

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ranixal 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Ranixal 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

150 mg: ranitidiinihydrokloridi 167,4 mg vastaten 150 mg ranitidiinia.

300 mg: ranitidiinihydrokloridi 334,8 mg vastaten 300 mg ranitidiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

150 mg: Valkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakouurre toisella puolella, halkaisija 9,6 mm.

300 mg: Valkoinen, kaksoiskupera, pitkulainen, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakouurre molemmin puolin tablettia, tabletin koko 16,2±0,2 mm x 7,2±0,2 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Röntgen- tai endoskooppisilla tutkimuksilla varmistettu pohjukaissuoli- tai mahahaava, refluksiesofagiitti ja gastroesofageaalisen refluksen aiheuttamien oireiden lievitys sekä gastrinooma (= Zollinger-Ellison oireyhtymä).

Residiiviulkus tapauksissa, joissa leikkaus ei ole mahdollinen.

Happoaspiraation esto riskipotilailla.

Ennen hoidon aloittamista on soveltuvin diagnostisin menetelmin poissuljettava ventrikkelimaligniteetin mahdollisuus.

Lapset (3-18-vuotiaat)

Mahahaavan lyhytaikainen hoito.

Gastroesofageaalisen refluksen hoito kuten refluksiesofagiitin ja gastroesofageaalisen refluksen oireiden lievitys.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Akuutin ulkuksen hoidossa aikuisille 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Maha- ja pohjukaisuolihaavan hoidossa voidaan vaihtoehtoisesti nauttia yksi 300 mg annos ennen nukkumaan menoa. Hoitoa tulisi jatkaa neljä viikkoa ja mikäli ulkus ei ole parantunut tänä aikana voidaan hoitoa jatkaa toiset neljä viikkoa.

Residiiviulkus: Residiiviulkuksen estohoidossa nautitaan 150 mg ennen nukkumaan menoa. Estohoitoa ei tulisi jatkaa kauemmin kuin 12 kuukauden ajan. Hoidon tehoa tulisi seurata säännöllisin väliajoin endoskooppisin tutkimuksin.

Refluksiesofagiitti: Refluksiesofagiitin hoidossa annostus on 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai yksi 300 mg annos ennen nukkumaan menoa. Tavallinen hoitoaika on kahdeksan viikkoa, jota voidaan tarvittaessa pidentää 12 viikkoon. Refluksiesofagiitin pitkäaikaishoidossa annostus on 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Pitkäaikaishoidon aloittaminen edellyttää endoskooppisia tutkimuksia. Pitkäaikaishoitoa ei suositella jatkettavaksi yhtä vuotta pitempään.

Gastroesophageaalinen refluksi: Gastroesophageaalisen refluksin aiheuttamien oireiden lievittämiseksi suositeltu annostus on 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, joskin hoitoa voidaan jatkaa vielä toiset kaksi viikkoa potilailla, joilla hoitovaste on riittämätön.

Gastrinooma: Gastrinoomapotilailla suositeltu aloitusannos on 150 mg kolme kertaa vuorokaudessa, tarvittaessa annostusta voidaan nostaa 300 mg:aan kolme kertaa vuorokaudessa.

Happoaspiraatioyndrooman (Mendelsonin syndrooman) profylaksia: Elektiivisessä kirurgiassa potilaalle, jolla on lisääntynyt happoaspiraatioyndrooman riski, annetaan leikkausta edeltävänä iltana klo 22 ranitidiinia 300 mg per os. Jos leikkausta ei tehdä heti aamulla, annetaan potilaalle aamulla vielä 150 mg ranitidiinia per os. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 150 mg ranitidiinia per os kaksi tuntia ennen anestesian alkua.

Synnytyspotilaalle voidaan synnytyksen alussa antaa suun kautta 150 mg ranitidiinia ja sen jälkeen 150 mg kuuden tunnin välein. Synnytyksen aikana mahan tyhjeneminen ja lääkaineiden imeytyminen ovat hidastuneet. Siksi potilaille, jotka tarvitsevat kiireellistä yleisanestesiaa, kun alle kaksi tuntia on kulunut viimeksi annetusta ranitidiinitabletista, on suositeltavaa antaa lisäksi ennen induktiota magnesium-aluminium -antasidia tai jotakin kirkasta (hiukkasia sisältämätöntä) antasidia, esim. natriumsitraattia. Haptoaspiraatioon liittyvistä tavanomaisista varotoimista on myös huolehdittava.

Annostus potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt: Potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min), annos tulee puolittaa ranitidiinin pidentyneen puoliintumisajan vuoksi.

Ranitidiini eliminoituu hemodialyysissä ja sen vuoksi dialyysipotilaille tulee antaa uusi kerta-annos jokaisen dialyysin jälkeen.

Pediatriset potilaat

12-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset

12-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten hoidossa käytetään aikuisten annostusta.

3 - 11-vuotiaat ja yli 30 kg painavat lapset

Katso kohta 5.2 / Erityispotilasryhmät.

Ulkustaudin akuutti hoito: Lapsille suositeltu vuorokausiannos on 4-8 mg/kg jaettuna kahteen suun kautta annettavaan osa-annokseen. Enimmäisannos on 300 mg ranitidiinia vuorokaudessa neljän viikon ajan. Hoitoa jatketaan tarvittaessa toiset neljä viikkoa, sillä paraneminen saavutetaan yleensä kahdeksassa hoitoviikossa.

Gastroesofageaalisen refluksen hoito: Lapsille suositeltu vuorokausiannos on 5-10 mg/kg jaettuna kahteen suun kautta annettavaan osa-annokseen. Enimmäisannos on 600 mg ranitidiinia (tarkoitettu painavammille lapsille tai nuorille, joilla on vakavia oireita).

Vastasyntyneet

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu vastasyntyneille lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys ranitidiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pahanlaatuisten kasvainten mahdollisuus tulee aina poissulkea ennen mahahaavan hoidon aloittamista. Ranitidiinihoito saattaa peittää mahasyöpään liittyviä oireita.

Ranitidiini erittyy munuaisten kautta ja siksi lääkkeen pitoisuus plasmassa suurenee munuaisten vajaatoiminnassa. Sopiva annostus tulee määrittää kuten edellä kohdassa 4.2 ”Annostus potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt” on kuvattu.

Muutamien kliinisten raporttien perusteella on epäiltävissä, että ranitidiini laukaisee akuutteja porfyriakohtauksia. Ranitidiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on aikaisemmin todettu akuutti porfyria.

Joillakin potilasryhmillä (iäkkäät potilaat tai potilaat, joilla on krooninen keuhkosairaus, diabetes tai heikentynyt vastustuskyky) saattaa olla suurentunut riski saada avohoitopneumonia. Laaja epidemiologinen tutkimus osoitti ranitidiinia käyttävillä olevan suuremman riskin saada avohoitopneumonia verrattuna niihin, jotka olivat lopettaneet hoidon. Mukautettu suhteellinen riskikasvu oli 1,82 (95 % luottamusväli, 1,25-2,64).

Tulehduskipulääkkeitä yhdessä ranitidiinin kanssa käyttävien potilaiden säännöllinen seuranta on suositeltavaa. Tämä koskee etenkin iäkkäitä ja aiemmin ulkustautia sairastaneita potilaita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ranitidiini voi vaikuttaa muiden lääkeaineiden imeytymiseen, metaboliaan tai munuaispuhdistumaan. Muuttunut farmakokinetiikka voi vaatia kyseisten lääkkeiden annoksen muuttamista tai hoidon keskeyttämistä.

Yhteisvaikutuksia tapahtuu eri mekanismien kautta:

1) *Sytokromi P450:een liittyvän sekatoimisen oksigenaasijärjestelmän esto:*

Tavallisilla terapeuttisilla annoksilla käytetty ranitidiini ei voimista sellaisten lääkeaineiden vaikutuksia, jotka inaktivoituvat tämän entsyymijärjestelmän kautta, kuten diatsepaami, lidokaiini, fenytoiini, propranololi ja teofylliini.

Protrombiiniajan muutoksia on raportoitu kumariiniantikoagulantteilla (esim. varfariinilla). Kapean terapeuttisen indeksin vuoksi suositellaan pidentyneen tai lyhentyneen protrombiiniajan tarkkaa seurantaä käytettäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti ranitidiinin kanssa.

2) *Kilpailu munuaistiehyiden erityksestä:*

Koska ranitidiini eliminoituu osittain kationijärjestelmän kautta, se voi vaikuttaa muiden tätä kautta eliminoituvien lääkkeiden puhdistumaan. Suuret ranitidiiniannokset (esim. Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoitoon käytetyt annokset) voivat vähentää prokaiiniamidin ja N-asetyyliprokaiiniamidin erittymistä, mikä johtaa näiden lääkeaineiden kohonneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

3) *Mahanesteen pH:n muutos:*

Tiettyjen lääkeaineiden biologinen hyväksikäytettävyys saattaa muuttua. Tämä voi johtaa joko suurempaan (esim. triatsolaami, midatsolaami, glipitsidi) tai pienempään imeytymiseen (esim. ketokonatsoli, atatsanaviiri, delaviridiini, gefitinibi).

Ranitidiinin ja amoksisilliinin sekä ranitidiinin ja metronidatsolin yhteisvaikutuksia ei ole osoitettu.

Jos sukralfaatin suuria annoksia (2 g) käytetään samanaikaisesti ranitidiinin kanssa, ranitidiinin imeytyminen voi heikentyä. Tätä vaikutusta ei ole, jos sukralfaatti otetaan kahden tunnin kuluttua ranitidiinin otosta.

Ranitidiini saattaa voimistaa alkoholin vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ranitidiini läpäisee istukan. Kuten muitakin lääkkeitä, myös ranitidiinia saa käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos se on ehdottoman välttämätöntä.

Imetys

Ranitidiini erittyy rintamaitoon. Kuten muitakin lääkkeitä, myös ranitidiinia tulee käyttää imetyksen aikana ainoastaan, jos se on ehdottoman välttämätöntä.

Hedelmällisyys

Tietoja ranitidiinin mahdollisista vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole. Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia naaraiden tai urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($\geq 1/10000$), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutusten yleisyydet on arvioitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa saaduista oma-aloitteisista ilmoituksista.

	melko harvinaiset	harvinaiset	hyvin harvinaiset	esiintymistiheys tuntematon
veri ja imukudos			veren kuvan muutokset (leukopenia, trombosytopenia), nämä ovat yleensä palautuvia; agranulosytoosi tai pansytopenia, joihin joskus liittyy luuydin hypoplasia tai aplasia	
immuunijärjestelmä		yliherkkyysoireet (urtikaria, angioneuroottinen oedeemi, bronkospasmi, kuume, hypotensio ja rintakipu), raportoitu kerta-annoksen jälkeen	anafylaktinen sokki, raportoitu kerta-annoksen jälkeen	dyspnea, raportoitu kerta-annoksen jälkeen
psykkiset häiriöt			ohimenevä sekavuus, masennus ja hallusinaatiot; raportoitu pääasiassa vaikeasti sairailta, iäkkäillä sekä nefropatiaa sairastavilla potilailla	
hermosto			päänsärky (joskus voimakas), huimaus ja reversiibelit tahattomat liikkeet	
silmät			palautuva näön hämärtyminen Joitakin raportteja on näön hämärtymisestä, mikä viittaa mahdolliseen mykiön akkommodaatiomuutokseen.	
sydän			kuten muiden H ₂ -reseptori-antagonistien yhteydessä takykardia, bradykardia ja AV-katkos	

verisuonisto			vaskuliitti	
ruuansulatus-elimistö	vatsakipu, ummetus, pahoinvointi (nämä oireet paranevat yleensä hoidon jatkuessa)		akuutti pankreatiitti, ripuli	
maksa ja sappi		ohimeneviä ja reversiibeilitä muutoksia maksan toimintakokeissa	hepatiitti (hepatosellulaarinen, hepatokanalikulaarinen tai sekamuotoinen) joko keltaisuuden kanssa tai ilman, nämä ovat yleensä palautuvia	
iho ja ihonalainen kudος		ihottuma	<i>erythema multiforme, alopecia</i>	
luusto, lihakset ja sidekudos			muskuloskeetaaliset oireet kuten artralgia ja myalgia	
munuaiset ja virtsatiet		plasman kreatiniinipitoisuuden kohoaminen (yleensä vain hieman, ja se palautuu ennalleen hoidon jatkuessa)	akuutti interstitiaalinen nefriitti	
sukupuoli-elimet ja rinnat			reversiibeli impotenssi, rintojen oireet ja sairaudet (kuten gynekomastia ja galaktorrea)	

Pediatriset potilaat

Ranitidiinin turvallisuutta on arvioitu 0–16-vuotiailla lapsilla, joilla on liikahappoisuudesta johtuvia sairauksia. Ranitidiini oli yleisesti hyvin siedetty ja haittavaikutusprofiili aikuisilla havaitun kaltainen. Pitkäaikaisen käytön turvallisuudesta on rajallisesti tietoa, erityisesti vaikutuksista kasvuun ja kehitykseen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Ranitidiinin vaikutus on hyvin spesifinen, eikä ranitidiinivalmisteiden yliannostuksen seurauksena ole odotettavissa erityisiä ongelmia.

Hoito

Mikäli on tarpeen, tulee antaa oireenmukaista ja elintoimintoja ylläpitävää hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: H₂-reseptoriantagonisti
ATC-koodi: A02BA02

Ranitidiini on kompetitiivinen histamiini-H₂-reseptoriantagonisti. Se estää sekä basaalista että stimuloitua mahanesteen eritystä, jolloin mahanesteen volyymi sekä suolahappopitoisuus alenevat. Myös pepsinogeenin erityys vähenee.

Terapeuttisilla annoksilla (150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ranitidiinin on todettu alentavan mahanesteen eritystä 24 tunnin aikana 63-69 % ja yön aikana tapahtuvaa eritystä 73-90 %.

5.2 Farmakokinetiikka

Ranitidiini imeytyy mahasuolikanavasta nopeasti ja huippupitoisuus veressä saavutetaan keskimäärin 1,25-3 tunnissa. Sen biologinen hyötyosuus tablettimuodossa on keskimäärin 50 %. Ranitidiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on n. 15 %, jakaantumistilavuus aikuisilla on 1,2-1,8 l/kg ja puoliintumisaika plasmassa 2,3-3 tuntia. Potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, puoliintumisaika voi olla 2-3 kertainen normaaliin verrattuna. Ranitidiini metaboloituu maksassa ranitidiini-N-oksidiiksi, N-desmetyyliranitidiiniksi ja ranitidiini-S-oksidiiksi. Oraalisesta annoksesta erittyä virtsaan 24 tunnin kuluessa n. 30 % muuttumattomana, n. 6 % N-oksidina ja vähäisemmässä määrin muina metaboliitteina.

Erityispotilasryhmät

Lapset (3-vuotiaat ja sitä vanhemmat): Käytettävissä oleva tieto farmakokinetiikasta on osoittanut, että puoliintumisajoissa (3-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset: 1,7-2,2 tuntia) ja plasmapuhdistumassa (3-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset: 9-22 ml/min/kg) ei ollut merkitseviä eroja lasten ja aikuisten välillä kehon painoon suhteutettuna, kun ranitidiinia annettiin suun kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ranitidiinin akuutti toksisuus on sekä hiirillä että rotilla erittäin alhainen, oraalinen LD₅₀ on yli 1000 mg/kg ja i.v. LD₅₀ 75-80 mg/kg. Kroonisissa toksisuustutkimuksissa koirille annettiin 25, 75 tai 225-450 mg/kg/vrk 54 viikon ajan. Annosriippuvaisina, satunnaisina oireina todettiin pehmeää ulostetta, syljen lisääntynyttä erittymistä sekä oksentelua. Suurimmalla annoksella havaittiin joissakin tapauksissa hengityksen tihentymistä ja lihasvapinaa. Yksi koira kuoli oireinaan selvä lihaskoordinaation puute.

Rotilla suoritetussa 78 viikon kokeessa 2000 mg/kg/vrk annos oli hyvin siedetty, vaikkakin painon kehittyminen oli koeryhmässä hitaampaa kuin kontrolliryhmässä.

In vitro - tai *in vivo* -kokeissa ei ole havaittu viitteitä mutageenisuudesta. Hiirillä ja rotilla suoritetuissa kokeissa jopa 2000 mg/kg/vrk annoksilla ei todettu mitään karsinogeenisyyteen viittaavaa.

Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa kokeissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia eikä vaikutusta fertilitettiin.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

vedetön kolloidinen hydrofobinen piidioksidi
mikrokiteinen selluloosa
kroskarmelloosinatrium
magnesiumstearaatti
hypromelloosi
polydekstroosi
trietyylisitraatti
makrogoli
talkki
titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

150 mg: 15, 30 ja 60 tablettia Al/Al-läpipainopakkauksessa.
300 mg: 10 ja 30 tablettia Al/Al-läpipainopakkauksessa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

150 mg: 12525
300 mg: 12526

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.7.1997/25.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.10.2014