

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Regulin 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää ranitidiinihydrokloridia vastaten 150 mg ranitidiinia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.
Pyöreät, kaksoiskuperat, kalvopäällysteiset, valkoiset tai kellertävät tabletit, joissa merkintä R 150. Halkaisija: 10 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Regulin -tabletit on tarkoitettu hyvänlaatuisen mahahaavan tai pohjukaissuolihaavan hoitoon.

Regulin on indikoitu myös Zollinger-Ellisonin oireyhtymän ja refluksiesofagiitin hoitoon.

Regulin -tabletit on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön pohjukaissuolihaavan tai hyvänlaatuisen mahahaavan uusiutumisen estoon. Pitkäaikainen hoito on aiheellinen potilailla, joilla on ollut residiiviulkus.

Lapset (3-18-vuotiaat)

- Lyhytaikainen ulkustaudin hoito
- Refluksitaudin hoito mukaan lukien refluksiesofagiitti ja refluksiesofagiitin oireiden hoito

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

Normaaliannostus on 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, aamulla ja illalla. Pohjukaissuoli- tai mahahaavapotilaille annostus voi myös olla yksi 300 mg:n annos iltaisin ennen nukkumaanmenoa. Hoitoa voidaan jatkaa 4-8 viikon ajan. Ylläpito-hoidossa annostus on yleensä 150 mg iltaisin ennen nukkumaanmenoa.

Refluksiesofagiitin hoidossa suositeltu annostus on 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 300 mg ennen nukkumaanmenoa, ja hoitoa jatketaan yleensä 8 viikon ajan. Hoitoaikaa voi tarvittaessa pidentää 12 viikon maksimihoitoaikaan asti.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymä

Aloituserannostusta, 150 mg kolme kertaa vuorokaudessa, voidaan tarvittaessa nostaa annostukseen 300 mg kolme kertaa vuorokaudessa. Osa-annoksiin jaettuja, jopa 6 g:n vuorokausiannoksia on käytetty, ja nämä ovat olleet hyvin siedettyjä.

lääkkäät potilaat

Jos munuaisten toiminta on normaali, ovat annostukset samat kuin nuoremmillakin aikuispotilailla.

3-11-vuotiaat lapset, joiden paino on yli 30 kg:

Ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka - Erityiset potilasryhmät.

Ulkustaudin hoito

Ulkustautiin lapsille suositeltu annos on 4-8 mg ranitidiinia painokiloa kohden jaettuna kahteen annokseen, kuitenkin enintään 300 mg ranitidiinia päivässä enintään 4 viikon ajan. Potilaille, joilla ulkus ei ole parantunut täydellisesti neljän viikon aikana, hoitoa voidaan jatkaa vielä toiset neljä viikkoa. Paraneminen tapahtuu tavallisesti kahdeksassa hoitoviikossa.

Refluksiesofagiitti

Refluksiesofagiittiin lapsille suositeltu annos on 5-10 mg ranitidiinia painokiloa kohden jaettuna kahteen annokseen, kuitenkin enintään 600 mg ranitidiinia päivässä enintään (enimmäisannos on yleensä suositeltu painaville lapsille ja nuorille joiden oireet ovat vakavat).

Ranitidiinin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu vastasyntyneillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Tämän lääkeaineen pitoisuudet plasmassa nousevat munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (kreatiniinipuhdistuma 5-50 ml/min). Näiden potilaiden osalta annostus on siksi 150 mg iltaisin 4-8 viikon ajan. Ylläpito-hoidossa noudatetaan samaa annostusta. Mikäli paranemista ei näin saada aikaiseksi, olisi hoitoannosta nostettava 150 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa, jonka jälkeen jatketaan ylläpitohoitoannoksella 150 mg iltaisin.

Ranitidiini on poistettavissa hemodialyysillä, joten dialyysipotilaiden olisi otettava ranitidiinitablettinsa aina dialyysin jälkeen.

Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina riittävän nestemäärän kera. Lapsipotilaille tabletit voidaan myös tarvittaessa liuottaa veteen tai murskata. Näissä tapauksissa tabletteja sopivamman lääkemuodon käyttöä olisi harkittava.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska ranitidiinihoito saattaa peittää mahasyövän oireet, maligniteetin mahdollisuus on poissuljettava ennen hoidon aloittamista mahahaavaa sairastavilla potilailla [ja jos käyttöaiheena on dyspepsia keski-ikäisillä ja sitä vanhemmilla potilailla, joilla on uusia tai hiljattain muuttuneita dyspepsiaoireita].

Potilaat, joilla on peptinen haava, tulee testata *Helicobacter pylori* varalta. Jos heidät todetaan positiivisiksi, tulee ryhtyä sopivaan eradikaatiohoitoon

Varovaisuutta on noudatettava vaikeaa maksan toimintahäiriötä sairastavilla potilailla, koska ranitidiini metaboloituu maksan kautta.

Ranitidiini erittyy munuaisten kautta, joten valmisteen pitoisuus plasmassa on lisääntynyt potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Annostuksen pienentäminen on tarpeen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).

Yksittäiset kliiniset raportit viittaavat siihen, että ranitidiini voi laukaista akuutteja porfyriakohtauksia. Tästä syystä ranitidiinin käyttöä pitää välttää, jos potilaalla on ollut akuutti, intermittoiva porfyria.

lääkällä potilailla, kroonista keuhkosairautta tai diabetesta sairastavilla sekä immuunipuutteisilla henkilöillä voi olla suurempi riski saada avohoitokeuhkokuume.

Laaja epidemiologinen tutkimus osoitti avohoitokeuhkokuumeriskin suurenemisen pelkästään ranitidiinia (H₂-reseptoriantagonisteja) käytävillä verrattuna hoidon jo lopettaneisiin. Tutkimuksessa havaittu korjattu suhteellisen riskin kasvu oli 1,82 (95 % CI 1,26–2,64).

Tulehduskivulääkkeitä samanaikaisesti ranitidiinin kanssa käyttävien potilaiden, erityisesti iäkkäiden potilaiden ja potilaiden, joilla on aiemmin ollut maha- ja pohjukaissuolihaavauma, säännöllinen seuranta on suositeltavaa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ranitidiini voi vaikuttaa muiden lääkkeiden imeytymiseen, metaboliaan tai munuaisten kautta tapahtuvaan eritykseen. Muuttunut farmakokinetiikka voi vaatia kyseisen lääkkeen annoksen muuttamista tai hoidon lopettamista. Yhteisvaikutuksia tapahtuu eri mekanismien kautta:

1) Sytokromi P450:een liittyvän sekatoimisen oksigenaasijärjestelmän esto:

Tavallisilla terapeuttisilla annoksilla käytetty ranitidiini ei voimista sellaisten lääkkeiden 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 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:

Valmiste voi vaikuttaa joidenkin lääkkeiden hyötyosuuteen. Imeytyminen voi joko tehostua (esim. triatsolaami, midatsolaami, gliptisidi) tai heikentyä (esim. ketokonatsoli, atatsanaviiri, delaviridiini, gefitnibi).

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.

Ranitidiinin biologinen hyväksikäytettävyys huononee, jos samanaikaisesti käytetään vahvoja antasideja.

Ranitidiini voi voimistaa alkoholin vaikutuksia.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliinistä kokemusta raskaana olevilla naisilla on vain vähän. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia tiineyteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä lääkettä raskaana oleville naisille. Ranitidiini läpäisee istukan. Kuten muitakin lääkkeitä, myös ranitidiinia saa käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos se on ehdottoman välttämätöntä.

Imetys

Ranitidiini erittyy rintamaitoon. Koska ranitidiinin vaikutuksia imetettävään vastasyntyneeseen ei tunneta ja koska vaikutuksia mahahapon eritykseen ei voida sulkea pois, ranitidiinia tulee käyttää imetyksen aikana ainoastaan, jos se on ehdottoman välttämätöntä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutuksia ei ole raportoitu. Ranitidiini saattaa lisätä alkoholin vaikutusta.

Käyttö voi myös mahdollisesti aiheuttaa häirtäviä vaikutuksia kuten esim. päänsärky, huimaus, uupumus, sekavuus, agitaatio ja hallusinaatiot. Tällaisissa olosuhteissa potilaan reaktionopeus ja arviointikyky voivat olla tavallista heikkommat, ja ajokyky sekä koneiden käyttökyky on siis huonontunut.

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 ($\geq 1/10000$). Haittavaikutusten yleisyydet on arvioitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa saaduista oma-aloitteisista ilmoituksista.

Veri ja imukudos

Hyvin harvinainen: Veren kuvan muutokset (leukopenia, trombosytopenia). Nämä ovat yleensä palautuvia. Agranulosytoosi tai pansytopenia, joihin joskus liittyy luuydin hypoplasia tai aplasia.

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: Yliherkkyysoireet (eosinofilia, urtikaria, angioneuroottinen ödeema, kuume, bronkospasmi, hypotensio, laryngospasmi, akuutti haimatulehdus ja rintakipu).

Hyvin harvinainen: Anafylaktinen sokki

Näitä tapahtumia on raportoitu kerta-annoksen jälkeen.

Psyykkiset häiriöt

Hyvin harvinainen: Ohimenevä sekavuus, levottomuus, masennus ja hallusinaatiot. Näitä on raportoitu pääasiassa vakavasti sairailta ja iäkkäillä potilailla.

Hermosto

Hyvin harvinainen: Päänsärky (joskus voimakas), huimaus ja reversiibelit tahattomat liikkeet.

Silmät

Hyvin harvinainen: Palautuva näön hämärtyminen.

Joitakin raportteja on näön hämärtymisestä, mikä viittaa mahdolliseen mykiön akkommodaatiomuutokseen.

Sydän

Hyvin harvinainen: Kuten muiden H₂-reseptoriantagonistien yhteydessä bradykardia ja AV-katkos.

Verisuonisto

Hyvin harvinainen: Vaskuliitti

Ruuansulatuselimistö

Melko harvinainen: Vatsakipu, ripuli, ummetus, pahoinvointi (nämä oireet paranevat yleensä hoidon jatkuessa).

Hyvin harvinainen: Akuutti pankreatiitti

Maksa ja sappi

Harvinainen: Ohimeneviä ja reversiibeilitä muutoksia maksan toimintakokeissa.

Hyvin harvinainen: Hepatiitti (hepatosellulaarinen, hepatokanalikulaarinen tai sekamuotoinen) joko keltaisuuden kanssa tai ilman, nämä ovat yleensä palautuvia.

Iho ja ihonalainen kudος

Harvinainen: Ihottuma, kutina.

Hyvin harvinaiset: Erythema multiforme, alopecia.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin harvinainen: Muskuloskeletaaliset oireet kuten artralgia ja myalgia.

Munuaiset ja virtsatie

Harvinainen: Plasman kreatiniinipitoisuuden kohoaminen (yleensä vain hieman, ja se palautuu ennalleen hoidon jatkuessa)

Hyvin harvinainen: Akuutti interstitiaalinen nefriitti.

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinaiset: Reversiibeli impotenssi, rintojen oireet ja sairaudet (kuten gynekomastia ja galaktorrea).

Pediatriiset potilaat

Ranitidiinin turvallisuutta on arvioitu 0–16-vuotiailla lapsilla, joilla oli happoperäinen sairaus, ja se oli yleensä hyvin siedetty. Haittavaikutusprofiili muistutti aikuisilla todettua profiilia. Pitkäaikaistietoja valmisteen turvallisuudesta, erityisesti lasten ja nuorten kasvuun, on vain rajoitetusti.

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

Oireenmukaista tukihoitoa annetaan tarpeen vaatiessa. Mahahuhtelu olisi tehtävä ja/tai potilasta oksetettava. Mahdollisia kouristuksia voidaan hallita diatsepaamilla, bradykardiaa atropiinilla ja ventrikulaarisia arytmioita lidokaiinilla. Ranitidiini voidaan poistaa plasmasta hemodialyysillä

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: H₂-reseptoriantagonisti

ATC-koodi: A02BA02

Ranitidiini on spesifinen, nopeasti vaikuttava histamiini-H₂-reseptoriantagonisti. Se estää sekä basaalista että stimuloitua mahahapon eritystä vähentämällä sekä happopitoisuutta että pienemmässä määrin pepsiniinipitoisuutta ja mahanesteen tilavuutta. Ranitidiinin vaikutusaika on melko pitkä ja 150 mg kerta-annoksella voidaan tehokkaasti hillitä mahahapon eritystä 12 tunnin ajan.

5.2 Farmakokinetiikka

Ranitidiinin biologinen hyväksikäytettävyys on noin 50%. Ranitidiinin alkureitin metabolia on tavallista vähäisempää potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Tämän seurauksena ranitidiinin biologinen hyväksikäytettävyys nousee hieman.

Ranitidiini metaboloituu maksassa ranitidiini-N-oksidiiksi, N-desmetyyliranitidiiniksi, ranitidiini-S-oksidiiksi sekä furaanihapponalogiksi. Oraalisen annon jälkeen ranitidiini erittyy 24 tunnin kuluessa munuaisten kautta; n. 30 % muuttumattomana ranitidiinina, enintään 6 % N-oksidina ja pienemmät määrät demetyloidussa muodossa tai S-oksidina, ja furaanihapponalogina. Normaalin munuaistoiminnan omaavilla potilailla erittyminen tapahtuu pääosin munuaistiehyiden kautta. Munuaispuhdistuma on tällöin noin 490-520 ml/min.

Ranitidiini erittyy lisäksi sappeen.

Oraalisen annoksen jälkeen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 2,3-3 tuntia potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali. Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla puoliintumisaika pitenee 2-3-kertaiseksi.

Erityiset potilasryhmät

Lapset (3-vuotiaat tai vanhemmat)

Prekliiniset tiedot ovat osoittaneet, että ranitidiinilla ei ole merkittäviä eroja puoliintumisajassa (arvot 3-vuotiailla tai vanhemmilla lapsilla: 1.7-2.2 h) ja plasman puhdistumassa (arvot 3-vuotiailla tai vanhemmilla lapsilla: 9-22 ml/min/kg) lasten ja terveiden aikuisten välillä kun korjaus tehdään painon mukaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaiset prekliiniset turvallisuus- pitkäaikaistoksisuus-, genotoksisuus-, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuustutkimukset eivät ole tuoneet esiin erityisiä vaaroja ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti (E 572)

Mikrokiteinen selluloosa (E 460).

Kalvopäällyste 1:

Polymetyylimetakryylihapokopolymeeri (Eudragit E).

Kalvopäällyste 2:

Hypromelloosi (E 464)

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

Makrogoli 6000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiini-läpipainoliuskassa, jossa 10 tablettia.
Kotelot, joissa 10, 20, 30, 50, 60, 100 tai 120 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Läpipainopakkaukset koostuvat:

20 mikronin paksuisesta alumiiniläpipainoliuskasta, jonka toinen puoli on kiiltävä, kova ja tasainen. Himmeä puoli on lakattu, kiiltävä puoli päällystetty lämpösaumaamista (PVC:tä vasten) varten sopivaksi.

Muotoiltavaksi soveltuva, 45 mikronin alumiinipohjaliuska, jonka toinen puoli kiiltävä, pehmeä ja tasainen. Himmeä puoli lakalla laminoitu 25 mikronin OPA-kalvoon. Kiiltävä puoli lakalla laminoitu kovaan, 60 mikronin PVC-kalvoon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13288

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.06.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.01.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.12.2011