

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RANISAN 75 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 84 mg ranitidiinvesinikkloriidi, mis vastab 75 mg ranitidiinile.

INN. *Ranitidinum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ümmargune, heleroosa polümeerikattega läätsekujuline tablett – diameetriga 7 mm, kaal 136 mg.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Mao ülihappesuse või kõrvetiste lühiajaline sümptomaatiline ravi.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

*Täiskasvanud (ka eakad) ja üle 16-aastased lapsed:* üks tablett vaevuste tekkimisel. Enamikele patsientidele on piisav annus 1...2 tabletti ööpäevas. Lubatud on võtta kuni 4 tabletti ööpäevas (300 mg 24 tunni jooksul).

Sümptomite püsimisel, halvenemisel või jätkumisel 2 nädala jooksul peab patsient pöörduma arsti poole.

*Alla 16-aastased lapsed:* kuni piisavate andmete saamiseni ei ole soovitatud kasutada.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravi algust tuleb kontrollida, et patsiendil ei ole pahaloomulist maokasvajad, eriti keskealistel ja vanematel patsientidel, kellel düspepsia on äsja tekkinud või kelle haigussümptomid on hiljuti muutunud, võrreldes nende varasema seisundiga. Maohaavandi sümptomaatiline paranemine pärast Ranisan 75 mg manustamist ei välista haavandi pahaloomulisust.

Ranitidiini bioloogiline poolväärtusaeg pikeneb neerupuudulikkuse korral vastavalt neerupuudulikkuse astmele (9,6...18,3 tundi anuuria korral).

Üle 65-aastastel on samuti poolväärtusaeg pikenenud 2,4...4 tunnini.

Maksapuudulikkusega patsientidel on ranitidiini biosaadavus suurenenud ligikaudu 20% võrreldes tervete vabatahtlikega.

Ranitidiinravi võib anda valenegatiivseid nahatesti vastuseid.

Üksikjuhtudel võib ranitidiin tekitada porfüüria ägedaid hoogusid, mistõttu tuleks vältida ranitidiini määramist patsiendile, kellel on esinenud äge porfüüria.

Ravimit ei ole soovitatav manustada alla 16-aastastele, sest ravimi ohutus ja annused sellele grupile ei ole kindlaks tehtud.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Ranitidiin on tugevatoimeline maohappe sekretsiooni inhibiitor. Kui ranitidiiniga üheaegselt kasutatakse ravimeid, mille imendumine sõltub mao keskkonna pH-st, tuleb arvestada, et nende ravimite biosaadavus võib väheneda. Samaaegne antikolinergiliste ravimite või väikestes annustes antatsiidide manustamine võib suurendada nende toimet. Suurtes annustes manustatud antatsiidid vähendavad ranitidiini imendumist.

Kui sukralfaadi suuri annuseid (2 g) manustatakse koos ranitidiiniga, võib viimase imendumine väheneda. Seda toimet ei ilmne, kui sukralfaadi ja ranitidiini manustamise vahe on 2 tundi.

Ranitidiini annuses 300 mg ja erlotiniibi samaaegne manustamine vähendas erlotiniibi ekspositsiooni (AUC) ja maksimaalset plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) vastavalt 33% ja 54% võrra. Samas kui erlotiniibi manustati 2 tundi enne või 10 tundi pärast ranitidiini annuse 150 mg kaks korda ööpäevas manustamist, vähenes erlotiniibi ekspositsioon (AUC) ja maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) vastavalt 15% ja 17%.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Ranitidiin läbib platsentaarbarjääri. Ranitidiini laiem kasutamiskogemus raseduse ajal on praeguseks ebapiisav. Eksperimentaalsed uuringud ei ole ranitidiini mutageensust, kantserogeensust või teratogeensust tõestanud. Ranitidiini kasutamisel raseduse ajal tuleb hoolega kaaluda loodet kahjustava toime võimalust. Ravimit tohib kasutada ainult kindlal näidustusel lühikese ajaperioodi vältel ja arsti soovitusel.

##### Imetamine

Ranitidiin imendub rinnapiima, kus kontsentratsioon on kõrgem kui naise vereplasmas. Pärast 150 mg ühekordset suukaudset annust on ranitidiini kontsentratsioonide suhe rinnapiimas ja plasmas 0,6...2,7 (2 tundi pärast manustamist), 1,1...10,2 (4 tundi pärast manustamist) ja 2,9...17,1 (8 tundi pärast manustamist). Pärast korduvat manustamist on see suhe isegi kõrgem. Ranitidiini kogus, mille vastsündinu saab rinnapiimaga, võib olla kuni 0,4...0,5 mg/kg/päevas, mis moodustab 11,9% imetavale emale manustatud annusest. Praeguseks ei ole veel teada, millist kahjulikku mõju see võib avaldada rinnapiimaga toidetavale imikule. Lähtuvalt ülaltoodust ei ole ranitidiini manustamine imetamise ajal soovitatav.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ranitidiin ei mõjuta üldjuhul reaktsiooni kiirust. Harva võivad kõrvaltoimetena tekkida peavalu, pearinglus, väsimus, mis võivad reaktsioonikiirust aeglustada. Toime võimendub koostoimes alkoholi või teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Ravim on üldiselt hästi talutav. Kõrvaltoimed esinevad 3...7% patsientidest.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud järgmiselt: väga sage (>1/10), sage (>1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100), harv (>1/10 000 kuni <1/1000), väga harv (1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

##### Vere ja lümfisüsteemi häired

*Väga harv:* vererakkude arvu muutused (leukopeenia, trombotsütopeenia). Need on tavaliselt pöörduvad. Agranulotsütoos või pantsütopeenia, mõnikord koos luuüdi hüpoplaasia või aplaasiaga.

### Immunsüsteemi häired

*Harv:* ülitundlikkusreaktsioonid (urtikaaria, ödeema, palavik, bronhospasm, hüpotensioon and rindkere valu).

*Väga harv:* anafülaktiline šokk.

Need kõrvaltoimed on võimalikud ka pärast ravimi ühekordset manustamist.

*Teadmata:* düspnoe.

### Psühhiaatrilised häired

*Väga harv:* mööduv vaimne segasusseisund, depressioon and hallutsinatsioonid. Täheldatud peamiselt raskelt haigetel patsientidel, vanemaealistel ja nefropaatilistel patsientidel.

### Närvisüsteemi häired

*Väga harv:* peavalu, peapööritus ja mööduvad tahtmatute liigutuste episoodid.

### Silma kahjustused

*Väga harv:* mööduv ähmane nägemine.

Kirjeldatud on ähmast nägemist, mis näitab akommodatsioonihäiret.

### Südame häired

*Väga harv:* sarnaselt teistele H<sub>2</sub>-retseptori antagonistidele bradükardia ja AV-blokaad, tahhükardia.

### Vaskulaarsed häired

*Väga harv:* vaskuliit.

### Seedetrakti häired

*Aeg-ajalt:* kõhuvalu, kõhukinnisus, iiveldus (need sümptomid taanduvad enamasti ravi jätkamisel).

*Väga harv:* äge pankreatiit, diarröa.

### Maksa ja sapiteede häired

*Harv:* pöörduvad muutused maksafunktsiooni näitajates.

*Väga harv:* hepatiit (hepatotsellulaarne, hepatokanalikulaarne või kombineeritud) koos või ilma ikteruseta.

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

*Harv:* lööve.

*Väga harv:* multiformne erüteem, alopeetsia.

### Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

*Väga harv:* artralgia ja müalgia.

### Neerude ja kuseteede häired

*Harv:* plasma kreatiniinisalduse suurenemine (tavaliselt kerge; normaliseerub ravi jätkudes).

*Väga harv:* äge interstitsiaalne nefriit.

### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

*Väga harv:* pöörduv impotentsus, günekomastia meestel, galaktorröa.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kuni 6 g ranitidiini manustamisel päevas ei tekkinud kõrvaltoimeid.

Üleannustamise ravi on sümptomaatiline, spetsiifilist antidooti ei ole, ranitidiin on dialüüsitav.

## 5. FARMAKOLOOGLISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Ranitidiin pärssib pöörduvalt mao limaskesta parietaalrakkudes H<sub>2</sub>-retseptorid, millega inhibeeritakse nii basaalne kui üle histamiini stimuleeritud maohappe sekretsioon.

Histamiini poolt stimuleeritud soolhappe sekretsiooni 50% pärssimiseks vajalik ranitidiini plasmakontsentratsioon on 165 ng/ml (150 mg ranitidiini ühekordsel suukaudsel manustamisel), on plasmakontsentratsioonid 403...411 ng/ml ja püsitase annusega 150 mg iga 12 tunni järel on 653 ng/ml, saavutatud kontsentratsioon kestab vähemalt 8 tundi.

Ranitidiin langetab vesinikuiooni kontsentratsiooni ja ka maos sekreteeritava vedeliku üldhulka. Mao happesuse langus on täielikus lineaarses vastavuses suukaudselt või parenteraalselt manustatud ranitidiini annusega.

Ranitidiin langetab pepsiini sekretsiooni sõltuvalt manustatud annusest. Läbi toime mao happesusele takistab ta pepsinogeeni muutumist aktiivseks pepsiiniks (kui pH > 4, ei transformatsiooni toimu). Sõltuvalt manustatud annusest suurendab ranitidiin söögitoru alumise sfinkteri toonust.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

#### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub ranitidiin kiiresti. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 1...3 tunniga. Pärast imendumist läbib ravim ulatusliku esmase maksapassaaži.

Ranitidiin absoluutne biosaadavus pärast suukaudset manustamist on vahemikus keskmiselt 50% (38...87,8%). Kui annus on vahemikus 20...300 mg, on sõltuvus manustatud annusest ja plasmakontsentratsioonist lineaarne. Manustamine pärast sööki ei oma mõjuta ranitidiini plasmakontsentratsiooni ja farmakokineetikat, võrreldes manustamisega tühja maoga. Ranitidiini ühekordse suukaudse annuse 150 mg manustamise järgselt on plasmakontsentratsioon 403...411 ng/ml. Sama annuse korduva manustamise järgselt 12-tunniste intervallidega tekib püsitaseme kontsentratsioon 653 ng/ml.

#### Jaotumine

Ranitidiini jaotusruumala pärast suukaudset manustamist on tasakaalu tingimuste korral 1,16...1,87 l/kg. Ranitidiin tungib kudedesse ja kehavedelikesse väga hästi. Kõrge sisaldus saavutatakse rinnapiimas, see tungib ka kesknärvisüsteemi, kus saavutatakse 15...20% plasmakontsentratsioonist.

#### Biotransformatsioon

Seondumine plasmavalkudega on ligikaudu 15%. Totaalne kliirens on 568...709 ml/min. Ranitidiini hepaatiline kliirens on parenteraalsel manustamisel ligikaudu 30% totaalsest ja suukaudsel manustamisel ligikaudu 70%.

Ranitidiini biotransformatsiooni tagajärjel tekib kolm peamist metaboliiti. Need kõik on farmakoloogiliselt inaktiivsed, kuid omavad suuremat hüdrofiilsust kui ranitidiin ise, mistõttu nad ei eritu uriiniga. Individuaalsete metaboliitide koguse vastastikusel suhtes ei ole märkimisväärset erinevust leitud. Ranitidiin metaboliseerub peamiselt ranitidiinlämmastikoksiidiks (3...5%), ranitidiin-S-oksiidiks (1,1...1,7%) ja desmetüülrانيتidiiniks (1,7...2,4%).

#### Eritumine

Ligikaudu 25...30% suukaudselt ja 70% aeglaselt intravenoosselt manustatud annusest eritub neerude kaudu muutumatult 24 tunni jooksul. Ranitidiin eritub neerude kaudu glomerulaarse filtratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni teel.

### Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkusega patsientidel on bioloogiline poolväärtusaeg pikenenud vastavalt neerupuudulikkuse astmele, anuuria korral kuni 9,6...18,3 tunnini.

Üle 65-aastastel patsientidel on bioloogiline poolväärtusaeg samuti kergelt pikenenud – 2,2...4 tunnini.

Maksapuudulikkuse korral on ranitidiini biosaadavus võrreldes tervete vabatahtlikega suurenenud kuni 20%. Seetõttu on maksapuudulikkusega patsientidel ranitidiini plasmataase kõrgem. Ranitidiin on hemodialüüsiga hästi eemaldatav (kuni 56% ühe protseduuriga).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Akuutse toksilisuse hindamine viidi läbi hiirtel ja rottidel pärast suukaudset manustamist (läbi maosondi) ja pärast intramuskulaarset manustamist.

Tulemused näitavad, et pärast suukaudset manustamist oli isastel hiirtel  $DL_{50}=1058,6$  mg/kg (903,5 kuni 1289,1) ja emastel hiirtel 839,9 mg/kg (778,3 kuni 963,1), isastel rottidel 2703,0 mg/kg (2115,6 kuni 3114,4) ja emastel rottidel 1567,4 mg/kg (1413,2 kuni 1840,7).

Pärast intramuskulaarset manustamist oli isastel hiirtel  $DL_{50}=596,1$  mg (503,0...1139,4) ja emastel hiirtel 520,9 mg/kg (476,5...563,8), isastel rottidel 2523,8 mg/kg (2353,8...2719,4) ja emastel rottidel 2236,8 mg/kg (2157,3...2317,3).

Osaliselt hinnati ja määrati  $DL_{50}$  katseloomadel surmajärgselt või ellujäänute surmamise järgselt histoloogiliselt (negatiivsed leiud).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mikrokristalliline tselluloos

Maisitärklis

Kopovidoon 25

Magneesiumstearaat

Hüpromelloos 2506/15

Hüpromelloos 2506/5

Makrogool 6000

Titaandioksiid

Kollane raudoksiid

Punane raudoksiid

Simetikoon

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida valguse ja niiskuse eest kaitstult, temperatuuril kuni 25 °C.

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

Al/Al blister, pappkarp.

10 või 20 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

PRO.MED.CS Praha a.s.  
Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

412303

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.04.2003  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Mai 2019