

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ranitidin Mylan 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 168 mg ranitidiinihydrokloridia, mikä vastaa 150 mg ranitidiinia.

Apuaineet, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

*Valmisteen kuvaus.* Valkoinen tai lievästi kellanruskea, kaksoiskupera ja kalvopäällysteinen pyöreä tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "G" ja toisella puolella "00 30". Halkaisija 9,5 mm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Pohjukaissuoli- ja mahahaava, joka on objektiivisella tutkimuksella varmistettu, tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvät haavaumat, refluksiesofagiitti, residiviulkus tapauksissa, joissa leikkaushoito ei ole mahdollinen, ja gastrinooma (= Zollinger-Ellisonin oireyhtymä). Haploaspiraatioyndrooman estohoito todetuilla riskipotilailla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### *Akuutti ulkus, residiviulkus*

Akuutin ulkusten hoidossa annostus on 150 mg kahdesti vuorokaudessa. Vaihtoehtoisesti lääke voidaan ottaa 300 mg:n kerta-annoksena illalla nukkumaan mennessä. Hoidon tulisi kestää 4 viikkoa. Potilaille, joiden ulkus ei ole parantunut 4 viikossa, hoitoa voidaan jatkaa vielä toiset 4 viikkoa. Pohjukaissuolihaavassa saavutetaan 4 viikon hoidossa parempia hoitotuloksia annostuksella 300 mg kahdesti vuorokaudessa kuin annostuksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa tai 300 mg yöksi. Annoksen suurentaminen ei lisää haittavaikutuksia. Kun hoidetaan tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä ilmenneitä haavaumia, on tulehduskipulääkkeiden käyttö keskeytettävä hoidon ajaksi. Tällöin voidaan tarvita 8 - 12 viikon ranitidiinihoitoa. Residiviulkuksen estohoidossa annos on 150 mg yöksi. Estohoidon ei ole osoitettu vähentävän uusiutumisia hoidon lopettamisen jälkeen.

#### *Gastrinooma*

Aloitusannos on 150 mg kolmesti vuorokaudessa. Annos voidaan tarvittaessa suurentaa määrään 300 mg kolmesti vuorokaudessa.

#### *Refluksiesofagiitti*

Suositusannos on joko 150 mg kahdesti vuorokaudessa tai 300 mg illalla nukkumaan mennessä. Hoitoaika on 8 viikkoa.

#### *Haploaspiraatioyndrooman (Mendelsonin oireyhtymän) estohoito*

Potilaalle, jolla on suurentunut haploaspiraatioyndrooman riski, annetaan elektivistä leikkausta edeltävänä iltana kello 22 ranitidiinia 300 mg suun kautta. Jos leikkausta ei tehdä heti aamulla, potilaalle annetaan lisäksi aamulla 150 mg ranitidiinia suun kautta. Vaihtoehtoisesti potilaalle voidaan

antaa 150 mg ranitidiinia suun kautta kaksi tuntia ennen anestesiaa.

#### *Lapset*

Kokemukset ranitidiinin käytöstä lasten hoitoon ovat vähäisiä. Jos mahanesteen erityksen vähentämistä pidetään toivottavana, voidaan ranitidiinia antaa 5 mg/kg/vrk.

#### *Heikentynyt munuaistoiminta*

Ranitidiinin puoliintumisaika plasmassa pitenee, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt. Siksi huomattavassa munuaisten vajaatoiminnassa annos on puolitettava alla olevan taulukon mukaisesti. Sopiva annos on silloin 150 mg yöksi.

<b>Kreatiniini- puhdistuma ml/min</b>	<b>Seerumin kreatiniini µmol/l</b>	<b>Ranitidiinin vuorokausiannos</b>
> 50	< 200	150 x 2
5 – 50	200 – 900	150 x 1

#### *Dialyysipotilaat*

Ranitidiini eliminoituu hemodialyysissä. Siksi dialyysihoidon saaville on annettava ranitidiinia jokaisen dialyysin jälkeen.

#### *Synnytyspotilaat*

Synnytyspotilaille voidaan antaa synnytyksen alussa 150 mg ranitidiinia suun kautta ja sitten 150 mg kuuden tunnin välein. Synnytyksen aikana mahalaukun tyhjeneminen ja lääkeaineiden imeytyminen hidastuvat. Siksi potilaille, jotka tarvitsevat kiireellistä yleisanestesiaa ja jotka ovat viimeksi saaneet ranitidiinia alle 2 tuntia sitten, tulisi ennen anestesian induktiota antaa lisäksi magnesium-aluminiumantasidia tai jotakin kirkasta (hiukkasetonta) antasidia (esim. natriumsitraattia). Haptoaspiraation välttämiseksi on noudatettava myös tavanomaisia varotoimia.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys ranitidiinille tai valmisteen jollekin aineosalle.

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

Ranitidiini erittyy munuaisten kautta ja tällöin lääkkeen pitoisuudet plasmassa lisääntyvät, jos potilaalla on vakava munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilaita, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. annostus kohta 4.2 Heikentynyt munuaistoiminta)

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea maksasairaus.

Muutamien kliinisten raporttien perusteella on epäiltävissä, että ranitidiini mahdollisesti jouduttaisi akuutteja porfyriakohtauksia. Tämän vuoksi ranitidiinia ei tule määrätä potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti intermittoiva porfyria tai joiden on rajoitettava natriumin käyttöä.

Ulkusepäilyssä diagnoosi on varmistettava röntgen- tai tähystystutkimuksella epäasianmukaisen hoidon välttämiseksi. Mahahaavan hoidossa on suljettava pois syövän mahdollisuus, koska ranitidiinihoito voi peittää mahasyövän oireita. Erityisesti kun on kyse yli keski-ikäisistä potilaista tai potilaista, joilla on aiemmin ollut peptinen ulkustauti, tai joilla esiintyy uusia ruoansulatusoireita tai muutoksia niissä.

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.

lääkällä potilailla, henkilöillä, jotka sairastavat kroonista keuhkosairautta, diabetespotilailla ja potilailla, joilla vastustuskyky on alentunut saattaa olla lisääntynyt riski saada avohoitopneumonia. Suuri epidemiologinen tutkimus osoitti H<sub>2</sub>-reseptorien salpaajien käyttäjillä lisääntynyttä riskiä saada avohoitopneumonia verrattuna niihin, jotka olivat lopettaneet hoidon. Mukautettu suhteellinen riskinkasvu oli 1,82 % (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: Ranitidiini ei estä terapeuttisella annoksilla maksan sytokromi-P450 entsyymijärjestelmän metaboliareaktioita. Ranitidiini ei siis voimista tämän entsyymijärjestelmän kautta inaktivoituvien lääkeaineiden, kuten diatsepaamin, lidokaiinin, fenytoiinin, propranololin, teofylliinin tai varfariinin, terapeuttisia vaikutuksia.

*Fenytoiini.* Ranitidiinin ja fenytoiinin yhdistelmähoitoa saavan potilaan plasman fenytoiinipitoisuuksia on seurattava. Ranitidiini voi suurentaa plasman fenytoiinipitoisuutta potilaalla, jonka sytokromi P450 -järjestelmää epilepsialääkkeet ovat indusoineet.

*Teofylliini.* Kun teofylliiniä annetaan yhdessä ranitidiinin kanssa potilaalle, jonka sytokromi P450 -järjestelmää on indusoitu muilla lääkkeillä, teofylliinin pitoisuus plasmassa suurenee merkittävästi. Plasman teofylliininipitoisuuksia on seurattava, jos samanaikaista ranitidiinihoitoa jatketaan.

*Varfariini.* Kumariiniantikoagulanttien (esim. varfariini) muuttuneesta protrombiiniajasta on raportoitu. Terapeuttisen indeksin kapeudesta johtuen yhdistelmähoidossa suositellaan protrombiiniajan pitenemisen tai lyhenemisen tarkempaa seuranta.

2) Kilpailu munuaiserytyksestä: koska ranitidiini erittyy osittain kationisen järjestelmän kautta, se saattaa vaikuttaa muiden tämän järjestelmän kautta eliminoituvien lääkkeiden puhdistumiin. Suuret annokset ranitidiinia (kuten Zollinger-Ellison-syndrooman hoitoon käytetyt annokset) saattavat vähentää prokaiiniamidin ja N-asetyyliprokaiiniamidin eritystä ja johtaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksien nousuun plasmassa. Ranitidiinin kerta-annos vähentää terveiden henkilöiden prokaiiniamidin ja sen metaboliitin N-asetyyliprokaiiniamidin munuaispuhdistumaa 10 - 15 %.

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).

*Ketokonatsoli.* Muiden mahanesteen pH:ta suurentavien lääkeaineiden tavoin myös ranitidiini heikentää ketokonatsolin liukenemistä. Tämä pienentää ketokonatsolin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen tehoa.

*Glipitsidi.* Ranitidiinin anto potilaalle, joka saa ylläpitohoitoa glipitsidillä, suurentaa glipitsidin pitoisuutta plasmassa. Tämä johtuu todennäköisesti glipitsidin metabolian estymisestä. Lopputuloksena glipitsidin vaikutus tehostuu.

*Enoksasiini.* Ranitidiini saattaa vähentää enoksasiinin imeytymistä suurentamalla mahalaukun pH:ta ja vähentämällä enoksasiinin liukenemistä mahanesteeseen.

*Triatsolaami.* Ranitidiinin ja triatsolaamin samanaikainen käyttö suurentaa triatsolaamin biologista hyötyosuutta, jolloin sen vaikutus voimistuu.

*Kefuroksiimi.* Ranitidiini suurentaa mahanesteen pH:ta, minkä seurauksena kefuroksiimin imeytyminen vähenee ja AUC-arvo pienenee ja siten kefuroksiimin teho heikkenee.

Jos sukralfaattia annetaan suurina annoksina (2 g) ranitidiinin kanssa, viimeksi mainitun imeytyminen voi huonontua. Tätä vaikutusta ei voida todeta, jos sukralfaatti otetaan noin kahden tunnin kuluttua ranitidiinin antamisesta.

Alkoholin vaikutus saattaa voimistua käytettäessä ranitidiinia samanaikaisesti.

#### **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

Muiden lääkkeiden tavoin myös ranitidiinia tulisi antaa raskaus- ja imetysaikana vain silloin, kun sen käyttö arvioidaan ehdottoman välttämättömäksi.

Ranitidiini erittyy hoitoannoksinakin rintamaitoon määrinä, jotka saattavat vaikuttaa imeväiseen.

Ranitidiini läpäisee istukan. Synnytyksen tai keisarinleikkauksen yhteydessä annetut ranitidiinin hoitoannokset eivät ole kuitenkaan vaikuttaneet haitallisesti synnytyksen kulkuun eivätkä vastasyntyneen kehitykseen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ranitidiini on joskus harvoin aiheuttanut väsymystä. Koska sitä kuitenkin saattaa esiintyä varsinkin hoidon alussa, siitä on mainittava potilaalle ennen lääkityksen aloittamista.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia on raportoitu esiintyneen 3–5 prosentilla potilaista. Tavallisin haittavaikutus on ihottuma. Monissa tapauksissa syy-yhteyttä ranitidiinihoitoon ei ole voitu varmistaa.

Ranitidiinin turvallisuutta 0-16-vuotiaille lapsille on arvioitu liukahappoisuuteen liittyvissä sairauksissa. Aine oli yleensä hyvin siedetty ja haittavaikutukset olivat samoja kuin aikuisten kokemat. Käytettävissä oleva tieto pitkäaikaisesta turvallisuudesta erityisesti kasvun ja kehityksen suhteen on niukkaa.

Seuraavia yleisyyksiä on käytetty haittavaikutusten luokitteluun: hyvin yleinen (> 1/10), yleinen (> 1/100, < 1/10), melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100), harvinainen (> 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten yleisyys on arvioitu markkinoille tulon jälkeen ilmoitetuista raporteista.

	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>
<b>Veri ja imukudos</b>			Muutokset verisolujen määrässä (leukopenia, trombositopenia), jotka ovat yleensä korjaantuvia. Agranulosytoosi tai pansytopenia, johon joskus liittyy luuytimen hypoplasia tai aplasia.
<b>Immuunijärjestelmä</b>		Yliherkkyysoireet *	Anafylaktinen sokki *

	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>
		(nokkosrokko, angioneuroottinen edeema, kuume, bronkospasmi, hypotensio ja rintakipu)	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			Korjaantuva sekavuustila, depressio ja hallusinaatiot; erityisesti iäkkäillä ja vaikeasti sairailta potilailla
<b>Hermosto</b>			Päänsärky (joskus vakava), heitehuimaus ja ohimenevät tahattomat liikkeet
<b>Silmät</b>			Korjaantuva näön hämärtyminen, joka viittaa akkommodaatio-muutokseen
<b>Sydän</b>		Hypotensio	Kuten muillakin H2-reseptori-antagonisteilla bradykardia ja eteiskammiokatkos. Sydänpysähdys (vain injektio)
<b>Verisuonisto</b>			Verisuonitulehdus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Mahakipu, ripuli, ummetus, pahoinvointi (nämä oireet helpottuvat usein hoidon edetessä)		Akuutti haimatulehdus
<b>Maksa ja sappi</b>			Hepatiitti (hepatosellulaarinen, kolestaattinen tai näiden sekamuoto), johon voi liittyä keltaisuutta, yleensä korjaantuvia
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		Ihottuma	Erythema multiforme, alopekia
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Lihäs- ja nivelkivut
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Kreatiniinipitoisuuden kasvu plasmassa (yleensä vähäinen ja normalisoituu hoidon edetessä)	Akuutti interstitiaalinen nefriitti
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			Korjaantuva impotenssi, rintarauhasoireita ja rintarauhasen sairaus (kuten gynekomastia ja galaktorrea)
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Väsymys		

\* Nämä reaktiot ovat ilmenneet jo yhden kerta-annoksen jälkeen.

## 4.9 Yliannostus

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

Kokemukset yliannostuksesta ovat vähäisiä. Toksinen annos aikuisille on noin 6 g.

*Oireet.* Bradykardia ja hengenahdistus. Luustolihasen koordinoimaton aktiviteetti. Muita mahdollisia oireita ovat tylsistyminen, tajunnantason aleneminen, sekavuus, kiihtyneisyys, desorientaatio, näköharhat, kouristukset, suun kuivuminen, pahoinvointi, hengityslama.

*Hoito.* Hoito on oireenmukaista tukihoidoa. Lääkehoito ja mahdollisesti mahahuuhtelu yleisten myrkytysten hoitoperiaatteiden mukaisesti. Mahdolliseen bradykardiaan voi kokeilla atropiinia. Lääke voidaan tarvittaessa poistaa verestä hemodialyysin avulla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Ranitidiini on substituoitu aminoalkyyliifuraani. Se on H<sub>2</sub>-reseptoriantagonisti eli se estää kilpailevasti histamiinin vaikutusta H<sub>2</sub>-reseptoreissa.

Ranitidiini estää sekä perus- että stimuloitua mahanesteen eritystä: se vähentää mahanesteen määrää ja suolahappopitoisuutta. Mahanesteen määrän väheneminen vähentää myös pepsinogeenin kokonais eritystä.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annetun ranitidiinin biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tavallisesti 2 - 3 tunnissa. Ranitidiinin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 2 tuntia. Se sitoutuu plasman proteiineihin noin 15-prosenttisesti. Ruoka ei vaikuta ranitidiinin imeytymiseen. Tulosten mukaan 150 mg kerta-annoksena suun kautta estää suolahapon eritystä 12 tunnin ajan. Suun kautta annetusta ranitidiiniannoksesta noin 40 % ja suonensisäisestä annoksesta noin 80 % erittyy virtsaan. Annoksesta noin 10 % erittyy inaktiivisina metaboliitteina. Päämetaboliitti on ranitidiinin N-oksidi. Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt, ranitidiinin puoliintumisaika pitenee.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei ole.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

*Tablettiin:*

selluloosa, mikrokiteinen  
magnesiumstearaatti

*Kalvopäällyste:*

titaanidioksidi (E171)

polydekstroosi  
hypromelloosi  
trietyylisitraatti  
makrogoli 8000

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

Purkki: 2 vuotta.

Läpipainopakkaus: 4 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Purkki: Säilytä alle 25 °C. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Läpipainopakkaus: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

HDPE-purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropyleenikansi ja sinetti.  
20 ja 60 tablettia.

Al/Al-läpipainopakkaus.

20 ja 60 tablettia.

## **6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan AB  
PL 23033  
104 35 Tukholma  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11757

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.5.1995 / 2.6.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.8.2010