

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inside 150 mg kalvopäällysteinen tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on n. 9,5 mm. Tabletissa on jakouurre. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Pohjukaissuolihaava, hyvänlaatuinen mahahaava, todettu esim. endoskopian ja histologisen tutkimuksen avulla, refluksiesofagiitti ja Zollinger-Ellison syndrooma. Närästyksen ja happamien röyhtäisyjen lyhytaikainen oireiden mukainen hoito gastroesofageaalisen refluksisairauden yhteydessä. Refluksiesofagiittipotilaiden ylläpitohoito.  
Kroonisen pohjukaissuolihaavan uusiutumista estävä ehkäisyhoito.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

##### *Aikuiset:*

Pohjukaissuoli- ja mahahaavassa normaali annos on 300 mg vuorokaudessa, joko 300 mg yöksi tai 150 mg aamulla ja illalla. Tarvittaessa annos voidaan nostaa 300 mg:aan aamulla ja illalla. Hoitoaika on tavallisesti neljä viikkoa, yksittäisillä potilailla esim. samanaikaisen ei-steroidisen tulehduskipulääkehoidon aikana 8 viikon hoitoaika saa aikaan paremman haavan paranemisen.

Ehkäisyhoidossa normaali annos on 150 mg illalla.

Refluksiesofagiitin hoidossa normaali annos on 150 mg aamulla ja illalla, vaihtoehtoisesti 300 mg yöksi, 4–8 viikon ajan. Annostus ja hoitoaika tulee kuitenkin arvioida yksilöllisesti sairauden vaikeusasteen perusteella. Vaikeissa tapauksissa voidaan vuorokausiannos nostaa 600 mg:aan, joka jaetaan useampaan annokseen.

Ylläpitohoidoksi suositellaan 150 mg aamulla ja illalla. Ennen refluksiesofagiitin pitkäaikaishoitoa, diagnoosi on varmistettava endoskopialla.

Gastroesofageaalisen refluksisairauden aiheuttamien oireiden hoitoon normaaliannos on 150 mg aamulla ja illalla, vaihtoehtoisesti 1 tabletti tarvittaessa, kuitenkin korkeintaan 2 tablettia vuorokaudessa. Lisätutkimukset ovat tarpeen, jos oireet eivät helpotu 2-4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

Zollinger-Ellison syndrooman hoitoon tulee käyttää 150 mg aloitusannosta, joka annetaan kolme kertaa päivässä. Annosta voidaan lisätä tarvittaessa.

#### *Pediatriset potilaat:*

Kokemuksia ranitidiinin käytöstä lapsilla on rajoitetusti. Jos mahanesteen erityksen estäminen on toivottavaa, annetaan 5 mg/painokg/vrk.

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Puoliintumisaika plasmassa pitenee heikentyneen munuaistoiminnan vaikutuksesta ja merkittävän munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä annos tulee puolittaa (kreatiniinipuhdistuma 5–50 ml/min). Suun kautta tapahtuvassa hoidossa on suositeltavinta antaa 150 mg yöksi.

Ranitidiini poistuu elimistöstä hemodialyysissa. Dialyysihoidossa olevien potilaiden tulee tämän takia ottaa ranitidiiniä vasta dialyysin jälkeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Munuaisten vajaatoimintaa, vaikeaa maksasairautta tai akuuttia porfyriaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Yksittäiset kliiniset raportit viittaavat siihen, että ranitidiini saattaa aiheuttaa akuutteja porfyriakohtauksia. Tämän vuoksi ranitidiinin käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on aiemmin ollut akuutteja porfyriakohtauksia.

Epäilty ulkussairaus tulee varmistaa varhaisessa vaiheessa röntgen- tai endoskopia tutkimuksella.

Maligniteetti on suljettava pois mahahaavan ja dyspepsian hoidossa (vähintään keski-ikäisillä potilailla, joiden dyspepsiaoireet ovat uusia tai muuttuneet äskettäin), sillä ranitidiinihoito saattaa peittää mahasyövän oireet.

Ranitidiini eliminoituu munuaisten kautta, joten sen pitoisuudet plasmassa ovat suurentuneet potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Annostusta on muutettava kohdassa 4.2 (Munuaisten vajaatoiminta) kuvatulla tavalla.

Jos potilas on iäkäs tai hänelle on krooninen keuhkosairaus, diabetes tai heikentynyt immuunivaste, avohoitokeuhkokuumeen riski saattaa suurentua.

Suuri epidemiologinen tutkimus osoitti, että ranitidiinia käyttävillä on lisääntynyt riski saada avohoitopneumonia verrattuna niihin, jotka olivat lopettaneet lääkityksen. Mukautettu suhteellinen riskinkasvu oli 1,82 (95 % luottamusväli, 1,26–2,64). Lisääntynyt riski on pääasiassa potilailla, joilla on krooninen keuhkosairaus, diabetes, sydämen vajaatoimintaa ja vastustuskyky on alentunut.

Säännöllinen seuranta on suositeltavaa potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä ja ranitidiiniä. Tämä koskee etenkin iäkkäitä potilaita ja potilaita, joilla on ollut peptinen haavauma.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ranitidiini saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden imeytymiseen, metaboliaan tai munuaisteitse tapahtuvaan eliminaatioon. Farmakokinetiikan muutokset saattavat edellyttää ko. lääkkeen annostuksen muuttamista tai hoidon keskeyttämistä.

Mahdollisia yhteisvaikutusmekanismeja on useita, mm. seuraavat:

1. Mahan pH-arvon muutokset

Tiettyjen lääkkeiden biologinen hyötyosuus saattaa muuttua. Imeytyminen voi joko tehostua (esim. triatsolaami [30 % tehostuminen, mikä saattaa korostaa vaikutuksia], midatsolaami, glipitsidi) tai heikentyä (esim. ketokonatsoli, atatsanaviiri, delavirdiini, gefitinibi).

## 2. CYP450-välitteisen järjestelmän esto

Tavanomaisina hoitoannoksina ranitidiini ei voimista tämän entsyymijärjestelmän inaktivoimien lääkkeiden vaikutusta (esim. diatsepaami, lidokaiini ja propranololi).

Kumariiniantikoagulanttien (esim. varfariinin) käytön yhteydessä on ilmoitettu protrombiiniajan muutoksia. Näiden lääkkeiden pienen terapeuttisen leveyden vuoksi protrombiiniajan pidentymisen tai lyhentymisen tarkka seuranta on suositeltavaa, jos potilas käyttää samanaikaisesti ranitidiinihoitoa.

Useissa tapausselostuksissa on kuvattu plasman teofylliinipitoisuuksien suurenemista. Tätä yhteisvaikutusta ei havaittu lukuisissa kliinisissä tutkimuksissa. Sen mahdollista esiintymistä joissakin tapauksissa ei silti voida sulkea pois saatavilla olevien tietojen perusteella.

Myös plasman fenytoiinipitoisuuksien suurenemista on ilmoitettu.

## 3. Kilpailu munuaistubuluserityksestä

Ranitidiini eliminoituu osittain kationijärjestelmän kautta, joten se saattaa vaikuttaa muiden samaa reittiä eliminoituvien lääkkeiden puhdistumaan. Suuret ranitidiiniannokset (esim. Zollinger–Ellisonin oireyhtymän hoidossa käytettävät) saattavat vähentää prokaiiniamidin ja N-asetyyliprokaiiniamidin erittymistä, mikä suurentaa kyseisten lääkkeiden pitoisuutta plasmassa.

*Seuraavien yhteisvaikutuksien kliinistä merkitystä ei ole varmistettu:*

### *Alkoholi*

Alkoholin vaikutus ja pitoisuus plasmassa voivat nousta ranitidiinin ja kohtalaisen alkoholin yhteiskäytön seurauksena.

### *Sukralfaatti*

Ranitidiinin imeytymisen väheneminen on yhdistetty korkeiden sukralfaattiannosten (2 g) käyttöön. Tätä ei tapahdu, jos sukralfaatti otetaan kaksi tuntia ranitidiiniannostuksen jälkeen.

### *Antasidit*

Ranitidiinin biologinen hyväksikäytettävyys heikkenee samanaikaisen antasidien käytön yhteydessä.

### *Amprenaviiri*

Amprenaviiripitoisuudet seerumissa voivat alentua, kun ranitidiinia annetaan samanaikaisesti. Fosamprenaviirin (1 400 mg kerta-annos) kanssa samanaikaisesti otettu ranitidiini (300 mg kerta-annos) alensi amprenaviirin pitoisuutta (AUC) plasmassa 30 % ja pienensi  $C_{max}$ -arvoa 51 %. Amprenaviirin  $C_{min}$  ( $C_{12h}$ )-arvossa ei kuitenkaan havaittu muutosta.  $H_2$ -reseptoriantagonistin ja fosamprenaviirin yhteiskäytössä ei kummankaan lääkkeen annoksen säätäminen ole tarpeen.

### *Sakinaviiri*

Kliinisessä kahdentoista vapaaehtoisen miehen tutkimuksessa sakinaviirin antaminen samanaikaisesti ranitidiinin ja ruoan kanssa johti suurempaan sakinaviiri-altistukseen kun anto pelkästään ruoan kanssa. Sakinaviirin AUC-arvo oli 67 % suurempi. Nousua ei pidetä kliinisesti merkittävänä eikä sakinaviiriannoksen säätäminen ole tarpeen.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Hedelmällisyys

Ranitidiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläinkokeissa ei ollut vaikutusta urosten tai naaraitten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### Raskaus

Ranitidiini läpäisee istukan. Kuten muitakin lääkkeitä, ranitidiinia saa käyttää raskauden aikana vain, jos se katsotaan välttämättömäksi.

## Imetys

Ranitidiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Kuten muitakin lääkkeitä, ranitidiiniä saa käyttää imetyksen aikana vain, jos se katsotaan välttämättömäksi.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Haittavaikutuksia, kuten huimausta ja väsymystä voi esiintyä, mikä tulee ottaa huomioon ajettaessa autoa tai suoritettaessa muita tarkkuutta vaativia tehtäviä.

## 4.8 Haittavaikutukset

Esiintymistiheyttä on kuvattu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittatapahtumien esiintymistiheydet on arvioitu markkinoille tulon jälkeisten spontaanien raporttien perusteella.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin harvinainen	Verenkuvan muutokset (leukopenia, trombosytopenia). Muutokset ovat yleensä korjautuvia.
	Harvinainen	Agranulosytoosi tai pansytopenia, johon voi liittyä luuytimen hypoplasiaa tai aplasiaa.
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Harvinainen	Yliherkkyysoireet (nokkosihottuma, angioedeema, kuume, bronkospasmi, hypotensio ja rintakipu).
	Hyvin harvinainen	Anafylaktinen sokki.
	Tuntematon	Hengenahdistus. Näitä tapahtumia on ilmoitettu kerta-annoksen jälkeen.
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Hyvin harvinainen	Ohimenevä sekavuus, masentuneisuus ja aistiharhat. Näitä haittavaikutuksia on raportoitu pääasiassa vakavasti sairailta potilailta, iäkkäillä ja munuaissairauksista kärsivillä potilailta.
<i>Hermosto</i>	Hyvin harvinainen	Päänsärky (joka voi olla vaikeaa), huimaus ja ohimenevät tahdosta riippumattomat liikehäiriöt. Vapina ja myoklonia.
<i>Silmät</i>	Hyvin harvinainen	Ohimenevä näön hämärtyminen. Näön hämärtymistä on ilmoitettu, mikä viittaa akkommodaatiomuutoksiin.
<i>Sydän</i>	Hyvin harvinainen	Bradykardia, AV-katkos, takykardia.
<i>Verisuonisto</i>	Hyvin harvinainen	Vaskuliitti.
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Hyvin harvinainen	Akuutti pankreatiitti.
	Melko harvinainen	Vatsakipu, ripuli, ummetus, pahoinvointi (oireet lievittyvät yleensä hoidon jatkuessa).
<i>Maksa ja sappi</i>	Harvinainen	Maksan toimintakoetulosten tilapäiset muutokset.
	Hyvin harvinainen	Hepatiitti (hepatosellulaarinen, hepatokanalikulaarinen tai sekamuotoinen), johon voi liittyä ikterusta. Ilmiö oli yleensä korjautuva. Maksan vajaatoiminta (fataaleja tapauksia on raportoitu).
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Harvinainen	Ihottuma.
	Hyvin harvinainen	Erythema multiforme, alopesia.
	Tuntematon	Kosketusihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Hyvin harvinainen	Artralgia, myalgia.
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Hyvin harvinainen	Akuutti interstiaalinefriitti.

	Harvinainen	Kohonnut plasman kreatiniini (yleensä lievä; normalisoituu hoidon jatkuessa).
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Hyvin harvinainen	Ohimenevä impotenssi, rintaoireet ja rintojen reaktiot (kuten gynekomastia ja galaktorrea).
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Yleinen	Väsytys

#### *Pediatriset potilaat*

Ranitidiinin turvallisuutta on arvioitu 0–16-vuotiailla lapsilla, joilla on liikahappoisuuteen liittyvä sairaus. Ranitidiini oli yleensä hyvin siedetty ja haittatapahtumaprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla. Pitkäaikaisturvallisuudesta (etenkin kasvun ja kehityksen suhteen) on rajallisesti tietoa.

#### 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](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### **Oireet**

Ranitidiinin vaikutus on hyvin spesifinen, eikä ranitidiiniyliannostus todennäköisesti aiheuta erityisiä haittoja.

Aikuiselle 7,5 g ei aiheuttanut lainkaan tai aiheutti lievän myrkytyksen. 2,5 mg 4 kertaa vuorokaudessa aiheutti 3-kuukautiselle lapselle opistotonuksen. 150 mg 3-vuotiaalle lapselle ei aiheuttanut oireita. Bradykardiaa ja dyspneaa on kuvattu. Koordinoimaton lihasaktiiviteetti, krampit.

### **Hoito**

Oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva hoito tarpeen mukaan. Aluksi voidaan antaa lääkehiiltä. Atropiinilla voidaan yrittää hoitaa bradykardiaa. Tarvittaessa ranitidiini voidaan poistaa plasmasta hemodialyysin avulla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: H<sub>2</sub>-reseptorisalpaajat, ATC-koodi: A02BA02

#### Vaikutusmekanismi

Ranitidiini, kemiallisesti substituoitu aminoalkyyli-furaani, on H<sub>2</sub>-reseptoriantagonisti, joka kompetitiivisesti estää histamiinin vaikutusta H<sub>2</sub>-reseptoreissa. Ranitidiini estää sekä basaalista että stimuloitua mahanesteen eritystä vähentäen sen volyymia ja suolahappopitoisuutta. Mahanesteen volyymin vähentyminen pienentää myös pepsinogeenin kokonaiseritystä.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Ruoka ei vaikuta imeytymiseen. Suun kautta otetun 150 mg annoksen jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 tunnin kuluttua. Suurista yksilöllisistä vaihteluista huolimatta seerumin ranitidiinipitoisuuden ja suolahapon erityksen estymisen välillä on

yhteys. Noin 100 mikrog/1 seerumipitoisuus estää 50 % stimuloitua suolahapon eritystä 8 tunnin ajan. Suun kautta otetun 150 mg kerta-annoksen jälkeen on suolahapon erityksen estymisen todettu kestäväksi 12 tuntia. Potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, ranitidiinin puoliintumisaika pitenee.

#### Biotransformaatio ja eliminaatio

Jos maksan toiminta on heikentynyt voimakkaasti, vähenee ranitidiinin ensikierron metabolia, jolloin seerumipitoisuus ja biologinen hyötyosuus lisääntyvät. Ranitidiini erittyy osittain virtsaan, suun kautta otetusta ranitidiiniannoksesta noin 40 %. Annoksesta noin 10 % erittyy biologisesti inaktiivisina metaboliitteina, loput ovat muuttumattomana ranitidiininä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, yleistä toksisuutta, reproduktiotoksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mikrokiteinen selluloosa  
Maissitärkkelys  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Kopovidoni  
Esigelatinoitu tärkkelys  
Magnesiumstearaatti  
Hypromelloosi  
Glyseroltriasetaatti  
Talkki  
Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Läpipainopakkaus (alumiini/alumiini): 10, 20, 30, 40, 60 ja 90.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Meda OTC AB  
Box 906  
170 09 Solna  
Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

20813

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.3.2006  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.7.2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.2.2019