

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RANITIDIN SANDOZ 150 mg poretabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Ranitidin Sandoz 150 mg poretabletti sisältää 168 mg ranitidiinihydrokloridia vastaten 150 mg ranitidiinia

Apuaineet:

438 mg laktoosia/poretabletti.

120 mg natriumia/poretabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Poretabletti

Kellertävän valkoinen tai vaaleankeltainen pyöreä viistoreunainen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Maha-suolikanavan yläosan sairauksien hoitoon silloin, kun mahahappoerityksen vähentäminen on tarpeen:

- Pohjukaissuolihaava
- Hyvänlaatuinen mahahaava
- Kroonisesti uusiutuvan pohjukaissuolihaavan pitkäaikaishoito ja ennaltaehkäisy. Pitkäaikaishoito on indikoitu potilailla, joilla on uusiutuvan haavan anamneesi.
- Refluksiesofagiitti
- Zollinger-Ellison -syndrooma.

Ranitidiini ei ole indikoitu maha-suolikanavan pienten vaivojen hoitoon kuten esim. jännittyneisyydestä kärsivän vatsan hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Liuota poretabletti lasilliseen vettä. Poretabletti ei sovellu halkaistavaksi. Anna poretabletin liueta täysin ja juo syntynyt liuos välittömästi.

Annostusohjeet aikuisille, joilla on normaali munuaisten toiminta:

Pohjukaissuoli- ja hyvänlaatuinen mahahaava:

Kaksi 150 mg Ranitidin Sandoz -poretablettia (= 300 mg ranitidiinia) illallisen jälkeen tai illalla nukkumaanmenon aikaan tai vaihtoehtoisesti yksi Ranitidin Sandoz 150 mg poretabletti kahdesti päivässä, aamulla ja illalla.

Hoidon pituus on tavallisesti 4 viikkoa. Potilaiden, joiden haava ei ole täysin parantunut 4 viikon kuluessa, hoitoa tulisi jatkaa vielä toiset 4 viikkoa samantyyppisellä annostuksella.

Pohjukaissuolihaavan pitkäaikaishoito:

Potilaiden, joilla on ollut hyvä vaste lyhytaikaiseen hoitoon ja ainoastaan niiden, joilla on uusiutuva mahahaava, hoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa jopa 12 kuukautta uusiutumisen ehkäisemiseksi annoksella yksi Ranitidin Sandoz 150 mg poretabletti nukkumaan mennessä. Potilaille tulee tehdä endoskooppinen tutkimus säännöllisesti.

Refluksiesofagiitti:

Kaksi 150 mg Ranitidin Sandoz poretablettia (= 300 mg ranitidiinia) illallisen jälkeen tai nukkumaan mennessä. Vaihtoehtoisesti yksi 150 mg poretabletti kahdesti päivässä (tarvittaessa 4 kertaa päivässä = 600 mg ranitidiinia / päivä) aamuin illoin 8 viikon ajan (tarvittaessa 12 viikon).

Hyvin voimakas mahahappoeritys, esim. Zollinger-Ellison -syndrooma:

Alkuannos on 150 mg 3 kertaa päivässä (= 450 mg ranitidiinia päivässä). Annosta voidaan tarvittaessa nostaa 600-900 mg:aan ranitidiinia (4-6 Ranitidin Sandoz 150 mg poretablettia) päivässä. Potilaalle voidaan määrätä suurempia annoksia, jos tämä on mahahapon eritysmäärän mukaan tarpeen. Jopa 6 gramman päivittäisannoksia on käytetty.

Annokset voidaan ottaa ruokailuajoista riippumatta.

Lapset:

Ranitidiinia tulisi antaa lapsille vain, jos se on välttämätöntä, ja silloinkin vain lyhytaikaisesti. Päivittäinen annos maha-/pohjukaissuolihaavan ja refluksiesofagiitin hoidossa on 2-4 mg ranitidiinia / painokilo kahdesti päivässä, kuitenkin enintään 300 mg / vuorokaudessa jaettuna kahteen osa-annokseen.

Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville:

Riippuen kreatiniinipuhdistumasta (ml/min) tai seerumin kreatiniinipitoisuudesta (mg/100 ml) suositellaan seuraavia annostuksia:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Seerumin kreatiniini (noin)* (mg/100 ml)	Vuorokausiannos (24h) (p.o)
≤30	>2,6	150 mg ranitidiinia
>30	<2,6	300 mg ranitidiinia

**Seerumin kreatiniini on viitearvo, eikä se kuvaa samaa vajaatoiminnan tasoa kaikilla munuaisten toiminnan häiriötä sairastavilla potilailla. Näin on etenkin vanhuksilla, joilla seerumin kreatiinipitoisuus saattaa antaa viitteitä yliarvioidusta munuaistoiminnasta.*

Seuraavalla kaavalla voidaan arvioida kreatiinipuhdistuma määritetystä seerumin kreatiniiniarvosta (mg/100ml), iästä (vuosina) ja painosta (kg). Naisilla tulos täytyy kertoa vakiolla 0,85:

Kreatiinipuhdistuma (ml/min) = (140-ikä) x paino / 72 x seerumin kreatiniini

Ranitidiini dialysoituu. Hemodialyysi alentaa veren ranitidiinitasoa. Tämän vuoksi dialyysipotilaille tulisi antaa ranitidiinia jokaisen dialyysikerran jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteen sisältämälle apuaineelle.

Yksittäiset raportit ovat osoittaneet yhteyden akuutin ajoittaisen porfyrian puhkeamisen ja ranitidiinihydrokloridilääkityksen välillä. Siksi potilaita, joilla on ollut akuuttia ajoittaista porfyriaa, ei tulisi hoitaa ranitidiinilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maligniteetin mahdollisuus on suljettava pois sopivilla diagnostisilla menetelmillä etenkin mahahaavaa hoidettaessa, koska ranitidiinihoito saattaa peittää mahasyöpään liittyviä oireita.

Potilaat, joilla on peptinen haava, tulee testata *Helicobacter pylori*n varalta. Mikäli testi on positiivinen, asianmukainen hoito helikobakteerin häätämiseksi tulee aloittaa. Käytettäessä teofylliiniä samanaikaisesti ranitidiinin kanssa tulee teofylliinin plasmapitoisuuksia seurata ja tarvittaessa sen annostusta säätää (ks. kohta 4.5).

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

Varovaisuutta tulee noudattaa vaikeaa maksan toimintahäiriötä sairastavilla potilailla, koska ranitidiini metaboloituu maksan kautta.

Yksi Ranitidin Sandoz 150 mg poretabletti sisältää 120 mg natriumia. Tämä tulee ottaa huomioon sellaisten potilaiden kohdalla, joiden natriuminsaantia on rajoitettu.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suuret ranitidiiniannokset voivat vähentää prokaiiniamidin ja N-asetyyliprokaiiniamidin eliminaatiota estämällä tubulaarista erittymistä.

Koska ranitidiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta voidaan vähentää ottamalla samanaikaisesti antasideja tai sukralfaattia, Ranitidin Sandoz -poretabletit tulee ottaa noin kaksi tuntia ennen edellä mainittuja valmisteita.

Kliiniset tutkimukset eivät ole antaneet viitteitä siitä, että ranitidiini heikentäisi teofylliinin metaboliaa ja/tai nostaisi teofylliinin plasmapitoisuuksia. Silti on yksittäisiä raportteja potilaista, joilla todettiin teofylliinin plasmapitoisuuksien nousua ja teofylliinin yliannostusoireita samanaikaisen ranitidiini- ja teofylliinilääkityksen aikana. Tämän vuoksi teofylliinin plasmapitoisuuksia tulee seurata teofylliinin ja ranitidiinin samanaikaisen käytön aikana ja tarvittaessa teofylliinin annostusta tulee muuttaa.

Sellaisten valmisteiden käytön yhteydessä, joiden imeytyminen on riippuvainen pH:sta (esim. ketokonatsoli), tulee lääkeaineen muuttunut imeytymiskäyttäytyminen ottaa huomioon.

Glipitsidin samanaikainen käyttö ranitidiinin kanssa voi nostaa glipitsidin pitoisuuksia plasmassa.

Ranitidiini voi voimistaa alkoholin vaikutuksia.

4.6 Raskaus ja imetys

Ranitidiini läpäisee istukan ja erittyy äidinmaitoon. Saatavilla olevat rajoitetut tutkimustulokset raskaana olevista potilaista (>1000) eivät anna viitteitä epämuodostumista tai sikiöön/vastasyntyneeseen kohdistuvasta toksisuudesta. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä ranitidiinia raskaana oleville ja imettäville naisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pienten alkoholimäärien vaikutukset voivat lisääntyä, jos samanaikaisesti käytetään ranitidiinia. Haittavaikutuksia kuten päänsärkyä, huimausta, väsymystä, sekavuutta ja agitaatiota sekä hallusinaatioita voi esiintyä. Näissä olosuhteissa sekä reaktio- että päättelykyky voivat heikentyä vaikuttaen heikentävästi ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tässä kohdassa haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen (>1/10)

Yleinen (>1/100, <1/10)

Melko harvinainen ($> 1/1000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($> 1/10000$, $< 1/1000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10000$), mukaan lukien yksittäisraportit

Veri ja imukudos

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

Immuunijärjestelmä

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

Hyvin harvinainen: anafylaktinen sokki

Näitä tapahtumia on raportoitu kerta-annoksen jälkeen.

Psyykkiset häiriöt

Hyvin harvinainen: ohimenevä sekavuus, 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: bradykardia ja AV-katkos.

Verisuonisto

Hyvin harvinainen: vaskuliitti

Ruuansulatuselimistö

Hyvin harvinainen: akuutti pankreatiitti, ripuli

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 kudus

Melko harvinainen: ihottuma, kutina.

Hyvin harvinaiset: erythema multiforme, alopecia.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin harvinainen: muskuloskeletaaliset oireet kuten artralgia ja myalgia.

Munuaiset ja virtsatiet

Hyvin harvinainen: akuutti interstitiaalinen nefriitti.

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinaiset: reversiibeli impotenssi. Rintarauhasoireet miehillä.

4.9 Yliannostus

Ranitidiinin yliannostuksesta on rajallisesti kokemusta. Raportoituihin akuutteihin yliannostuksiin, joissa ranitidiiniä on otettu suun kautta 18 g:aan asti, on yhdistetty ohimeneviä haittavaikutuksia, jotka olivat samankaltaisia kuin normaalit kliiniset kokemukset. Lisäksi on raportoitu oksentelua, ärtymystä ja unettomuutta lapsilla ja uneliaisuutta ja pahoinvointia aikuisilla. Yliannostustapauksissa suositellaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Ranitidiini on kompetitiivinen histamiini H₂-reseptoriantagonisti, joka salpaa sekä basaalista että esim. histamiinin, pentagastrinin ja ruoan stimuloimaa mahanesteen eritystä. Ranitidiini vähentää sekä mahanesteen suolahappopitoisuutta että vähäisemmässä määrin pepsinipitoisuutta samoin kuin mahanesteen volyymiä.

Kahdessa tutkimuksessa, jossa käytettiin 150 mg ranitidiiniä kahdesti päivässä, mahanesteen suolahappoeritys väheni 63 %:lla ja 69 %:lla 24 tunnin aikana ja yöaikaan vastaavasti 73 %:lla ja 90 %:lla. Mahanesteen suolahappoeritys väheni n. 50-60 %:lla 24 tunnin sisällä illalla otetun 300 mg ranitidiiniannoksen jälkeen. Yöllinen mahanesteen suolahappoeritys väheni n. 90 %. Kahdessa tutkimuksessa, joissa käytettiin uusiutumisen ehkäisemiseen suositeltua annostusta (150mg iltaisin) ranitidiini sai aikaan mahanesteen suolahappoerityksen laskua 42 % ja 69 % 24 tunnin sisällä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Ranitidiini imeytyy nopeasti suun kautta otettuna ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan keskimäärin 1,25-3 tunnissa. Ranitidiinin tablettimuodon keskimääräinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %, mutta yksilöjen väliset vaihtelut biologisessa hyötyosuudessa ovat suuria - eräässä tutkimuksessa 28-76 %.

Jakautuminen:

Noin 15 % sitoutuu plasman proteiineihin. Näennäinen jakautumistilavuus aikuisilla on 1,2 –1,8 l/kg ja lapsilla 2,5 l/kg.

Noin 400 ng/ml huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 150 mg peroraalisen annostelun jälkeen, mutta yksilölliset vaihtelut olivat suuria. Keskimäärin pitoisuudet plasmassa olivat 12 tunnin jälkeen vielä noin 40 ng/ml. Huippupitoisuudet plasmassa 700-800 ng/ml saavutettiin 300 mg ranitidiiniannoksen jälkeen.

Useissa tutkimuksissa aikuisten mahahapon erittymisen väheneminen 50%:lla vaati plasmapitoisuudeksi 73-165 ng/ml.

Ranitidiini kulkeutuu hyvin vähäisessä määrin aivoselkäydinnesteeseen.

Biotransformaatio:

Ranitidiini metaboloituu maksassa ranitidiini-N-oksidiiksi, N-desmetyyliranitidiiniksi, ranitidiini-S-oksidiiksi sekä furaanihapponalogiksi.

Eliminaatio:

Kokonaispuhdistumaa mitattaessa saatiin keskiarvoksi aikuisilla 570-710 ml/min.

Lapsilla ja nuorilla keskiarvoksi saatiin lähes 800ml/min/1,73m² hajonnan ollessa kuitenkin suurta.

Suun kautta otetusta ranitidiiniannoksesta on 24 tunnin kuluttua erittynyt munuaisten kautta 30 % muuttumattomana ranitidiinina, 6 % N-oksidiina sekä pieninä määrinä desmetyloituna, S-oksidiina tai furaanihapponalogina. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, tapahtuu eliminaatio tubulussekreetion kautta puhdistuman ollessa noin 490-520 ml/min.

Tämän lisäksi ranitidiini erittyy myös sapen kautta.

Ominaista tietyille potilasryhmille:

Oraalisen annoksen jälkeen eliminaation puoliintumisaika on 2,3-3 tuntia potilailla, joilla on terveet munuaiset. Potilailla, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa, puoliintumisaika on 2-3 kertaa pidempi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisten tietojen perusteella ranitidiini ei aiheuta ihmiselle akuuttia tai yleistä toksisuusvaaraa. Nämä tiedot pohjautuvat tavanomaisiin tutkimuksiin farmakologisesta turvallisuudesta, toistuvan annoksen toksisuudesta, genotoksisuudesta, karsinogeenisyydestä ja lisääntymistoksisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

viinihappo

natriumvetykarbonaatti

laktoosimonohydraatti

povidoni

riboflaviinatriumfosfaatti (E 101)

simetikoniemulsio (sisältää simetikonia, metyylielluloosaa, sorbiinihappoa ja puhdistettua vettä)

natriumsyklamaatti

sakkariinatrium
sitruuna-makuaine (sitraali, sitronellaöljy, korianteriöljy, limetti ja akaasiakumi)
makrogoli 6000
natriumhydroksidi

Yksi Ranitidin Sandoz 150 mg poretabletti sisältää 120 mg natriumia.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polypropeeninen putki, jossa korkki (LD-polyeteeni). Kuivatusaine (silikageeli) on sijoitettu korkkiin.

Pakkauskoot 10, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 90 tai 100 poretablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityistoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16567

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /
UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.12.2001

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.10.2008