

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ranitidin Actavis 150 mg kalvopäällysteinen tabletti

Ranitidin Actavis 300 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 150 mg tai 300 mg ranitidiinia (ranitidiinihydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

150 mg: Pyöreä, kupera, vaaleankellertävä, kalvopäällysteinen tabletti; tabletin toisella puolella jakoura. Halkaisija: 10 mm.

300 mg: Soikea, kupera, vaaleankellertävä, kalvopäällysteinen tabletti; tabletin toisella puolella jakoura. Tabletin koko: 8,2 x 17 mm.

Jakouurre on tarkoitettu vain tabletin puolittamiseen nielemisen helpottamiseksi, ei tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Pohjukaissuolihaava, hyvänlaatuinen mahahaava, refluksiesofagiitti, Zollinger-Ellisonin oireyhtymä. Oireellinen gastroesofageaalinen refluksitauti. Kroonisesti uusiutuvan pohjukaissuolihaavan ennaltaehkäisy.

Lapsset (3–18-vuotiaat)

Mahahaavan lyhytaikainen hoito.

Gastroesofageaalisen refluksen hoito kuten refluksiesofagiitin ja gastroesofageaalisen refluksen oireiden lievitys.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset/nuoret (yli 12-vuotiaat):

Pohjukaissuolihaava ja hyvänlaatuinen mahahaava: 300 mg/24h, joko 300 mg illalla tai 150 mg aamuin illoin. Hoidon pituus on tavallisesti 4 viikkoa. Potilaiden, joiden haava ei ole täysin parantunut 4 viikon kuluessa, hoitoa tulisi jatkaa vielä toiset 4 viikkoa. Tarvittaessa voidaan annos nostaa neljän viikon ajaksi 300 mg aamuin illoin.

Kroonisesti uusiutuvan pohjukaissuolihaavan ennaltaehkäisy: 150 mg iltaisin.

Refluksiesofagiitti: 150 mg aamuin illoin tai vaihtoehtoisesti 300 mg illalla 4 - 8 viikon ajan. Annos ja hoitoaika muutetaan yksilöllisesti oireiden vakavuuden mukaan. Vaikeissa tapauksissa voidaan vuorokausiannos nostaa 600 mg:aan jaettuna osa-annoksiin ja hoitoa jatkaa 12 viikon ajan. Suositeltu ennaltaehkäisevä annos on 150 mg aamuin illoin.

Oireellinen gastroesofageaalinen refluksitauti: 150 mg aamuin illoin 2 - 4 viikon ajan.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymä: 150 mg 3 kertaa päivässä. Annosta voidaan tarvittaessa nostaa, jopa 6 gramman päivittäisannoksia on käytetty.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sekä vanhemmilla potilailla tulisi annostuksen olla pienempi.

Pediatriset potilaat

3–11-vuotiaat ja yli 30 kg painavat lapset:

Ks. kohta 5.2 Erityispotilasryhmät.

Akuutin ulkustaudin hoito

Suosittelava suun kautta annettava annos ulkustaudin hoitoon lapsilla on 4 - 8 mg/kg/vrk kahteen annokseen jaettuna siten, että ranitidiinimäärä vuorokaudessa on enintään 300 mg 4 viikon ajan. Jos tauti ei parane tässä ajassa, suositellaan hoidon jatkamista vielä 4 viikon ajan, koska tauti yleensä paranee kahdeksan viikon hoidon jälkeen.

Gastroesofageaalinen refluksi

Suosittelava suun kautta annettava annos gastroesofageaalisen refluksin hoitoon lapsilla on 5 - 10 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen maksimiannoksena 600 mg (maksimiannosta joudutaan todennäköisimmin käyttämään painavammilla lapsilla tai nuorilla, joiden oireet ovat vaikeita).

Ranitidin Actavis –valmisteen turvallisuutta ja tehoa vastasyntyneiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Ranitidiinin puoliintumisaika plasmassa pitenee ja aineen pitoisuus plasmassa kasvaa munuaisten vajaatoiminnassa. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa tulee annosta pienentää vähintään puolella oheisen taulukon mukaisesti. Sopivana peroraalisena annoksena voidaan pitää 150 mg:aa ennen nukkumaan menoa.

Kreatiniinipuhdistuma ml/min	Seerumin kreatiiniini mikromol/l	Ranitidiinin vuorokausiannos (24h) (p. os)
> 50	< 200	150 mg x 2
5 - 50	200 - 900	150 mg x 1

Ranitidiini eliminoituu hemodialyysissä. Tämän vuoksi dialyysipotilaille tulisi antaa ranitidiinia jokaisen dialyysikerran jälkeen.

Koska ruoka ei vaikuta ranitidiinin imeytymiseen, voidaan tabletit ottaa ruokailun yhteydessä tai ruokailujen välillä.

Tabletit voidaan niellä kokonaisina, puolitettuina tai ne voidaan murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin muulle valmisteen sisältämälle aineosalle. Ranitidinia ei tule käyttää potilailla jotka ovat sairastaneet akuuttia porfyriaa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Epäiltäessä ulkustautia on diagnoosi varmennettava röntgenkuvauksella tai endoskopialla riittämättömän hoidon välttämiseksi. Mahahaavan hoidossa on maligniteetti poissuljettava, sillä hoito saattaa peittää mahasyövän oireita.

Ranitidiini erittyy munuaisten kautta, joten plasman lääkepitoisuudet ovat suurempia potilailla, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta. Annostusta on muutettava munuaisten vajaatoiminnan vuoksi kohdan 4.2 ohjeiden mukaan.

Maksan vajaatoimintaa sairastaville sekä iäkkäille potilaille suositellaan pienennettyä annosta. Ranitidiinin käyttöä pitää välttää potilailla, joilla aikaisemmin on todettu akuuttia porfyriaa, koska se voi nopeuttaa akuutteja porfyriakohtauksia.

Suuri epidemiologinen tutkimus osoitti, että H₂ – reseptorien salpaajien käyttäjillä on lisääntynyt riski saada avohoitokeuhkokuume verrattuna potilaisiin, jotka ovat lopettaneet lääkityksen. Mukautettu suhteellinen riskikasvu oli 1,82 (95 % CI, 1,26 -2,64). Lisääntynyt riski on todettu pääasiassa potilailla, jotka ovat iäkkäitä, joilla on krooninen keuhkosairaus, diabetes, sydämen vajaatoiminta tai immuunipuutospotilailla.

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 lääkkeiden imeytymiseen, metaboloitumiseen tai erittymiseen munuaisteitse. Muuttuneen farmakokinetiikan vuoksi kyseisen lääkkeen annostusta on ehkä muutettava tai sen käyttö lopetettava.

Yhteisvaikutukset tapahtuvat usealla eri tavalla, kuten:

1) Vatsan pH-arvon muuttuminen:

Muuttunut pH voi vaikuttaa tiettyjen lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen. Tämä voi joko lisätä imeytymistä (esim. triatsolaami, midatsolaami, glipitsidi) tai heikentää sitä (esim. ketokonatsoli, atatsanaviiri, delaviridiini, gefitnibi).

Ranitidiinin ja amoksisilliinin välisestä interaktiosta ei ole näyttöä.

Jos antasideja tai suuria annoksia (2 g) sukralfaattia käytetään samanaikaisesti ranitidiinin kanssa, ranitidiinin imeytyminen voi vähentyä. Ranitidiini tulee ottaa 2 tuntia ennen edellä mainittuja lääkevalmisteita.

2) Sytokromiin P450 liittyvän sekaoksigenaasijärjestelmän inhibiitio:

Ranitidiini ei tavallisina terapeuttisina annoksina potensoi tämän entsyymijärjestelmän kautta inaktivoituvien lääkkeiden vaikutusta. Tällaisia ovat diatsepaami (CYP2C19), lidokaiini ja propranololi.

Protrombiiniajan muuttumisesta on raportoitu kumariiniantikoagulanttien (esim. varfariinin) yhteydessä, kun ranitidiinihoito on aloitettu. Pienen terapeuttisen indeksin vuoksi pidentyneen tai lyhentyneen protrombiiniajan huolellista tarkkailua suositellaan silloin, kun samanaikaisesti käytetään ranitidiinia.

Plasman suurentuneista teofylliinipitoisuuksista on saatu useita tapausraportteja. Vaikka tätä yhteisvaikutusta ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, saatavilla oleva tieto ei poissulje yhteisvaikutuksen mahdollisuutta joillakin henkilöillä.

Plasman suurentuneita fenytoiinipitoisuuksia on myös raportoitu.

3) Kilpailu munuaisten tubulaarisesta erityksestä:

Koska ranitidiini eliminoituu osittain munuaisten kationisen kuljetusjärjestelmän kautta, ranitidiini voi vaikuttaa muiden tätä reittiä poistuvien lääkkeiden puhdistumaan. Suuret ranitidiiniannokset (esim. sellaiset, joita käytetään Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoidossa) voivat vähentää prokaiiniamidin ja N-asetyyliprokaiiniamidin erittymistä, mikä suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta plasmassa.

Alkoholin vaikutus saattaa voimistua käyttäessä ranitidiinia samanaikaisesti.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

Ranitidiini läpäisee istukan. Muiden lääkkeiden tavoin ranitidiinia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos se katsotaan välttämättömäksi.

Imetys:

Ranitidiini erittyy jo terapeuttisilla annoksilla äidinmaitoon siinä määrin, että sillä voi olla vaikutusta lapseen. Muiden lääkkeiden tavoin ranitidiinia tulee käyttää imetyksen aikana vain, jos se katsotaan välttämättömäksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ranitidin Actaviksen käyttäminen voi lisätä alkoholin vaikutusta. Lisäksi haittavaikutuksia, kuten esimerkiksi päänsärkyä, huimausta, väsymystä, sekavuutta ja hallusinaatioita, saattaa mahdollisesti esiintyä. Haittavaikutusten esiintyminen saattaa heikentää reaktio- ja arvostelukykä ja siten heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutustapahtumien esiintyvyydet on arvioitu markkinoille tuomisen jälkeen saaduista spontaaneista raporteista.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri- ja imukudos			Hemolyyttinen anemia.	Verenkuva- muutokset (leukopenia, trombosyto-penia). Nämä ovat yleensä ohimeneviä. Agranulo-sytoosi tai pansytopenia, johon liittyy joskus luuytimen hypoplasia tai luuytimen aplasia.
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys-reaktiot (nokkosihot-tuma, angioneuroot-tinen edeema, kuume, dyspnea, kurkun kireys, bronkospasmi, hypotensio ja rintakipu). Näitä tapahtumia on ilmoitettu yhden annoksen jälkeen. Lääkeyliherkkytee n liittyvä maksatulehdus.	Anafylaktinen sokki (ilmoitettu yhden annoksen jälkeen)
Psyykkiset häiriöt				Ohimenevä sekavuus, masennus ja aistiharhat. Näitä on ilmoitettu lähinnä vakavasti sairailla ja iäkkäillä potilailla.
Hermosto				Päänsärky (joskus vaikea-asteinen), heitehuimaus ja ohimenevät tahattomat liikkeet.
Silmät				Mukautumis- häiriöihin viittaava ohimenevä näön hämartyminen,
Sydän				Kuten muillakin H ₂ -reseptorin salpaajilla bradykardia, eteis-

				kammiokatkos.
Verisuonisto				Verisuonitulehdus
Ruoansulatuselimistö		Vatsakivut, ripuli, ummetus, pahoinvointi (nämä oireet useimmiten paranevat hoidon jatkuessa).		Akuutti haimatulehdus.
Maksa ja sappi			Maksan vajaatoiminta, joskus hengenvaarallinen, ohimenevät ja korjaantuvat muutokset maksan toiminta-kokeissa.	Maksatulehdus (maksasoluissa, maksatiehyissä tai molemmissa) ja mahdollinen keltaisuus, nämä olivat yleensä ohimeneviä.
Iho ja ihonalainen kudokset	Epäspesifiset ihoreaktiot.		Ihottuma	Erythema multiforme, alopecia.
Luusto, lihakset ja sidekudos				Nivelkipu, lihaskipu.
Munuaiset ja virtsatiet			Plasman kreatiniiniarvon nousu (yleensä vähäistä, normalistui, kun hoitoa jatkettiin)	Akuutti interstitiaalinefriitti
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriö	Korjaantuva impotenssi, rintarauhasen oireita ja sairauksia (kuten gynekomastia ja galaktorea)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys		Kuume	

Pediatriset potilaat:

Ranitidiinin turvallisuutta on arvioitu mahahappoperäisistä sairauksista kärsivillä 0–16-vuotiailla lapsilla, ja he sietivät sitä yleensä hyvin. Haittavaikutukset olivat yleensä samankaltaisia kuin aikuisilla. Valmisteen pitkäaikaisen käytön turvallisuudesta on vain vähän tietoa, etenkin kasvun ja kehityksen osalta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet:

Bradykardiaa ja hengenahdistusta sekä koordinoimatonta lihasaktiiviteettia sekä kouristuksia on raportoitu.

Yliannostuksen hoito:

Oireenmukainen tukihoido. Ranitidiini voidaan poistaa plasmasta hemodialyysillä.

Toksisuus:

Aikuiselle 7,5 gramman annos ei aiheuttanut lainkaan tai aiheutti vain lievän myrkytyksen. Kolmen kuukauden ikäiselle vauvalle 2,5 mg 4 kertaa vuorokaudessa aiheutti opistotonuksen. 100 - 150 mg annos 3-vuotiaalle ei aiheuttanut oireita lääkehiilen annon jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: H₂-reseptorisalpaajat, ATC-koodi: A02BA02

Ranitidiini, kemiallisesti substituoitu aminoalkyyilifuraani, on H₂-reseptoriantagonisti, joka kompetitiivisesti salpaa histamiinin vaikutusta H₂-reseptoreissa. Se estää sekä basaalista että stimuloitua mahanesteen eritystä ja vähentäen volyymia sekä nesteen suolahappopitoisuutta. Pepsiniin erittyminen vähenee suhteessa mahanesteen tilavuuteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Ranitidiinin biologinen hyötyosuus suun kautta on noin 50 %. Huippupitoisuudet plasmassa (300 - 500 ng/ml) saavutetaan 2 - 3 tunnin kuluttua 150 mg peroraalisen annostelun jälkeen. Suuret yksilölliset vaihtelut ovat mahdollisia.

Annoksesta n. 15 % sitoutuu plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus aikuisilla on 1,2 - 1,8 l/kg ja lapsilla 2,5 l/kg. Kokonaispuhdistumaa mitattaessa saatiin keskiarvoksi aikuisilla 570 - 710 ml/min. Lapsilla ja nuorilla keskiarvoksi saatiin n. 800 ml/min/1,73m². Yksilökohtaiset vaihtelut olivat suuria.

Ranitidiini metaboloituu maksassa ranitidiini-N-oksidiiksi, N-desmetyyliranitidiiniksi, ranitidiini-S-oksidiiksi sekä furaanihapponalogiksi. 24 tunnin kuluttua suun kautta otetusta annoksesta ranitidiini eliminoitunut munuaisten kautta 30 % metaboloitumattomana ranitidiinina, 6 % N-oksidina sekä pieninä määrinä desmetyloituna, S-oksidina tai furaanihapponalogina. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, eliminaatio tapahtuu pääosin munuaistiehyiden kautta, puhdistuman ollessa noin 490 - 520 ml/min. Ranitidiini erittyy myös sapen kautta.

Oraalisen annoksen jälkeen eliminaation puoliintumisaika on 2,3 - 3 tuntia potilailla, joilla on terveet munuaiset. Munuaisten vajaatoiminnassa puoliintumisaika on kaksi tai kolme kertaa pidempi.

Ranitidiini kulkeutuu vähäisessä määrin aivo-selkäydinnesteeseen.

Ranitidiini voi läpäistä istukan. Raskauden aikana ranitidiinipitoisuus (per os tai i.v.) napanuorassa korreloi pitoisuutta äidin plasmassa. Vastasyntyneellä ranitidiinipitoisuus on erittäin alhainen 12 tuntia synnytyksen jälkeen.

Ranitidiini erittyy rintamaitoon. Kaksi tuntia annoksen jälkeen äidinmaidon ja plasmakonsentraation suhde on 1,9 (vaihteluväli 0,6 - 20,9).

Erityispotilasryhmät

Lapset (≥ 3-vuotiaat):

Rajalliset farmakokineettiset tiedot ovat osoittaneet, että suun kautta annetun ranitidiinin puoliintumisajassa (≥ 3-vuotiaat: 1,7 - 2,2 h) ja plasman puhdistumisajassa (≥ 3-vuotiaat: 9 - 22 ml/min/kg) ei ole merkittäviä eroja lasten ja terveiden aikuisten välillä, kun huomioidaan kehon paino.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeiden perusteella ranitidiini ei ohjeiden mukaan käytettynä aiheuta ihmiselle akuuttia tai yleistä toksisuusvaaraa, se ei vaikuta lisääntymiseen tai perimään eikä sillä ole karsinogeenisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

kroskarmelloosinatrium
magnesiumstearaatti
mikrokiteinen selluloosa

Kalvopäällyste:

polymetakrylaatti (Eudragit E 100)
hypromelloosi
makrogoli 6000
talkki
titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (oPA-AI-PVC/AI)

Pakkauskoot:

150 mg: 10, 20, 30, 60 tai 90 tablettia

300 mg: 10, 14, 20, 30, 60 tai 90 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76 - 78
IS-220 Hafnarfjörður
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

150 mg: 15810

300 mg: 15811

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.10.2000 / 3.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.10.2011