

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Raniberl 150, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeaine: ranitidiinvesinikkloriid.

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 167 mg ranitidiinvesinikkloriidi (vastab 150 mg ranitidiinile).

INN. Ranitidinum

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Kahvatukollane, kergelt kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett kaldservade ja poolitusjoonega mõlemal küljel.

Tabletid on poolitatavad neelamise lihtsustamiseks, mitte tableti võrdseteks osadeks jagamiseks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Kaksteistsõrmikuhaavandid

Healoomulised maohaavandid.

Refluksösofagiit.

Gastroösofageaalse refluksaiguse sümptomaatiline ravi.

Zollinger-Ellisoni sündroom.

Üldanesteesia ajal tekkiva maosisaldise aspiratsiooni profülaktika aspiratsiooni suurenenud riskiga patsientidel.

Lapsed (3 kuni 18-aastased):

Peptilise haavandi lühiajaline ravi.

Gastroösofageaalse refluksi ravi sh refluksösofagiidi ja gastroösofageaalse refluksaiguse sümptomaatiline ravi.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

*Normaalse neerutalitlusega täiskasvanud ja üle 12-aastased noorukid*

Kaksteistsõrmiku- ja healoomulised maohaavandid

Kaks Raniberl 150 õhukese polümeerikattega tabletti (vastab 300 mg ranitidiinile) pärast õhtusööki või enne magamaminekut või üks Raniberl 150 õhukese polümeerikattega tablett (vastab 150 mg ranitidiinile) igal hommikul ja õhtul.

Ravi kestus on tavaliselt 4...8 nädalat.

### Kaksteistsõrmikuhaavandite taastekke ennetamine

Üks Raniberl 150 õhukese polümeerikattega tablett enne magamaminekut. Ravi kestus on kuni 12 kuud. Pikaajaline ravi on näidustatud patsientidele, kelle anamneesis on teada, et neil on kalduvus haavandite taastekkele.

### Refluksösofagiit

Kaks Raniberl 150 õhukese polümeerikattega tabletti pärast õhtusööki või enne magamaminekut või üks Raniberl 150 õhukese polümeerikattega tablett igal hommikul ja õhtul. Ravi kestus on 8...12 nädalat.

### Zollingeri-Ellisoni sündroom

Alguses 1 Raniberl 150 õhukese polümeerikattega tablett 3 korda ööpäevas (vastab 450 mg ranitidiinile päevas). Vajaduse korral võib ööpäevast annust suurendada kuni 4...6 Raniberl 150 õhukese polümeerikattega tabletti (vastab 600...900 mg ranitidiinile päevas). Patsiendile saab pärast maohappe sekretsiooni pärssimist vajaduse korral määrata suuremad annused (manustatud on kuni 6 g ranitidiini päevas).

### Üldanesteesia ajal tekkiva maosisaldise aspiratsiooni profülaktika aspiratsiooni suurenenud riskiga patsientidel

Üksikannusena üks Raniberl 150 õhukese polümeerikattega tablett. Täiendavalt tuleb manustada mõnda antatsiidi (nt naatriumtsitraati). Alternatiivselt on võimalik kasutada ka parenteraalseid ravimvorme. Sünnitajale võib sünnitustegevuse ajal suu kaudu manustada 150 mg ranitidiini iga 6 tunni järel.

### ***Lastele alates 3...11 eluaastast ja kehakaaluga üle 30 kg***

Vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused - patsientide erirühmad

### Peptilise haavandi lühiajaline ravi

Soovitav suukaudne annus peptilise haavandi raviks lastel on 4 mg/kg päevas kuni 8 mg/kg päevas, mis manustatakse kaheks annuseks jagatuna maksimaalses annuses 300 mg ranitidiini päevas kestusega 4 nädalat. Mitteparanenud haavandiga patsientidele on näidustatud teine 4 nädala pikkune ravikuur, sest paranemine toimub tavaliselt pärast 8-nädalast ravi.

### Gastroösofageaalne reflukshaigus

Soovitav suukaudne annus peptilise haavandi raviks lastel on 5 mg/kg päevas kuni 10 mg/kg päevas, mis manustatakse kaheks annuseks jagatuna maksimaalses annuses 600 mg (maksimaalne annus kehtib eelkõige raskemate sümptomitega lastele ja täiskasvanutele).

Vastsündinute puhul ei ole ravimi ohutust ja tõhusust senini kindlaks tehtud.

### ***Annustamisjuhised neerupuudulikkusega patsientidele.***

Neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) patsientide ööpäevane annus on üldjuhul 150 mg.

Ranitidiin on dialüüsiv. Hemodialüüs vähendab ranitidiinisisaldust veres. Dialüüsi saavad patsiendid peavad ülaltoodud ranitidiini annused manustama pärast dialüüsi.

### **Manustamisviis**

Polümeerikattega tabletid tuleb alla neelata tervelt koos piisava vedelikuga (nt klaasi veega). Annust võib võtta sõltumata söögikordadest.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus ranitidiinvesinikkloriidi, mõne teise H<sub>2</sub>-retseptori antagonistiga või lõigus 6.1 loetletud mis tahes ainega suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi H<sub>2</sub> antagonistidega võib maskeerida maovähi sümptomeid ja põhjustada viivitusi selle kasvaja diagnoosimisel. Võimalik pahaloolumisus tuleb enne maohaavandite ravi sobivate meetmete abil välistada.

*Helicobacter pylori* võimalik esinemine tuleb määrata kaksteistsõrmiku- või maohaavandiga patsientidel. Võimaluse korral tuleb kõigil *Helicobacter pylori*-positiivsetel patsientidel teha *Helicobacter pylori* eradikatsioonravi bakteri hävitamiseks.

Ranitidiin eritub neerude kaudu. Seega on neerufunktsiooni häiretega patsientidel ravimi plasmakontsentratsioon suurenenud. Seetõttu tuleb neil patsientidel annust vähendada (vt lõik 4.2.).

Harvade kliiniliste uuringute tulemusena oletatakse, et ranitidiin võib esile kutsuda ägedaid porfüüria hoogusid. Seetõttu ei tohi patsientidele, kellel on olnud äge porfüüria, ranitidiini manustada.

Eakatel inimestel, kroonilise kopsuhaiguse, diabeedi või immuunhäiretega patsientidel võib esineda suurem risk haigestuda kopsupõletikku. Suur epidemioloogiline uuring näitas suurenenud pneumoonia riski H<sub>2</sub>-retseptorite antagonistidega kasutajatel võrreldes nendega, kes olid ravi lõpetanud, kusjuures täheldati kohandatud suhtelise riski suurenemist 1,82 korda (95% CI 1,26...2,64).

Lapsi alla 3 eluaasta ja kehakaaluga alla 30 kg ei tohi ravida seni, kuni puudub piisav kogemus (vt lõik 4.2.).

### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ranitidiin võib mõjutada teiste ravimite imendumist, metabolismi või eritumist neerude kaudu. Häiritud farmakokineetika võib põhjustada mõjutatava ravimi annuse korrigeerimise vajaduse või ravi lõpetamise.

Ranitidiini imendumine võib väheneda antatsiidide või suures annuses (2 g) sukralfaadi toimele. Seetõttu tuleb ranitidiini võtta umbes 2 tundi enne nende ravimite manustamist.

Teatatud on protrombiini aja muutustest kumariin-antikoagulantide toimele (nt varfariin). Kitsa terapeutilise indeksi tõttu on soovitatav samaaegse ravi ajal ranitidiiniga hoolikalt jälgida protrombiiniaja pikenemist või lühenemist.

Ranitidiini suured annused (nt nagu need, mida kasutatakse Zollingeri-Ellisoni sündroomi korral) võivad vähendada prokaiinamiidi ja N-atsetüülprokaiinamiidi ekskretsiooni, mille tulemusena suureneb nende ravimite sisaldus veres.

Kui manustada koos ravimeid, mille imendumine sõltub mao pH-st (näiteks ketokonasool), tuleb arvestada võimalusega, et nende ainete imendumine on muutunud.

Ranitidiini manustamisel koos glipisiidi, glibenklamiidi, midasolaami ja triasolaamiga võivad viimaste plasmakontsentratsioonid suurened, seetõttu võib tugevneda ka nende toime (nt vere glükoosisisaldust vähendav toime glipisiidil või glibenklamiidil).

Samaaegsel kasutamisel koos ranitidiiniga võivad atasanaviiri, delavirdiini või geftiniibi plasmakontsentratsioonid väheneda.

Kliinilistes uuringutes ei olnud võimalik demonstreerida teofüllüüni jaotuse häireid ja plasmakontsentratsiooni suurenemist ranitidiini mõjul. Siiski on üksikuid teateid juhtudest, kus ranitidiini ja teofüllüüni samaaegsel manustamisel suurenes teofüllüüni sisaldus plasmas ja esinesid teofüllüüni üleannustamise tunnused. Seega, kui Raniberl 150 võetakse teofüllüüniiga samal ajal, siis tuleb teofüllüüni sisaldust veres hoolikalt jälgida ja vajaduse korral teofüllüüni annust korrigeerida.

Alkoholi toime võib ranitidiini mõjul tugevneda.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Raniberl 150 kasutamine raseduse ja imetamise perioodil peab toimuma ainult pärast hoolikat kasu-riski suhte hindamist.

##### Rasedus

Senised Raniberl 150 kasutamise kogemused rasedatel on väga piiratud, kuid siiani ei ole esinenud kahjulikku toimet lootele või raseduse kulule.

##### Imetamine

Raniberl 150 eritub rinnapiima. Ranitidiini rinnapiima imendumise võimalikku toimet lapsele ei ole uuritud, kuid ei ole võimalik välistada, et lapsel tekivad maomahla eritumise häired.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ranitidiini omaduste tõttu ei ole tal oodatavat mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski puuduvad uuringud ranitidiini mõjude kohta nendele võimetele.

Väga harvadel juhtudel võivad tekkida toimet, nagu peavalu, pearinglus ja väsimus, segasusseisundid ja rahutus, samuti hallutsinatsioonid, või koostoimed alkoholiga (sest alkoholi mõju tugevneb, vt lõik 4.5), mõjutada patsiendi reaktsioonikiirust ja vähendada tema otsustusvõimet. Seega väheneb autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete klassifitseerimisel on kasutatud järgmist jaotust:

Väga sage	( $\geq 1/10$ )
Sage	( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )
Aeg-ajalt	( $\geq 1/1\ 000$ kuni $1/100$ )
Harv	( $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$ ),
Väga harv	( $< 1/10\ 000$ )
Teadmata	(ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kõrvaltoimete esinemissagedused on hinnatud turustamisjärgselt spontaansete teadete põhjal.

##### Närvisüsteemi häired

Väga harv: peavalu (mõnikord raske), väsimus ja pearinglus, pöörduvad tahtmatud liigutused

##### Psühhiaatrilised häired

Väga harv: pöörduv segasusseisund, rahutus, hallutsinatsioonid, depressioon

Neid kõrvaltoimeid on kirjeldatud peamiselt raskesti haigetel ja eakatel patsientidel.

#### Silma kahjustused

Väga harv: pöörduv ähmane nägemine

Teatatud on ähmasest nägemisest, mis viitab akommodatsiooni muutustele.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: nahalööve

Väga harv: multiformne erüteem, sügelus, juuste suurenenud väljalangemine

#### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga harv: artralgia, müalgia, rabdomüolüüs.

#### Maksa ja sapiteede häired

Harv: ajutised ja pöörduvad muutused maksaensüümide aktiivsuses

Väga harv: epatiit (hepatotsellulaarne, kolestaatiline või segavorm) koos või ilma ikteruseta. Need on tavaliselt pöörduvad.

#### Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: kõhuvalu, kõhukinnisus, iiveldus (need sümptomid paranevad enamasti ravi jätkamisel)

Väga harv: äge pankreatiit, kõhulahtisus

#### Neerude ja kuseteede häired

Harv: plasma-kreatiniini väärtuste tõus (tavaliselt väike; normaliseerub ravi jätkamisel)

Väga harv: äge interstiitsiaalne nefriit

#### Südame häired

Väga harv: rütmihäired (tahhükardia, bradükardia, AV blokaad)

#### Vaskulaarsed häired

Väga harv: vaskuliit, kardiovaskulaarne kollaps (esinev sagedus teadmata)

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: muutused vereanalüüsis (leukotsütopeenia ja/või trombotsütopeenia). Need on tavaliselt pöörduvad. Agranulotsütoos või pantsütopeenia, mõnikord koos luuüdi hüpoplaasia või aplaasiaga

#### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: rindade sümptomid ja rinnanäärme probleemid (näiteks günekomastia ja galaktorröa), libiido langus ja pöörduvad potentsihäired

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Teadmata: kopsupõletik (vt lõik 4.4), düspnoe

#### Immuunsüsteemi häired

Harv: ülitundlikkusreaktsioonid (nt eosinofiilia, urtikaaria, palavik, hüpotensioon, angioödem, neelamisraskused, bronhospasm, valu rinnus)

Väga harv: anafülaktiline šokk

Neid kõrvaltoimeid on kirjeldatud pärast ühekordse annuse manustamist.

Ranitidiini ohutust on hinnatud lastel vanuses 0...16 eluaastat ülihappesusega seotud haiguste puhul ja ravim oli üldiselt hästi talutav koos täiskasvanute omaga sarnase kõrvaltoimete profiiliga. Kasvu ja arenguga seotud pikaajalise ohutuse andmed on puudulikud.

## 4.9 Üleannustamine

Ranitidiin toime on väga spetsiifiline, mistõttu ei ole erilisi probleeme üleannustamisega. Kuni 6 g ranitidiini päevas on võetud Zollingeri-Ellisoni sündroomi raviks kõrvaltoimete tekkimiseta. Mürgistusnähtudega üleannustamise puhul on soovitatav kasutada sümptomaatilist ja toetavat ravi. Vajaduse korral saab veel imendumata toimeainet eemaldada maoloputuse ja imendunud toimeainet hemodialüüsi teel.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: histamiin H<sub>2</sub>-retseptorite antagonist, ATC-kood: A02BA02

Ranitidiin on konkureeriv H<sub>2</sub>-retseptorite antagonist. Ravim inhibeerib nii basaali- kui ka stimuleeritud maohappe sekretsiooni, vähendab happe- ja vähemal määral pepsiinisisaldust ning vähendab maomahla kogust.

Uuringutes, kus kasutati terapeutilist annust 150 mg kaks korda päevas, vähendas ranitidiin maohappe sekretsiooni 24 tunni jooksul keskmiselt 63% ja 69%, kusjuures öised happe sekretsiooni vähenemised olid 73% ja 90%. Profülaktilistes annustes (150 mg öhtul) põhjustas ranitidiin maohappe sekretsiooni vähenemise 24 tunni jooksul keskmiselt 42% ja 69%.

Raviannuses 300 mg ranitidiini öösel vähenes maohappe sekretsioon 24 tunni jooksul keskmiselt 50...60%, kusjuures öine happesekretsioon vähenes ligikaudu 90%.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

Ranitidiini biosaadavus on pidevalt umbes 50%, kuigi individuaalne varieeruvus on suur. Pärast suukaudset manustamist saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon keskmiselt 1,25...3 tunni jooksul. Ranitidiini plasmakontsentratsioonid annuses kuni ja kaasa arvatud 300 mg käituvad proportsionaalselt annusega. Plasmavalkudega seondumine on ligikaudu 15%. Ligikaudne jaotusruumala on täiskasvanutel 1,2...1,8 l/kg ja lastel 2,5 l/kg. Kliirensi koguväärtuse mõõtmisel täiskasvanutel saadi tulemuseks keskmine väärtus 570...710 ml/min. Lastel ja noorukitel mõõdeti kliirensi koguväärtuseks suuremate kõikumistega peaaegu 800 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Suukaudse manustamise järel eritub ranitidiin 24 tunni jooksul neerude kaudu umbes 30% osas muutumatusena, kuni 6% N-oksiidina ja väike osa demetüleerituna, S-oksiidina ja furaankarboksüülhappe analoogina. Eritumine toimub tervete neerudega isikutel põhiliselt tubulaarse sekretsiooni kaudu..

Eritumise poolväärtusaeg on tervete neerudega patsientidel suukaudse manustamise järel keskmiselt ligikaudu 2,3 kuni 3 tundi. See pikeneb neerupuudulikkusega isikutel kaks kuni kolm korda.

Ranitidiin tungib tserebrospinaalvedelikku ainult väga väikestes kogustes.

Ranitidiin läbib platsentaarbarjääri. Sünnituse ajal on loote nabaveenis mõõdetud ranitidiini kontsentratsiooni, mis vastab ema seerumi kontsentratsioonile. Ranitidiini sisaldus vastsündinu veres oli 12 tundi pärast sündi väga väike.

Ranitidiin eritub rinnapiima. Kaks tundi pärast ranitidiini manustamist oli piima ja plasmakontsentratsiooni suhe keskmiselt 1,9 (vahemik: 0,6...20,9).

### Patsientide erirühmad

#### *Lapsed (3-aastased ja vanemad)*

Piiratud farmakokineetilised andmed on näidanud, et ei ole olulisi erinevusi poolväärtusajajas (lastel vanuses 3 aastat ja rohkem vahemikus: 1,7...2,2 h) ja plasma kliirensis (lastel vanuses 3 aastat ja rohkem

vahemikus 9...22 ml/min/kg) lastel ning tervetel täiskasvanutel, kes saavad suukaudset ranitidiini, kui arvestatakse korrigeerimist kehakaaluga.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kroonilise toksilisuse kohta puuduvad uuringutes andmed, mis viitaksid kahtlusele seni teadmata kõrvaltoimete tekkimiseks inimestel.

Samuti puuduvad *in vivo* ja *in vitro* uuringute põhjal tõendid potentsiaalse reproduktsioonitoksilisuse, mutageense või kartsinogeense toime kohta.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mikrokristalne tselluloos, kopovidoon, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat, hüpromelloos (5 mPa s), polü[butüülmetakrülaad,(2-dimetüülaminoetüül)-metakrülaad, metüülmetakrülaad] (1:2:1), titaandioksiid E 171, kollane raudoksiid E 172, talk, makrogool 6000.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### Pakendi iseloomustus

Blisterpakendi koostis PA/Al/PVC, kaetud alumiiniumiga

#### Pakendi sisu

Originaalpakendis 20 õhukese polümeerikattega tabletti

Originaalpakendis 50 õhukese polümeerikattega tabletti

Originaalpakendis 100 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

BERLIN-CHEMIE (MENARINI GROUP) AG Glienicker Weg 125 D-12489 Berliin, Saksamaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

279999

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

28.10.1999/3.12.2014

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravmiametis kinnitatud detsembris 2014