

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ranixal 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ranitidiinihydrokloridi, 167,4 mg vastaten 150 mg ranitidiinia
Apuaineet ks. 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen
Valkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, toispuolisella jakouralla, halk. 9,6 mm

4. Kliiniset tiedot

4.1 Käyttöaiheet

Röntgen- tai endoskooppisilla tutkimuksilla varmistettu pohjukaissuoli- tai mahahaava, refluksiesofagiitti ja gastroesophageaalisen refluksen aiheuttamien oireiden lievitys sekä gastrinooma (= Zollinger-Ellison oireyhtymä). Residiiviulkus tapauksissa, joissa leikkaus ei ole mahdollinen. Haptoaspiraation esto riskipotilailla. Ennen hoidon aloittamista on soveltuvin diagnostisin menetelmin poissuljettava ventrikkelimaligniteetin mahdollisuus.

4.2 Annostus ja antotapa

Akuutin ulkuksen hoidossa aikuisille 150 mg 2 kertaa vuorokaudessa. Maha- ja pohjukaisuolihaavan hoidossa voidaan vaihtoehtoisesti nauttia yksi 300 mg annos ennen nukkumaan menoa. Hoitoa tulisi jatkaa 4 viikkoa ja mikäli ulkus ei ole parantunut tänä aikana voidaan hoitoa jatkaa toiset 4 viikkoa.

Residiiviulkus: Residiiviulkuksen estohoidossa nautitaan 150 mg ennen nukkumaan menoa. Estohoitoa ei tulisi jatkaa kauemmin kuin 12 kuukauden ajan. Hoidon tehoa tulisi seurata säännöllisin väliajoin endoskooppisin tutkimuksin.

Refluksiesofagiitti: Refluksiesofagiitin hoidossa annostus on 150 mg 2 kertaa vuorokaudessa tai yksi 300 mg annos ennen nukkumaan menoa. Tavallinen hoitoaika on 8 viikkoa, jota voidaan tarvittaessa pidentää 12 viikkoon. Refluksiesofagiitin pitkäaikaishoidossa annostus on 150 mg 2 kertaa vuorokaudessa. Pitkäaikaishoidon aloittaminen edellyttää endoskooppisia tutkimuksia. Pitkäaikaishoitoa ei suositella jatkettavaksi yhtä vuotta pitempään.

Gastroesophageaalinen refluksi: Gastroesophageaalisen refluksen aiheuttamien oireiden lievittämiseksi suositeltu annostus on 150 mg 2 kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan, joskin hoitoa voidaan jatkaa vielä toiset 2 viikkoa potilailla, joilla hoitovaste on riittämätön.

Gastrinooma: Gastrinoomapotilailla suositeltu aloitusannos on 150 mg 3 kertaa vuorokaudessa, tarvittaessa annostusta voidaan nostaa 300 mg:aan 3 kertaa vuorokaudessa.

Haptoaspiraatioyndrooman (Mendelsonin syndrooman) profylaksia: Elektiivisessä kirurgiassa potilaalle, jolla on lisääntynyt haptoaspiraatioyndrooman riski, annetaan leikkausta edeltävänä iltana klo 22 ranitidiinia 300 mg per os. Jos leikkausta ei tehdä heti

aamulla, annetaan potilaalle aamulla vielä 150 mg ranitidiinia per os. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 150 mg ranitidiinia per os 2 tuntia ennen anestesian alkua.

Synnytyspotilaalle voidaan synnytyksen alussa antaa suun kautta 150 mg ranitidiinia ja sen jälkeen 150 mg kuuden tunnin välein. Synnytyksen aikana mahan tyhjeneminen ja lääkeaineiden imeytyminen ovat hidastuneet. Siksi potilaille, jotka tarvitsevat kiireellistä yleisanestesiaa, kun alle 2 tuntia on kulunut viimeksi annetusta ranitidiini tabletista, on suositeltavaa antaa lisäksi ennen induktiota magnesium-aluminiumantasidia tai jotakin kirkasta (hiukkasia sisältämätöntä) antasidia, esim. natriumsitraattia. Happoaspiraatioon liittyvistä tavanomaisista varotoimista on myös huolehdittava.

Annostus lapsilla: Rajoitetun käyttökokemuksen vuoksi ranitidiinitabletteja ei suositeta annettavaksi lapsille. Mikäli käyttö katsotaan kuitenkin välttämättömäksi, lyhytaikainen käyttö 5 mg/kg/vrk (enintään 300 mg/vrk) on mahdollinen.

Annostus potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt: Potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min), annos tulee puolittaa ranitidiinin pidentyneen puoliintumisajan vuoksi.

Ranitidiini eliminoituu hemodialyysissä ja sen vuoksi dialyysipotilaille tulee antaa uusi kerta-annos jokaisen dialyysin jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys ranitidiinille tai valmisteiden muille aineosille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pitkäaikaisen ja suuriannoksen käytön yhteydessä maksan toimintaa ja veriarvoja tulisi seurata. Yksittäisissä tutkimusraporteissa on saatu viitteitä akuuttien porfyriatapausten ja ranitidiinin käytön mahdollisesta yhteydestä. Tämän vuoksi ranitidiinia ei tulisi käyttää potilailla, joilla on todettu akuuttia porfyriaa. Ranitidiinin eliminaatio hidastuu munuaisten vajaatoiminnassa, jolloin annostusta tulee pienentää.

Suuri epidemiologinen tutkimus osoitti, että H₂ – reseptorien salpaajien käyttäjillä on lisääntynyt riski saada avohoitopneumonia verrattuna niihin, jotka ovat lopettaneet lääkityksen. Mukautettu suhteellinen riskinkasvu oli 1,63 (95 % luottamusväli, 1,07 - 2,48). Lisääntynyt riski on todettu pääasiassa potilailla, joilla on keuhkosairaus, diabetes, sydämen vajaatoiminta tai vastustuskyky on alentunut.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Prokaiiniamidin, N-asetyyliprokaiiniamidin ja triamterenin eliminaatio voi hidastua suurien ranitidiiniannosten seurauksena. Antasidit tai sukralfaatti voivat vaikuttaa heikentävästi ranitidiinin imeytymiseen. Tämän vuoksi ranitidiini tulisi nauttia noin 2 tuntia ennen antasidien tai sukralfaatin nauttimista. Ranitidiinin ja teofylliinin samanaikaisen käytön yhteydessä on eräillä potilailla havaittu suurentuneita teofylliinipitoisuuksia ja viitteitä teofylliinin yliannostuksesta. Tämän vuoksi samanaikaisen käytön yhteydessä teofylliinipitoisuuksia tulisi seurata ja tarpeen mukaan säätää teofylliinin annosta. Ranitidiinin ja imeytymiseltään pH-riippuvaisten lääkeaineiden kuten ketokonatsolin samanaikaisen käytön yhteydessä tulee varautua muutoksiin imeytymisessä.

Ranitidiini saattaa voimistaa alkoholin vaikutusta.

4.6 Raskaus ja imetys

Vähäisen käyttökokemuksen vuoksi erityisesti raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden aikana, ranitidiinia tulisi käyttää raskauden aikana vain mikäli se on ehdottoman välttämätöntä. Ranitidiini kulkeutuu istukan läpi, mutta obstetrisilla potilailla synnytyksen tai keisarinleikkauksen yhteydessä käytetyt terapeuttiset annokset eivät ole vaikuttaneet haitallisesti synnytyksen kulkuun tai vastasyntyneen kehitykseen. Ranitidiini erittyy rintamaitoon siinä määrin, että myös imetyksen aikana on huomioitava mahdolliset riskit.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

	Tavalliset (yli 1 %)	Epätavalliset (0,1 – 1 %)	Harvinaiset (alle 0,1 %)
Sydän, veri ja lymfaattinen järjestelmä			Takykardia Bradykardia Johtumishäiriöitä Reversiibeli leukosytopenia Trombosytopenia Agranulosytoosi Pansytopenia Eosinofilia Verenpaineen lasku Angioedeema
Hermosto		Huimaus Sekavuus (iäkkäät) Hallusinaatiot (iäkkäät)	
Ruoansulatuskanava			Vatsakipu Ripuli Ummetus Pahoinvointi
Maksa, haima ja munuaiset		Maksa-arvojen muutoksia Palautuva hepatiitti	Akuutti Pankreatiitti Akuutti interstitiellinen nefriitti
Iho ja ihonalaiskudos		Ihottuma	Eryteema Pruritus Hiustenlähtö Urtikaria
Lihakset, sidekudos sekä luusto		Myalgia Artralgia	Mykiön akkomodaatiomuutos Laryngospasmi Bronkospasmi Gynekomastia
Sukuelimet		Impotenssi	
Yleiset ja antotavasta johtuvat haittavaikutukset			Kuume Rintakipu Anafylaktinen sokki Päänsärky Väsytys

4.9 Yliannostus

Vakavissa yliannostelutapauksissa on syytä ottaa yhteys Myrkytystietokeskukseen, puh. (09) 4711. Toksinen annos aikuiselle on todennäköisesti useita grammoja. Ensihoitona lääkehiili: mahatyhjennys harkinnan mukaan. Eliminaatiota voidaan nopeuttaa hemodialyysillä. Muuten oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi

A02BA02

Ranitidiini on kompetatiivinen histamiini- H_2 -reseptoriantagonisti. Se estää sekä basaalista että stimuloitua mahanesteen eritystä, jolloin mahanesteen volyyymi sekä suolahappopitoisuus alenevat. Myös pepsinogeenin erityks vähenee.

Terapeuttisilla annoksilla (150 mg 2 kertaa vuorokaudessa) ranitidiinin on todettu alentavan mahanesteen eritystä 24 tunnin aikana 63 - 69 % ja yön aikana tapahtuvaa eritystä 73 - 90 %.

5.2 Farmakokinetiikka

Ranitidiini imeytyy mahasuolikanavasta nopeasti ja huippupitoisuus veressä saavutetaan keskimäärin 1,25 - 3 tunnissa. Sen biologinen hyötyosuus tablettimuodossa on keskimäärin 50 %. Ranitidiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on n. 15 %, jakaantumistilavuus aikuisilla on 1,2 - 1,8 l/kg ja puoliintumisaika plasmassa 2,3 - 3 tuntia. Potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, puoliintumisaika voi olla 2 - 3 kertainen normaaliin verrattuna. Ranitidiini metaboloituu maksassa ranitidiini-N-oksidiiksi, N-desmetyyliranitidiiniksi ja ranitidiini-S-oksidiiksi. Oraalisesta annoksesta erittyy virtsaan 24 tunnin kuluessa n. 30 % muuttumattomana, n. 6 % N-oksidina ja vähäisemmässä määrin muina metaboliitteina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ranitidiinin akuutti toksisuus on sekä hiirillä että rotilla erittäin alhainen, oraalinen LD50 on yli 1000 mg/kg ja i.v. LD50 75 - 80 mg/kg. Kroonisissa toksisuustutkimuksissa koirille annettiin 25, 75 tai 225 - 450 mg/kg/vrk 54 viikon ajan. Annosriippuvaisina, satunnaisina oireina todettiin pehmeää ulostetta, syljen lisääntynyttä erittymistä sekä oksentelua. Suurimmalla annoksella havaittiin joissakin tapauksissa hengityksen tihentymistä ja lihasvapinaa. Yksi koira kuoli oireinaan selvä lihaskoordinaation puute.

Rotilla suoritettussa 78 viikon kokeessa 2000 mg/kg/vrk annos oli hyvin siedetty, vaikkakin painon kehittyminen oli koeryhmässä hitaampaa kuin kontrolliryhmässä.

In vitro tai in vivo kokeissa ei ole havaittu viitteitä mutageenisuudesta. Hiirillä ja rotilla suoritetuissa kokeissa jopa 2000 mg/kg/vrk annoksilla ei todettu mitään karsinogeenisyyteen viittaavaa.

Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa kokeissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia eikä vaikutusta fertiilitettiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön kolloidinen hydrofobinen piidioksidi, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, polydekstroosi, trietyylisitraatti, makrogoli, talkki ja titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

15, 30 ja 60 tablettia Al/Al-läpipainopakkauksessa.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet:

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12525

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.7.1997 / 16.09.2002 / 25.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.1.2010