

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 lääkeaineiden 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 / Erytispotilasryhmät.

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 käytävillä 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.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 kumariiniantikoagulanteilla (esim. varfariinilla). Kapean terapeuttisen indeksin vuoksi suositellaan pidentyneen tai lyhentyneen protrombiiniajan tarkkaa seurantaa 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, delavirdiini, gefitinibi).

300 mg:n ranitidiiniannoksen ja erlotinibin samanaikainen annostelu alensi erlotinibialtistusta (AUC) 33 %:lla ja sen huippupitoisuutta (C_{max}) 54 %:lla. Kun erlotinibia sen sijaan annosteltiin porrastetusti 2 tuntia ennen 150 mg:n ranitidiiniannoksen tai 10 tuntia sen jälkeen (kahdesti päivässä), erlotinibialtistus (AUC) aleni vain 15 % ja huippupitoisuus (C_{max}) vain 17 %.

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 ($\geq 1/100000$), 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			verenkuvan muutokset (leukopenia, trombosytopenia), nämä ovat yleensä palautuvia; agranulosytoosi tai pansytopenia, joihin joskus liittyy luuydin hypoplasia tai aplasia	
immuunijärjestelmä		yliherkkyysoireet (urtikaria, angioneuroottinen edeema, 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-antagonis- tien yhteydessä takykardia, brady- kardia ja AV-katkos	
verisuonisto			vaskuliitti	
ruuansulatus- elimistö	vatsakipu, ummetus, pahoinvointi (nämä oireet paranevat yleensä hoidon jatkuessa)		akuutti pankreatiitti, ripuli	
maksa ja sappi		ohimeneviä ja reversiibeileitä muutoksia maksan toimintakokeissa	hepatiitti (hepato- sellulaarinen, hepa- tokanalikulaarinen tai sekamuotoinen) joko keltaisuuden kanssa tai ilman, nämä ovat yleensä palautuvia	
iho ja ihonalainen kudos		ihottuma	<i>erythema multiforme, alopecia</i>	
luusto, lihakset ja sidekudos			muskuloskeetaaliset oireet kuten artralgia ja myalgia	
munuaiset ja virtsatiet		plasman kreatiiniini- pitoisuuden kohoami- nen (yleensä vain hieman, ja se palautuu ennalleen hoidon jatkuessa)	akuutti interstitiaa- linen 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 liukahappoisuudesta johtuvia sairauksia. Ranitiniini 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 tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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-oksidiksi, N-desmetyyliranitidiiniksi ja ranitidiini-S-oksidiksi. Oraalisesta annoksesta erittyä virtsaan 24 tunnin kuluessa n. 30 % muuttumattomana, n. 6 % N-oksidina ja vähäisemmässä määrin muina metaboliitteina.

Erityispopulasryhmät

Lapset (3-vuotiaat ja sitä vanhemmat): Käytettävissä oleva tieto farmakokinetiikasta on osoittanut, että puoliintumisaajoissa (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 lisääntyntä erittymistä sekä oksentelua. Suurimmalla annoksella havaittiin joissakin tapauksissa hengityksen tihentymistä ja lihasvapinaa. Yksi koira kuoli oireinaan selvä lihaskoordinaation puute.

Rotilla suoritettussa 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 fertiiliteettiin.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

vedetön kolloidinen hydrofobinen piidioksidi
mikrokiteinen selluloosa
kroskarmelloosinatrium
magnesiumstearaatti
hypromelloosi
polydeksstroosi
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 pakkauskojoja 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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.7.1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.6.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ranixal 150 mg filmdragerade tabletter

Ranixal 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

150 mg: 167,4 mg ranitidinhydroklorid. motsvarande 150 mg ranididin.

300 mg: 334,8 mg ranitidinhydroklorid. motsvarande 300 mg ranididin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

150 mg: Vit, rund, filmdragerad tablett med brytskåra på den ena sidan. Diameter: 9,6 mm.

300 mg: Vit, bikonvex, avlång, filmdragerad tablett med brytskåra på bägge sidorna. Tablettstorlek: $16,2 \pm 0,2$ mm x $7,2 \pm 0,2$ mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

För behandling av duodenal- eller ventrikelsår som bekräftats med röntgen eller endoskopi, för behandling av refluxesofagit, för symtomlindring vid gastroesofageal refluxsjukdom och för behandling av gastrinom (Zollinger-Ellisons syndrom).

Recidiverande ulkus i fall där operation inte är möjlig.

Förebyggande av syraaspiration hos riskpatienter.

Innan behandling inleds ska ventrikelmalignitet uteslutas med lämpliga diagnostiska metoder.

Barn (3–18 år)

Kortvarig behandling av ventrikelsår.

För behandling av gastroesofageal reflux, såsom symtomlindring vid refluxesofagit och gastroesofageal reflux.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Vid behandling av akut ulkus är doseringen för vuxna 150 mg två gånger dagligen. Vid behandling av ventrikel- och duodenalsår kan alternativt en dos på 300 mg tas vid läggdags. Behandlingen ska fortgå i fyra veckor, och om såren inte läkts fullständigt, kan behandlingen fortsättas i ytterligare fyra veckor.

Recidiverande ulkus: Vid profylax mot recidiverande ulkus är dosen 150 mg före läggdags. En profylaktisk behandling ska inte fortgå i mer än 12 månader. Behandlingens effekt bör följas upp med regelbunden endoskopi.

Refluxesofagit: Doseringen vid behandling av refluxesofagit är 150 mg två gånger dagligen eller 300 mg en gång dagligen, strax före läggdags. En vanlig behandlingstid är åtta veckor, vilket vid behov kan förlängas till 12 veckor. Vid långtidsbehandling av refluxesofagit är doseringen 150 mg två gånger per dag. Inför långtidsbehandling krävs endoskopiska undersökningar före behandlingsstart. Långtidsbehandling på mer än ett år rekommenderas ej.

Gastroesofageal reflux: Rekommenderad dosering för symtomlindring vid gastroesofageal reflux är 150 mg två gånger dagligen i två veckors tid. Behandlingen kan dock fortsättas i ytterligare två veckor hos patienter vars terapivar inte är tillräckligt.

Gastrinom: Rekommenderad startdos för patienter med gastrinom är 150 mg tre gånger dagligen. Vid behov kan dosen ökas till 300 mg tre gånger dagligen.

Profylax vid syraaspirationssyndrom (Mendelsons syndrom): Inför elektiv kirurgi hos patienter med ökad risk för syraaspirationssyndrom ges 300 mg ranitidin per os kl. 22 på kvällen före operationen. Om operationen inte utförs direkt på morgonen, ges ytterligare en dos på 150 mg per os på morgonen. Alternativt kan patienten ges 150 mg ranitidin per os två timmar före anestesistart.

Förlossningspatienter kan ges 150 mg ranitidin i början av förlossningen och sedan 150 mg med sex timmars mellanrum. Ventrikeltömningen och upptaget av läkemedel är fördröjt i samband med en förlossning. Därför ska patienter som behöver akut allmän anesthesi dessutom ges antacida med magnesium och aluminium eller någon klar (utan partiklar) antacid (såsom natriumcitrat) före anestesistart, om mindre än två timmar passerat sedan föregående ranitidintablett. Normala försiktighetsåtgärder för syraaspiration ska även vidtas.

Dosering hos patienter med nedsatt njurfunktion: Dosen till patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 50 ml/min) ska halveras p.g.a. den förlängda halveringstiden hos ranitidin.

Ranitidin elimineras vid hemodialys, och därför ska en ny engångsdos ges till dialyspatienter efter varje dialystillfälle.

Pediatrisk population

Barn från 12 år och uppåt

Barn som fyllt minst 12 år ska följa samma dosering som för vuxna.

Barn i åldern 3 - 11 år som väger mer än 30 kg

Se avsnitt 5.2/Särskilda patientgrupper

Akutbehandling av ulkussjukdom: Rekommenderad dygnsdos för barn är 4–8 mg/kg fördelat på två doser per os. Maximal dos är 300 mg ranitidin per dag i fyra veckors tid. Behandlingen kan vid behov fortsättas i ytterligare fyra veckor, eftersom läkning i allmänhet uppnås inom åtta behandlingsveckor.

Behandling av gastroesofageal reflux: Rekommenderad dygnsdos är 5–10 mg/kg fördelat på två doser per os. Maximal dygnsdos är 600 mg ranitidin (avsett för tyngre barn och unga med allvarliga symtom).

Nyfödda

Säkerhet och effekt av preparatet har inte fastställts för nyfödda.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Malignitet ska alltid uteslutas före behandlingsstart vid ventrikelsår. En behandling med ranitidin kan maskera symtom på ventrikelcancer.

Ranitidin utsöndras via njurarna, vilket leder till ökade plasmanivåer hos patienter med njursvikt. En lämplig dos ska bestämmas enligt beskrivning i avsnitt 4.2 *Dosering hos patienter med nedsatt njurfunktion*.

Ett fåtal kliniska rapporter tyder på att ranitidin möjligen kan utlösa akut porfyri. Ranitidin är kontraindicerat till patienter med akut porfyri i anamnesen.

Vissa patientgrupper (äldre patienter eller patienter med kroniska lungsjukdomar, diabetes eller nedsatt immunförsvar) kan löpa ökad risk för samhällsförvärd pneumoni. En omfattande epidemiologisk studie visade på en större risk för samhällsförvärd lunginflammation hos patienter med pågående ranitidinbehandling i jämförelse mot patienter som redan avslutat sin ranitidinbehandling. Den observerade relativa riskökningen var 1,82 (95 % konfidensintervall: 1,25 - 2,64).

Regelbunden kontroll rekommenderas för patienter som tar icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs) samtidigt med ranitidin. Detta gäller särskilt äldre patienter och patienter med ulkussjukdom i anamnesen.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ranitidin har potential att påverka absorption, metabolism eller utsöndring via njurarna av andra läkemedel. Den förändrade farmakokinetiken kan kräva dosjustering eller utsättande av det berörda läkemedlet.

Interaktionerna medieras via olika mekanismer:

1) *Hämning av det cytokrom P450-länkade "mixed function"-oxygenassystemet:*

Vid terapeutiska doser potentierar ranitidin inte läkemedel som inaktiveras genom detta enzymssystem, såsom diazepam, lidokain, fenytoin, propranolol och teofyllin.

Förändrade protrombintider har rapporterats med anitkoagulantia av kumarintyp (t.ex. warfarin). P.g.a. det snäva terapeutiska indexet rekommenderas noggrann monitorering av ökad eller minskad protrombintid vid samtidig behandling med ranitidin.

2) *Kompetitiv interaktion i njurtubuli*

Eftersom ranitidin delvis elimineras genom utsöndring via katjontransportörer, kan ranitidin påverka clearance av andra läkemedel som elimineras via denna väg. Stora doser ranitidin (t.ex. vid behandling av Zollinger-Ellisons syndrom) kan reducera utsöndringen av prokainamid och N-acetylprokainamid, vilket resulterar i ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel.

3) *Förändring av magsaftens pH-värde*

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

Samtidig administrering av 300 mg ranitidin och erlotinib minskade erlotinibs exponering [AUC] med 33 % och den maximala koncentrationen [C_{max}] med 54 %. När erlotinib doserades separat 2 timmar före eller 10 timmar efter 150 mg ranitidin 2 gånger dagligen minskade däremot erlotinibs exponering [AUC] endast med 15 % och den maximala koncentrationen [C_{max}] endast med 17 %.

Det finns ingen evidens för interaktioner mellan ranitidin och amoxicillin eller ranitidin och metronidazol.

Om stora doser av sukralfat (2 g) administreras samtidigt med ranitidin kan absorptionen av ranitidin reduceras. Denna inverkan uteblir då sukralfatdosen tas 2 timmar efter ranitidinet.

Ranitidin kan öka effekten av alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ranitidin passerar placentan. Liksom i samband med bruk av andra läkemedel, bör även ranitidin endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt.

Amning

Ranitidin utsöndras i bröstmjolk. Liksom i samband med bruk av andra läkemedel, bör även ranitidin endast användas i samband med amning om det är absolut nödvändigt.

Fertilitet

Data gällande eventuella effekter av ranitidin på human fertilitet saknas. Inga effekter på fertiliteten hos han- eller hondjur har observerats i samband med djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna har klassificerats enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningsfrekvenserna har beräknats utifrån spontanrapporter efter läkemedlets godkännande.

	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Förändringar i blod bilden (leukopeni, trombocytopeni), som vanligen är reversibla; agranulocytos eller pancytopeni, ibland med benmärgshypoplasi	

			eller aplasi	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (urtikaria, angioneurotiskt ödem, bronkospasm, feber, hypotension och bröstsmärta) som har rapporterats efter singeldos	Anafylaktisk chock, som rapporterats efter singeldos	Dyspné, som rapporterats efter singeldos
Psykiska störningar			Tillfällig mental förvirring, depression och hallucinationer, särskilt hos äldre och svårt sjuka samt hos patienter med nefropati	
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk (ibland kraftig), yrsel och reversibla tillstånd med ofrivilliga rörelser	
Ögon			Reversibel dimsyn (ett fåtal rapporter om dimsyn, vilket tyder på eventuella ackommodationsstörningar)	
Hjärtat			Som med andra H ₂ -receptor-antagonister: takykardi, bradykardi och AV-block	
Blodkärl			Vaskulit	
Magtarmkanalen	Buksmärta, förstoppning, illamående (dessa symtom går vanligtvis över vid fortsatt behandling).		Akut pankreatit, diarré	
Lever och gallvägar		Övergående och reversibla förändringar av leverfunktionstest	Vanligtvis reversibel hepatit (hepatocellulär, hepatokanalikulär eller blandad art) med eller utan gulsot	

Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	<i>Erythema multiforme</i> , alopeci	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskuloskeletala symtom som artralgi och myalgi	
Njurar och urinvägar		Förhöjt plasmakreatinin (vanligtvis lindrig förhöjning som normaliseras under fortsatt behandling)	Akut interstitiell nefrit	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Reversibel impotens, bröstsymtom och andra tillstånd (såsom gynekomasti och galaktorré)	

Pediatrisk population

Säkerheten för ranitidin har utvärderats hos barn i åldrarna 0 - 16 år med magsyra-relaterad sjukdom. Ranitidin visade sig vara generellt sett väl tolererbart med en biverkningsprofil som liknar den för vuxna. Säkerhetsdata från långtidsbehandling är begränsade, särskilt avseende 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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

Symtom

Verkningsmekanismen hos ranitidin är mycket specifik, och inga särskilda problem är att förvänta i samband med överdosering.

Behandling

Symtomatisk och understödjande behandling vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Histamin-2-receptorantagonister

ATC-kod: A02BA02

Ranitidin är en kompetitiv histamin-H₂-receptorantagonist, som hämmar både basal och stimulerad magsaftsekretion, vilket minskar både magsaftvolym och halt av saltsyra. Även pepsinogensekretionen sjunker.

Vid terapeutiska doser (150 mg två gånger dagligen) har ranitidin konstaterats minska magsaftsekretionen i 24 timmars tid med 63–69 % och den nattliga sekretionen med 73–90 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ranitidin absorberas snabbt ur magtarmkanalen, och maximal koncentration i blodet uppnås inom i medeltal 1,25–3 timmar. Biotillgängligheten för ranitidintabletter ligger på i medeltal 50 %. Plasmaproteinbindningen är ca 15 % och distributionsvolymen hos vuxna 1,2 - 1,8 l/kg. Halveringstiden i plasma är 2,3 3 timmar. Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan halveringstiden vara 2–3 gånger längre än normalt. Ranitidin metaboliseras i levern till ranitidin-N-oxid, N-desmetylranitidin och ranitidin-S-oxid. Efter oral administrering utsöndras ranitidin inom 24 timmar i urinen, varav cirka 30 % som oförändrat ranitidin, cirka 6 % i form av N-oxid och mindre mängder i form av andra metaboliter.

Särskilda patientgrupper

Barn (från 3 år): Tillgängliga farmakokinetiska data har inte visat några signifikanta skillnader i halveringstid (intervall för barn från 3 år: 1,7–2,2 timmar) och plasmaclearance (intervall för barn från 3 år: 9–22 ml/min per kg kroppsvikt) mellan barn och vuxna som fick ranitidin per os i doser anpassade enligt kroppsvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten för ranitidin är mycket låg hos såväl råttor som möss. Oralt LD₅₀ ligger på mer än 1 000 mg/kg och LD₅₀ vid intravenös administrering på 75–80 mg/kg. I samband med långtidstoxicitetsstudier på hund administrerades 25, 75 eller 225–450mg/kg/dygn i 54 veckors tid. Som sporadiska, dosberoende biverkningar sågs mjuk avföring, ökad salivsekretion och kräkningar. Med den största dosen konstaterades i en del fall en ökad andningsfrekvens och muskeldarrningar. En hund avled med tydliga symtom på förlorad muskelkoordination.

I en djurstudie på 78 veckor med råttor, konstaterades en dos på 2 000 mg/kg/dygn vara väl tolererad, även om viktutvecklingen var långsammare i testgruppen än i kontrollgruppen.

In vitro- och *in vivo*-test har inte visat tecken på mutagenicitet. Inga tecken på karcinogenicitet har heller konstaterats i djurstudier med råttor och möss med doser på upp till 2 000 mg/kg/dygn.

I djurstudier på råttor och kaniner har inga teratogena effekter och ingen inverkan på fertiliteten konstaterats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri, kolloidal, hydrofob kiseldioxid,
mikrokristallin cellulosa,
kroskarmellosnatrium,
magnesiumstearat,
hypromellos,
polydextros,
trietylцитrat,
makrogol,
talk,
titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

150 mg: 15, 30 och 60 tabletter i Al/Al-blistarförpackningar.

300 mg: 10 och 30 tabletter i Al/Al-blistarförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

150 mg: 12525

300 mg: 12526

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.7.1997

Datum för den senaste förnyelsen: 25.2.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.6.2019