

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inside Brus 150 mg poretabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 poretabletti sisältää ranitidiinihydrokloridia vastaten 150 mg ranitidiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Laktoosimonohydraatti 250 mg

Sorbitoli 0,7 mg

Aspartaami 5,0 mg

Natrium 402 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Poretabletti

Keltainen (hieman täplikäs), pyöreä, sileä tabletti, jossa toisella puolella on jakouurre.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pohjukaissuolihaava, hyvänlaatuinen mahahaava, todettu esim. endoskopian ja histologisen tutkimuksen avulla, refluksiesofagiitti ja Zollinger-Ellison syndrooma. Närästyksen ja happamien röyhtäisyjen lyhytaikainen oireiden mukainen hoito gastroesofagiaalisen refluksisairauden yhteydessä.

Refluksiesofagiittipotilaiden ylläpitohoito.

Kroonisen pohjukaissuolihaavan uusiutumista estävä ehkäisyhoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset:

Pohjukaissuoli- ja mahahaavassa normaali annos on 300 mg vuorokaudessa, joko 300 mg yöksi tai 150 mg aamulla ja illalla. Tarvittaessa annos voidaan nostaa 300 mg:aan aamulla ja illalla.

Hoitoaika on tavallisesti neljä viikkoa, yksittäisillä potilailla esim. samanaikaisen ei-steroidisen tulehduskipulääkehoidon aikana 8 viikon hoitoaika saa aikaan paremman haavan paranemisen.

Ehkäisyhoidossa normaali annos on 150 mg illalla.

Refluksiesofagiitin hoidossa normaali annos on 150 mg aamulla ja illalla, vaihtoehtoisesti 300 mg yöksi, 4-8 viikon ajan. Annostus ja hoitoaika tulee kuitenkin arvioida yksilöllisesti sairauden vaikeusasteen perusteella. Vaikeissa tapauksissa voidaan vuorokausiannos nostaa 600 mg:aan, joka jaetaan useampaan annokseen.

Ylläpitohoidoksi suositellaan 150 mg aamulla ja illalla. Ennen refluksiesofagiitin pitkäaikaishoitoa, diagnoosi on varmistettava endoskopialla.

Gastroesofageaalisen refluksisairauden aiheuttamien oireiden hoitoon normaaliannos on 150 mg aamulla ja illalla, vaihtoehtoisesti 1 tabletti tarvittaessa, kuitenkin korkeintaan 2 tablettia vuorokaudessa. Lisätutkimukset ovat tarpeen, jos oireet eivät helpotu 2-4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

Zollinger-Ellison syndrooman hoitoon tulee käyttää 150 mg aloitusannosta, joka annetaan kolme kertaa päivässä. Annosta voidaan lisätä tarvittaessa.

Pediatriset potilaat:

Kokemuksia ranitidiinin käytöstä lapsilla on rajoitetusti. Jos mahanesteen erityksen estäminen on toivottavaa annetaan 5 mg/painokg/vrk.

Munuaisten vajaatoiminta:

Puoliintumisaika plasmassa pitenee heikentyneen munuaistoiminnan vaikutuksesta ja merkittävän munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä annos tulee puolittaa (kreatiniinipuhdistuma 5-50 ml/min). Suun kautta tapahtuvassa hoidossa on suositeltavinta antaa 150 mg yöksi.

Antotapa

Porettabletti liukenee nopeasti puoleen lasilliseen vettä, jolloin muodostuu kirkas keltaoranssi liuos.

Ranitidiini poistuu elimistöstä hemodialyysissa. Dialyysihoidossa olevien potilaiden tulee tämän takia ottaa ranitidiinia vasta dialyysin jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoimintaa, vaikeaa maksasairautta tai akuuttia porfyriaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Yksittäiset kliiniset raportit viittaavat siihen, että ranitidiini saattaa aiheuttaa akuutteja porfyriakohtauksia. Tämän vuoksi ranitidiinin käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on aiemmin ollut akuutteja porfyriakohtauksia.

Epäilty ulkussairaus tulee varmistaa varhaisessa vaiheessa röntgen- tai endoskopiatuskimuksella.

Maligniteetti on suljettava pois mahahaavan ja dyspepsian hoidossa (vähintään keski-ikäisillä potilailla, joiden dyspepsiaoireet ovat uusia tai muuttuneet äskettäin), sillä ranitidiinihoito saattaa peittää mahasyövän oireet.

Ranitidiini eliminoiduu munuaisten kautta, joten sen pitoisuudet plasmassa ovat suurentuneet potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Annostusta on muutettava kohdassa 4.2 (Munuaisten vajaatoiminta) kuvatulla tavalla.

Jos potilas on iäkäs tai hänelle on krooninen keuhkosairaus, diabetes tai heikentynyt immuunivaste, avohoitokeuhkokuumeen riski saattaa suurentua.

Suuri epidemiologinen tutkimus osoitti, että ranitidiinin käyttäjillä on lisääntynyt riski saada avohoitopneumonia verrattuna niihin, jotka olivat lopettaneet lääkityksen. Mukautettu suhteellinen riskinkasvu oli 1,82 (95 % luottamusväli, 1,26–2,64). Lisääntynyt riski on pääasiassa potilailla, joilla on krooninen keuhkosairaus, diabetes, sydämen vajaatoimintaa ja vastustuskyky on alentunut.

Säännöllinen seuranta on suositeltavaa potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä ja ranitidiinia. Tämä koskee etenkin iäkkäitä potilaita ja potilaita, joilla on ollut peptinen haavauma.

Tämä lääkevalmiste sisältää 402 mg natriumia per porettabletti, joka vastaa 21 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämän lääkevalmisteen enimmäisvuorokausiannos vastaa 80 % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista

Inside Brus -valmisteen natriumpitoisuuden katsotaan olevan korkea. Tämä tulee ottaa erityisesti huomioon potilailla, joilla on ruokavalion suolarajoitus. Verenpainetautia sekä sydän- ja verisuonitautia sairastavien tulee noudattaa varovaisuutta.

Tämä lääkevalmiste sisältävää 5 mg aspartaamia per poretabletti. Aspartaami metaboloituu fenyyialaniiniksi; tällä on merkitystä potilaille, joilla on fenyyliketonuria. Nonkliinistä tai kliinistä tietoa aspartaamin käytöstä alle 12 viikon ikäisille vauvoille ei ole saatavana arviointia varten.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,7 mg sorbitolia per poretabletti. Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

Inside Brus sisältää laktoosia (250 mg laktoosimonohydraattina per poretabletti). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ranitidiini saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden imeytymiseen, metaboliaan tai munuaisteitse tapahtuvaan eliminaatioon. Farmakokinetiikan muutokset saattavat edellyttää ko. lääkkeen annostuksen muuttamista tai hoidon keskeyttämistä.

Mahdollisia yhteisvaikutusmekanismeja on useita, mm. seuraavat:

1. Mahan pH-arvon muutokset

Tiettyjen lääkkeiden biologinen hyötyosuus saattaa muuttua. Imeytyminen voi joko tehostua (esim. triatsolaami [30 % tehostuminen, mikä saattaa korostaa vaikutuksia], midatsolaami, glipitsidi) tai heikentyä (esim. ketokonatsoli, atatsanaviiri, delavirdiini, gefitinibi).

2. CYP450-välitteisen järjestelmän esto

Tavanomaisina hoitoannoksina ranitidiini ei voimista tämän entsyymijärjestelmän inaktivoimien lääkkeiden vaikutusta (esim. diatsepaami, lidokaiini ja propranololi).

Kumariiniantikoagulanttien (esim. varfariinin) käytön yhteydessä on ilmoitettu protrombiiniajan muutoksia. Näiden lääkkeiden pienen terapeuttisen leveyden vuoksi protrombiiniajan pidentymisen tai lyhentymisen tarkka seuranta on suositeltavaa, jos potilas käyttää samanaikaisesti ranitidiinihoitoa. Useissa tapausselostuksissa on kuvattu plasman teofylliinipitoisuuksien suurenemista. Tätä yhteisvaikutusta ei havaittu lukuisissa kliinisissä tutkimuksissa. Sen mahdollista esiintymistä joissakin tapauksissa ei silti voida sulkea pois saatavilla olevien tietojen perusteella. Myös plasman fenyyloinipitoisuuksien suurenemista on ilmoitettu.

3. Kilpailu munuaistubuluserityksestä

Ranitidiini eliminoituu osittain kationijärjestelmän kautta, joten se saattaa vaikuttaa muiden samaa reittiä eliminoituvien lääkkeiden puhdistumaan. Suuret ranitidiiniannokset (esim. Zollinger–Ellisonin oireyhtymän hoidossa käytettävät) saattavat vähentää prokaiiniamidin ja N-asetyyliprokaiiniamidin erittymistä, mikä suurentaa kyseisten lääkkeiden pitoisuutta plasmassa.

Seuraavien yhteisvaikutuksien kliinistä merkitystä ei ole varmistettu:

Alkoholi

Alkoholin vaikutus ja pitoisuus plasmassa voivat nousta ranitidiinin ja kohtalaisen alkoholin yhteiskäytön seurauksena.

Sukralfaatti

Ranitidiinin imeytymisen väheneminen on yhdistetty korkeiden sukralfaattiannosten (2 g) käyttöön. Tätä ei tapahdu, jos sukralfaatti otetaan kaksi tuntia ranitidiiniannostuksen jälkeen.

Antasidit

Ranitidiinin biologinen hyväksikäytettävyys heikkenee samanaikaisen antasidien käytön yhteydessä.

Amprenaviiri

Amprenaviiripitoisuudet seerumissa voivat alentua, kun ranitidiinia annetaan samanaikaisesti. Fosamprenaviirin (1400 mg kerta-annos) kanssa samanaikaisesti otettu ranitidiini (300 mg kerta-annos) alensi amprenaviirin pitoisuutta (AUC) plasmassa 30 % ja pienensi C_{max} -arvoa 51 %. Amprenaviirin C_{min} (C_{12h})-arvossa ei kuitenkaan havaittu muutosta. H_2 -reseptoriantagonistin ja fosamprenaviirin yhteiskäytössä ei kummankaan lääkkeen annoksen säätäminen ole tarpeen.

Sakinaviiri

Kliinisessä kahdentoista vapaaehtoisen miehen tutkimuksessa sakinaviirin antaminen samanaikaisesti ranitidiinin ja ruoan kanssa johti suurempaan sakinaviiri-altistukseen kun anto pelkästään ruoan kanssa. Sakinaviirin AUC-arvo oli 67 % suurempi. Nousua ei pidetä kliinisesti merkittävänä eikä sakinaviiriannoksen säätäminen ole tarpeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Ranitidiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläinkokeissa ei ollut vaikutusta urosten tai naaraitten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Ranitidiini läpäisee istukan. Kuten muitakin lääkkeitä, ranitidiinia saa käyttää raskauden aikana vain, jos se katsotaan välttämättömäksi.

Imetys

Ranitidiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Kuten muitakin lääkkeitä, ranitidiinia saa käyttää imetyksen aikana vain, jos se katsotaan välttämättömäksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Haittavaikutuksia, kuten huimausta ja väsymystä voi esiintyä, mikä tulee ottaa huomioon ajettaessa autoa tai suoritettaessa muita tarkkuutta vaativia tehtäviä.

4.8 Haittavaikutukset

Esiintymistiheyttä on kuvattu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittatapahtumien esiintymistiheydet on arvioitu markkinoille tulon jälkeisten spontaanien raporttien perusteella.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Verenkuvan muutokset (leukopenia, trombosytopenia). Muutokset ovat yleensä korjautuvia.
	Harvinainen	Agranulosytoosi tai pansytopenia, johon voi liittyä luuytimen hypoplasiaa tai aplasiaa.
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Yliherkkyysoireet (nokkosihottuma, angioedeema, kuume, bronkospasmi, hypotensio ja rintakipu).
	Hyvin harvinainen	Anafylaktinen sokki.
	Tuntematon	Hengenahdistus. Näitä tapahtumia on ilmoitettu kerta-annoksen

		jälkeen.
Psykkiset häiriöt	Hyvin harvinainen	Ohimenevä sekavuus, masentuneisuus ja aistiharhat. Näitä haittavaikutuksia on raportoitu pääasiassa vakavasti sairailta potilailla, iäkkäillä ja munuaissairauksista kärsivillä potilailla.
Hermosto	Hyvin harvinainen	Päänsärky (joka voi olla vaikeaa), huimaus ja ohimenevät tahdosta riippumattomat liikehäiriöt. Vapina ja myoklonia.
Silmät	Hyvin harvinainen	Ohimenevä näön hämärtyminen. Näön hämärtymistä on ilmoitettu, mikä viittaa akkommodaatiomuutoksiin.
Sydän	Hyvin harvinainen	Bradykardia, AV-katkos, takykardia.
Verisuonisto	Hyvin harvinainen	Vaskuliitti.
Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinainen	Akuutti pankreatiitti.
	Melko harvinainen	Vatsakipu, ripuli, ummetus, pahoinvointi (oireet lievittyvät yleensä hoidon jatkuessa).
Maksa ja sappi	Harvinainen	Maksan toimintakoetulosten tilapäiset muutokset.
	Hyvin harvinainen	Hepatiitti (hepatosellulaarinen, hepatokanalikulaarinen tai sekamuotoinen), johon voi liittyä ikterusta. Ilmiö oli yleensä korjautuva. Maksan vajaatoiminta (fataaleja tapauksia on raportoitu).
Iho ja ihonalainen kudος	Harvinainen	Ihottuma.
	Hyvin harvinainen	Erythema multiforme, alopesia.
	Tuntematon	Kosketusihottuma.
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Artralgia, myalgia.
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Akuutti interstitiaalinenfriitti.
	Harvinainen	Kohonnut plasman kreatiniini (yleensä lievä; normalisoituu hoidon jatkuessa).
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen	Ohimenevä impotenssi, rintaoireet ja rintojen reaktiot (kuten gynekomastia ja galaktorrea).
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys.

Pediatriset potilaat

Ranitidiinin turvallisuutta on arvioitu 0–16-vuotiailla lapsilla, joilla on liukahappoisuuteen liittyvä sairaus. Ranitidiini oli yleensä hyvin siedetty ja haittatapahtumaprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla. Pitkäaikaisturvallisuudesta (etenkin kasvun ja kehityksen suhteen) on rajallisesti tietoa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Ranitidiinin vaikutus on hyvin spesifinen, eikä ranitidiiniyliannostus todennäköisesti aiheuta erityisiä haittoja.

Aikuiselle 7,5 g ei aiheuttanut lainkaan tai aiheutti lievän myrkytyksen. 2,5 mg 4 kertaa vuorokaudessa aiheutti 3-kuukautiselle lapselle opistotonuksen. 150 mg 3-vuotiaalle lapselle ei aiheuttanut oireita. Bradykardiaa ja dyspneaa on kuvattu. Koordinoimaton lihasaktiviteetti, krampit.

Hoito

Oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva hoito tarpeen mukaan. Aluksi voidaan antaa lääkehiiltä. Atropiinilla voidaan yrittää hoitaa bradykardiaa. Tarvittaessa ranitidiini voidaan poistaa plasmasta hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Ranitidiini, kemiallisesti substituoitu aminoalkyyilifuraani, on H₂-reseptoriantagonisti, joka kompetitiivisesti estää histamiinin vaikutusta H₂-reseptoreissa. Ranitidiini estää sekä basaalista että stimuloitua mahanesteen eritystä vähentäen sen volyymia ja suolahappopitoisuutta. Mahanesteen volyymin vähentyminen pienentää myös pepsinogeenin kokonaiserytystä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Ruoka ei vaikuta imeytymiseen. Suun kautta otetun 150 mg annoksen jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2-3 tunnin kuluttua. Suurista yksilöllisistä vaihteluista huolimatta seerumin ranitidiinipitoisuuden ja suolahapon erityksen välillä on yhteys. Noin 100 mikrog/l seerumpitoisuus estää 50 % stimuloitua suolahapon eritystä 8 tunnin ajan. Suun kautta otetun 150 mg kerta-annoksen jälkeen on suolahapon erityksen estymisen todettu kestävän 12 tuntia. Potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, ranitidiinin puoliintumisaika pitenee.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Jos maksan toiminta on heikentynyt voimakkaasti, vähenee ranitidiinin ensikierron metabolia, jolloin seerumpitoisuus ja biologinen hyötyosuus lisääntyvät. Ranitidiini erittyy osittain virtsaan, suun kautta otetusta ranitidiiniansiannoksesta noin 40 %. Annoksesta noin 10 % erittyy biologisesti inaktiivisina metaboliitteina, loput ovat muuttumattomana ranitidiinina. Ranitidiinin imeytyminen on nopeampaa poretabletista kuin tavallisesta tabletista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, yleistä toksisuutta, reproduktiotoksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien, konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsyklamaatti

Aspartaami

Laktoosimonohydraatti

Sakkariininaatrium

Sitruunahappo

Natriumvetykarbonaatti

Natriumkarbonaatti, vedetön

Sorbitoli

Mannitoli
Simetikoni
Natriumsitraatti
Väriaine (kurkumiini E100)
Hedelmä- aromi (sorbitoli, mannitoli, vedetön kolloidinen piidioksidi, glukonolaktoni, appelsiiniaromijauhe, luonnollinen appelsiiniöljy, mandariiniöljy, maltodekstriini).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Säilytä alle 30°C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polypropyleeniputkilo.
Putkilot on suljettu tulpalla, jossa on kuivatusaine.

10 poretablettia (1 x 10)

20 poretablettia (2 x 10)

30 poretablettia (3 x 10)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda OTC AB
Box 906
170 09 Solna
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17056

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.10.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.7.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.2.2019