolam con Ranitidina, se debe monitorear a los pacientes por sedación excesiva o prolongada.

Triazolam: La exposición al triazolam, en voluntarios sanos, se incrementó en aproximadamente una 30% cuando se coadministró con Ranitidina oral a dosis de 150 mg 2 veces al día. Se debe monitorear a los pacientes por sedación excesiva o prolongada.

La administración concomitante de 300 mg de Ranitidina y erlotinib disminuyó la exposición a erlotinib [AUC] y las concentraciones máximas [C_{máx}] un 33% y 54% respectivamente. Sin embargo, cuando erlotinib se administró de forma escalonada, 2 horas antes ó 10 horas después de la administración de 150 mg de Ranitidina dos veces al día, la exposición a erlotinib [AUC] y las concentraciones máximas [C_{máx}] disminuyeron solo un 15% y 17%, respectivamente.

Fertilidad

No hay datos disponibles de los efectos de Ranitidina sobre la fertilidad en humanos. En estudios con animales no se han observado efectos sobre la fertilidad en machos ni en hembras.

Los estudios de teratogénesis experimentales negativos no permiten sospechar malformaciones en la especie humana.

Embarazo

Ranitidina atraviesa la barrera placentaria. Las dosis terapéuticas administradas a pacientes obstétricas, durante el parto o cesárea, no han mostrado ningún efecto adverso sobre el mismo o sobre el progreso neonatal. No hay estudios adecuadamente controlados con Ranitidina durante el embarazo. Se recomienda evitar la administración de Ranitidina durante el embarazo (especialmente en los tres primeros meses) a menos que a juicio del médico se estime imprescindible.

Lactancia

La Ranitidina se excreta en la leche humana. Se debe tener precaución cuando Ranitidina es administrada a una mujer que esta amamantando.

Uso pediátrico

Se ha establecido la efectividad y seguridad de Ranitidina en niños de 1 mes hasta 16 años para el tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica, ERGE y esofagitis erosiva y para el mantenimiento de las úlceras duodenales y gástricas curadas.

El uso de Ranitidina en este grupo etáreo se encuentra respaldado por estudios adecuados y bien controlados en adultos, así como también por datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos y por el análisis de la literatura publicada.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos para el tratamiento de la enfermedad por hipersecreción o el mantenimiento de la esofagitis erosiva curada.

Tampoco se ha establecido la seguridad y eficacia en neonatos (menores de 1 mes de edad).

Uso geriátrico

Se conoce que la Ranitidina es sustancialmente excretada por los riñones y que el riesgo de toxicidad con esta droga, es mayor en aquellos pacientes con deterioro de la función renal. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más posibilidad de tener disminuida su función renal, se debe tener precaución cuando se determina la dosis, se recomienda el monitoreo de la función renal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque no son de esperar efectos en este sentido, si se producen mareos, no se debe conducir ni utilizar maquinaria peligrosa.

REACCIONES ADVERSAS:

Se han reportados dolores transitorios en el sitio de la inyección IM. Se reportó quemazón o pinchazos locales transitorios cuando se administró Ranitidina Denver Farma IV.

Las frecuencias de eventos adversos se han estimado a partir de notificaciones espontáneas de los datos post-comercialización.

Se ha utilizado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas: Muy frecuentes (> 1/10), Frecuentes (> 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100), Raras (> 1/10.000 a < 1/1.000), Muy raras (< 1/10.000), No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles), incluyendo notificaciones aisladas.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: cambios en el recuento sanguíneo como leucopenia y trombocitopenia (normalmente reversibles). Agranulocitosis o pancitopenia y, en ocasiones acompañadas de hipoplasia o aplasia medular.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: reacciones de hipersensibilidad (urticaria, edema angioneurótico, fiebre, broncoespasmo, hipotensión y dolor torácico).

Muy raras: shock anafiláctico.

No conocida: disnea.

Estas reacciones se han notificado tras la administración de una sola dosis de Ranitidina.

Trastornos psiquiátricos:

Muy raras: confusión mental transitoria, depresión y alucinaciones, especialmente en pacientes gravemente enfermos, en pacientes de edad avanzada y en pacientes nefróticos.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy raras: cefalea (algunas veces grave), mareos y trastornos de movimientos reversibles de tipo involuntario.

Trastornos oculares:

Muy raras: visión borrosa reversible.

Se han notificado casos de visión borrosa, lo cual sugiere un cambio en la acomodación del ojo.

Trastornos cardíacos:

Muy raras: al igual que otros antagonistas del receptor H₂, puede aparecer bradicardia, bloqueo auriculoventricular y taquicardia asistolia.

Trastornos vasculares:

Muy raras: vasculitis.

Trastornos gastrointestinales:

Muy raras: pancreatitis aguda, diarrea.

Poco frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento, náuseas (generalmente estos síntomas mejoran con el tratamiento continuado).

Trastornos hepatobiliares:

Raras: cambios transitorios y reversibles de las pruebas de la función hepática.

Muy raras: hepatitis (hepatocelular, hepatocanalicular o mixta) acompañada o no de ictericia, usualmente reversible.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: erupción cutánea ("rash").

Muy raras: eritema multiforme y alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy raras: síntomas musculoesqueléticos como artralgia y mialgia.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: nefritis intersticial aguda.

Raras: aumento de la creatinina plasmática (normalmente ligero, que se normaliza durante el tratamiento continuado).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Muy raras: impotencia reversible. Síntomas y trastornos de la mama tales como ginecomastia y

galactorrea.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

- llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIS:

Síntomas y signos

La acción de Ranitidina es muy específica y no se esperan problemas concretos tras una sobredosis con las formulaciones de Ranitidina.

Tratamiento

Se procederá a un tratamiento sintomático y de mantenimiento según corresponda.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

MODO DE CONSERVACION:

Conservar a temperatura ambiente menor a 30° C, proteger de la luz.

PRESENTACION:

Envase conteniendo 100 ampollas x 5 ml, siendo de Uso Exclusivo Hospitalario.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.601

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285 (B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Mozart s/n°, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi, Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: Enero 2022

RV: 02/22

Cod. 7335