

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zantac 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Zantac 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

150 mg: yksi tabletti sisältää ranitidiinihydrokloridia vastaten ranitidiinia 150 mg.

300 mg: yksi tabletti sisältää ranitidiinihydrokloridia vastaten ranitidiinia 300 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

150 mg tabletti: valkoinen, päällystetty, kaksoiskupera tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus GX EC2, toinen puoli sileä.

300 mg tabletti: valkoinen, päällystetty, pitkulainen tabletti (koko 15,5 mm x 7,0 mm), jossa toisella puolella kaiverrus GX EC3, toinen puoli sileä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Pohjukaissuoli- ja mahahaava, joka on varmistettu röntgen- tai endoskooppisella tutkimuksella, tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvät haavaumat, refluksiesofagiitti ja gastroesofageaalisen refluksin aiheuttamien oireiden lievitys, residiiviulcus tapauksissa, joissa leikkaushoito ei ole mahdollinen ja gastrinooma (= Zollinger-Ellison-syndrooma). Haploaspiraatioyndrooman profylaksia todetuilla riskipotilailla.

Lapset (3-18-vuotiaat)

- mahahaavan lyhytaikainen hoito
- gastroesofageaalisen refluksin hoito kuten refluksiesofagiitin ja gastroesofageaalisen refluksin oireiden lievitys

4.2. Annostus ja antotapa

Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät) ja nuoret (12-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Akuutin ulkuksen hoidossa 150 mg 2 kertaa vuorokaudessa. Vaihtoehtoisesti maha- ja pohjukaissuolihaavan hoidossa voidaan lääke antaa yhtenä 300 mg:n kerta-annoksena illalla nukkumaan mennessä. Hoidon tulisi kestää 4 viikkoa. Potilaille, joilla ulcus ei ole parantunut 4 viikon aikana, hoitoa voidaan jatkaa vielä toiset 4 viikkoa. Pohjukaissuolihaavan hoidossa 4 viikon hoidolla käyttäen annostusta 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa päästään parempiin hoitotuloksiin kuin 4 viikon hoidolla käyttäen ranitidiinin annostuksena 150 mg 2 kertaa vuorokaudessa tai 300 mg yöksi. Annoksen suurentamiseen ei liittynyt haittavaikutusten lisääntymistä. Hoidettaessa tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä ilmeneviä haavaumia on anti-inflammatoristen analgeettien käyttö keskeytettävä hoidon ajaksi. Tällaisissa tapauksissa saattaa 8-12 viikon hoito ranitidiinilla olla tarpeen. Residiiviulkuksen estohoidossa annos on 150 mg yöksi.

Gastrinoomapotilaille tulee alkuannoksen olla 150 mg 3 kertaa vuorokaudessa, mutta annosta voidaan tarvittaessa lisätä 300 mg:aan 3 kertaa vuorokaudessa.

Tupakointi lisää ulkuksen uusiutumista, minkä vuoksi potilaita tulisi kehottaa lopettamaan tupakointi. Hoidettaessa potilaita, jotka eivät noudata tätä kehotusta, on terapeuttinen hyöty suurempi annettaessa tavanomaisen 150 mg:n annoksen sijasta 300 mg iltaisin.

Refluksiesofagiitin hoidossa suositeltu annostus on joko 150 mg 2 kertaa vuorokaudessa tai 300 mg illalla nukkumaan mennessä. Refluksiesofagiitin hoitoaika on 8 viikkoa. Potilaille, joiden esofagiitti on kohtalaisen vaikea tai vaikea, ranitidiinin annostusta voidaan lisätä 150 mg:aan neljä kertaa vuorokaudessa ja hoidon kesto 12 viikkoon. Ranitidiinin on osoitettu estävän osalla potilaista refluksiesofagiitin uusiutumisen. Refluksiesofagiitin pitkäaikaishoidossa suositeltu annos suun kautta aikuisille on 150 mg 2 kertaa vuorokaudessa. Pitkäaikaishoidon aloitus edellyttää endoskooppista diagnoosia. Pitkäaikaishoitoa ei suositella jatkettavaksi pitempään kuin yksi vuosi. Gastroesofageaalisen refluksen aiheuttamien oireiden lievittämiseksi suositeltu annostus on 150 mg 2 kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan. Lääkitystä voidaan vielä jatkaa toiset 2 viikkoa hoidettaessa potilaita, joilla hoitovaste alkuun on riittämätön.

Happoaspiraatioyndrooman (Mendelsonin syndrooman) profylaksia

Elektiivisessä kirurgiassa annetaan potilaille, joilla on lisääntynyt happoaspiraatioyndrooman riski, leikkausta edeltävänä iltana klo 22 ranitidiinia 300 mg suun kautta. Jos leikkausta ei suoriteta heti aamulla, annetaan potilaille lisäksi aamulla 150 mg ranitidiinia suun kautta. Vaihtoehtoisesti potilaille voi antaa 150 mg ranitidiinia suun kautta kaksi tuntia ennen anestesian alkua tai parenteraalisesti 50 mg lihakseen tai 50 mg laskimoon hitaasti (noin 2 min) noin tuntia ennen anestesian aloitusta.

Synnytyspotilaille voidaan synnytyksen alussa antaa 150 mg:n annos ranitidiinia suun kautta ja sen jälkeen 150 mg kuuden tunnin välein. Synnytyksen aikana ovat mahan tyhjeneminen ja lääkeaineiden imeytyminen hidastuneet. Sen vuoksi potilaille, jotka tarvitsevat kiireellistä yleisanestesiaa, kun alle 2 tuntia on kulunut viimeksi annetusta Zantac annoksesta, on suositeltavaa lisäksi antaa ennen induktiota magnesium-aluminiumantasidia tai jotakin kirkasta (hiukkasia sisältämätöntä/non-particulate) antasidia (esim. natriumsitraattia). Tavanomaisista varotoimista happoaspiraation välttämiseksi on myös huolehdittava.

3-11-vuotiaat ja yli 30 kg painavat lapset

Ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka- Erityispotilasryhmät

Akuutin mahahaavan hoito

Mahahaavan hoitoon suositeltu oraalinen annos lapsille on 4-8 mg/kg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen. Suurin sallittu vuorokausiannos on 300 mg neljän viikon ajan.

Potilaille, joilla ulkus ei ole parantunut täydellisesti neljän viikon aikana, hoitoa voidaan jatkaa vielä toiset neljä viikkoa. Paraneminen tapahtuu tavallisesti kahdeksassa hoitoviikossa.

Gastroesofageaalinen refluksi

Gastroesofageaalisen refluksen hoitoon suositeltu oraalinen annos lapsille on 5-10 mg/kg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen. Suurin sallittu vuorokausiannos on 600 mg (suurin sallittu vuorokausiannos on tarkoitettu painavimmille lapsille tai nuorille, joilla on vaikeammat oireet).

Turvallisuutta ja tehoa vastasyntyneiden hoidossa ei ole osoitettu .

Annostus potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Ranitidiinin puoliintumisaika plasmassa on tavanomaista pitempi , jos potilaan munuaistoiminta on

heikentynyt. Siksi huomattavassa munuaisten vajaatoiminnassa annosta tulee pienentää puoleen alla olevan taulukon mukaisesti. Suun kautta sopiva annos on silloin 150 mg yöksi.

Kreatiniini puhdistuma ml/min	Seerumin kreatiniini $\mu\text{mol/l}$	Zantacin vuorokausiannos
> 50	< 200	150 mg x 2
5 - 50	200 - 900	150 mg x 1

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen hoidon aloittamista on poissuljettava ventrikkelimaligniteetin mahdollisuus, koska ranitidiinihoito saattaa peittää mahasyövän oireet.

Ranitidiini erittyy munuaisten kautta ja tällöin lääkkeen pitoisuudet plasmassa suurenevat, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Annostus kuten edellä kohdassa "Annostus potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt" on esitetty, ks. kohta 4.2.

On suositeltavaa tarkkailla säännöllisesti potilaita, jotka käyttävät tulehduskipulääkkeitä samanaikaisesti ranitidiinin kanssa, erityisesti kun on kyse vanhemmista potilaista tai potilaista, joilla on aiemmin ollut peptinen ulkustauti.

Muutamien kliinisten raporttien perusteella on epäiltävissä, että ranitidiini jouduttaa akuutteja porfyriakohtauksia. Siksi ranitidiinia ei tule määrätä potilaille, joilla aikaisemmin on todettu akuuttia porfyriaa.

Iäkkäillä potilailla, henkilöillä, jotka sairastavat kroonista keuhkosairautta, diabetespotilailla ja potilailla, joiden vastustuskyky on heikentynyt, saattaa olla lisääntynyt riski saada avohoitopneumonia. Suuri epidemiologinen tutkimus osoitti ranitidiinin käyttäjillä olevan lisääntynyt riski saada avohoitopneumonia verrattuna niihin, jotka olivat lopettaneet hoidon. Mukautettu suhteellinen riskikasvu oli 182 % (95 % luottamusväli, 1,26 – 2,64).

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ranitidiini vaikuttaa mahdollisesti muiden lääkeaineiden imeytymiseen, metaboliaan tai munuaispuhdistumaan. Muuttunut farmakokinetiikka saattaa edellyttää muiden lääkkeiden annosten muuttamista tai hoidon keskeyttämistä.

Yhteisvaikutukset tapahtuvat usealla eri tavalla:

- 1) erilaisten sytokromi-P450-entsyymeihin liittyvien oksygenaasijärjestelmien esto: terapeuttisina annoksina ranitidiini ei voimista sellaisten lääkeaineiden (kuten diatsepaami, lidokaiini, fenyntoiini, propranololi ja teofylliini) vaikutusta, jotka inaktivoituvat tämän entsyymijärjestelmän kautta. Kumariiniantikoagulanttien (esim. varfariini) muuttuneesta protrombiiniajasta on raportoitu. Terapeuttisen indeksin kapeudesta johtuen yhdistelmähoidossa suositellaan protrombiiniajan pitenemisen tai lyhenemisen tarkempaa seurantaa.

- 2) kilpailu munuaiserytyksestä: koska ranitidiini erittyy osittain kationisen järjestelmän kautta, se saattaa vaikuttaa muiden tämän järjestelmän kautta eliminoituvien lääkkeiden puhdistumiin. Suuret annokset ranitidiinia (kuten Zoillinger-Ellison-syndrooman hoitoon käytetyt annokset) saattavat vähentää prokaiiniamidin ja N-asetyyliprokaiiniamidin eritystä ja johtaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksien nousuun plasmassa.
- 3) mahan pH-arvon muutos: tiettyjen lääkeaineiden biologinen hyväksikäytettävyys saattaa muuttua. Tämä voi johtaa joko suurempaan (esim. triatsolaami, midatsolaami, glipitsidi) tai pienempään imeytymiseen (esim. ketokonatsoli, atatsanaviiri, delaviridiini, gefitinibi).

Jos sukralfaattia annostellaan suuria annoksia (2 g) ranitidiinin kanssa, viimeksimainitun imeytyminen voi huonontua. Tätä vaikutusta ei voida todeta, jos sukralfaatti otetaan noin kahden tunnin kuluttua ranitidiinin antamisesta.

4.6. Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Kuten muitakin lääkkeitä, ranitidiinia tulisi raskauden ja imettämisen aikana antaa vain niissä tapauksissa, joissa sen käyttö katsotaan ehdottomasti välttämättömäksi.

Ranitidiini kulkeutuu istukan läpi, mutta obstetrisille potilaille synnytyksen tai keisarileikkauksen yhteydessä käytetyt terapeuttiset annokset eivät ole vaikuttaneet haitallisesti synnytyksen kulkuun tai vastasyntyneen kehitykseen.

Ranitidiinia erittyy rintamaitoon sellaisia määriä, että sillä saattaa olla vaikutusta lapsen myös terapeuttisia annoksia käytettäessä.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei raportoitu

4.8. Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymisfrekvenssin mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Haittavaikutusten yleisyys on arvioitu Zantac-valmisteiden markkinoilletulon jälkeen ilmoitetuista raporteista.

Ranitidiinin turvallisuutta 0-16-vuotiaille lapsille on arvioitu liikahappoisuuteen liittyvissä sairauksissa. Aine oli yleensä hyvin siedetty ja haittavaikutukset olivat samoja, mitä esiintyi aikuisilla. Käytettävissä oleva tieto pitkäaikaisesta turvallisuudesta erityisesti kasvun ja kehityksen suhteen on niukkaa.

Veri ja imukudos

Hyvin harvinainen: veren kuvan muutokset (leukopenia, trombositopenia). Nämä ovat yleensä korjaantuvia. Agranulosytoosi tai pansytopenia, joskus liittyneenä luuytimen hypoplasiaan tai aplasiaan.

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: yliherkkyysoireet (urtikaria, angioneuroottinen ödeema), kuume, bronkospasmi, hypotensio ja rintakipu)

Hyvin harvinainen: anafylaktinen sokki

Nämä reaktiot ovat ilmenneet jo yhden kerta-annoksen jälkeen.

Psyykkiset haitat

Hyvin harvinainen: korjaantuva sekavuustila, depressio ja hallusinaatiot
Näitä on ilmoitettu esiintyneen pääasiallisesti vaikeasti sairailta ja iäkkäillä potilailla.

Hermosto

Hyvin harvinainen: päänsärky (joskus vaikea), huimaus, ohimenevät tahattomat liikkeet

Silmät

Hyvin harvinainen: korjaantuva näön hämärtyminen, joka viittaa akkommodaatiomuutokseen

Sydän

Hyvin harvinainen: kuten muillakin H₂-reseptoriantagonisteilla bradykardia ja eteiskammiokatkos

Verisuonisto

Hyvin harvinainen: verisuonitulehdus

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: mahakipu, ummetus, pahoinvointi (yleensä nämä oireet menivät ohi, kun hoitoa jatkettiin).

Hyvin harvinainen: akuutti pankreatiitti, ripuli

Maksa ja sappi

Harvinainen: ohimeneviä ja korjaantuvia muutoksia maksan toimintakokeissa

Hyvin harvinainen: hepatiitti (hepatosellulaarinen, kolestaattinen tai näiden sekamuoto) ikterukseen liittyneenä tai ilman; nämä ovat yleensä olleet korjaantuvia

Iho ja ihonalainen kudus

Harvinainen: ihottuma

Hyvin harvinainen: erythema multiforme, alopesia

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin harvinainen: lihas- ja nivelkivut

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinainen: plasman kreatiniiniarvon nousu (yleensä vähäistä; palasi normaaliksi, kun hoitoa jatkettiin).

Hyvin harvinainen: akuutti interstitiaalinfriitti

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinainen: korjaantuva impotenssi, rintarauhasoireita ja rintarauhasen sairaus (kuten gynekomastia ja galaktorrea).

Huom! Profylaktisen hoidon ei ole osoitettu alentavan residivirekvenssiä hoidon lopettamisen jälkeen.

4.9. Yliannostus

Ranitidiinin vaikutus on hyvin spesifinen eikä Zantacin yliannostuksen seurauksena ole odotettavissa mitään erityisongelmia.

Potilaalle annetaan oireenmukaista tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: maha- ja pohjukaissuolihaavan sekä gastroesofageaalisen refluksitaudin hoitoon tarkoitetut valmisteet, H₂-reseptorisalpaajat, ATC-koodi A02BA02

Ranitidiini on spesifinen, nopeasti vaikuttava H₂-reseptoriantagonisti. Se estää sekä basaalista että stimuloitua mahanesteen eritystä vähentäen sen volyymia sekä suolahappo- ja pepsiinipitoisuutta. Ranitidiinilla on suhteellisen pitkä vaikutusaika ja 150 mg:n kerta-annos ehkäisee tehokkaasti hapon eritystä 12 tunnin ajan.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Huippupitoisuus plasmassa (300-550 ng/ml) saavutettiin 1-3 tunnin kuluttua, kun ranitidiinia annettiin suun kautta 150 mg:aa. Kaksi selvästi erotettavaa huippua tai tasaista kohtaa imeytymisvaiheessa johtuvat ohutsuoleen erittyneen lääkeaineen takaisinimeytymisestä. Ranitidiinin absoluuttinen hyötyosuus on 50-60 % ja pitoisuus plasmassa kasvaa 300 mg:aan saakka samassa suhteessa annokseen.

Jakautuminen

Ranitidiini ei sitoudu laajasti plasman proteiineihin (15 %), mutta sillä on suuri jakautumistilavuus 96-142 l.

Metabolia

Ranitidiini ei metaboloidu laajamittaisesti. Sekä suun kautta että laskimoon annetusta annoksesta erittyy suhteellisesti sama osuus metaboliitteina. Annoksesta 6 % on virtsassa N-oksidina, 2 % S-oksidina, 2 % desmetyyliranitidiinina ja 1-2 % furaanihapponalogina.

Eliminaatio

Pitoisuus plasmassa laskee bi-eksponentaalisti, ja terminaalinen puoliintumisaika on 2-3 tuntia. Eliminoituminen tapahtuu pääasiallisesti munuaisten kautta. Laskimoon annetusta 150 mg annoksesta ³H-ranitidiinia erittyi 98 %, josta ulosteisiin 5 % ja virtsaan 93 %, josta 70 % muuttumattomana kanta-aineena. Suun kautta annetusta 150 mg:n ³H-ranitidiiniannoksesta erittyi 96 %, josta ulosteisiin 26 % ja virtsaan 70 %, josta 35 % erittyi muuttumattomana kanta-aineena. Alle 3 % annoksesta erittyi sappeen. Munuaispuhdistuma on noin 500 ml/min, joka ylittää glomerulusfiltraation ja osoittaa lopullista tubulussekreetiota.

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.

Yli 50-vuotiaat potilaat

Yli 50-vuotiaiden elimistössä ranitidiinin puoliintumisaika on pitempi (3-4 tuntia) ja puhdistuma hitaampi kuin nuorten elimistössä, mikä johtuu iän tuomasta munuaisten toiminnan heikkenemisestä. Systeeminen altistus ja kumuloituminen ovat 50 % suurempia. Tämä ero ylittää heikentyneen munuaistoiminnan vaikutuksen ja osoittaa biologisen hyväksikäytettävyyden lisääntyneen iäkkäiden potilaiden elimistössä.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei merkittäviä lisätietoja

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin	mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti, kroskarmelloosinatrium (vain 300 mg:n tabletti)
Tabletin kuori	hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), triasetiini

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3. Kesto aika

150 mg: 5 vuotta

300 mg: 3 vuotta

6.4. Säilytys

Säilytetään huoneenlämmössä (15 - 25 °C)

6.5. Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Kaksoisfolioliäpipainopakkaus, 150 mg: 20 ja 60 tabl., 300 mg: 10 ja 30 tabl
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glaxo Operations UK Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Englanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

150 mg: 8708

300 mg: 9141

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

150 mg: 18.4.1984/29.10.1997/

300 mg: 30.10.1985/29.10.1997/

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.8.2010