

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Burana 100 mg pehmeät purukapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi purukapseli sisältää 100 mg ibuprofeenia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Kapseli voi sisältää jäämiä soijalesitiinistä (E 322).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Pehmeä purukapseli.

Oranssinvärinen, nelionmuotoinen geelikapseli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tilapäiset kipu- ja kuumetilat, kuten virusten aiheuttaman nuhakuumeen ja influenssan oireet, lihas- ja nivelkiput, päänsärky, migreeni, reumasärky, kuukautiskivut ja hammassärky.

Pitkäaikaiseen käyttöön vain lääkärin määräyksestä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tämä valmiste on tarkoitettu vain lyhytaikaiseen käyttöön. Jos tätä lääkettä on käytettävä lapsella tai nuorella yli kolme päivää tai oireet pahenevat niin lääkäriin on otettava yhteyttä.

Oireiden lievittämiseen on käytettävä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat:

Ikä	Paino	Annostus
4–8 vuotta	21–25 kg	2 purukapselia enintään 3 kertaa vuorokaudessa
8–12 vuotta	26–40 kg	2 purukapselia enintään 4 kertaa vuorokaudessa

Tarvittaessa seuraava annos annetaan noin 6–8 tunnin kuluttua edellisestä annoksesta. Lasten maksimi kerta-annos on 10 mg/kg ja maksimi vuorokausiannos on 30 mg/kg.

Kapselit tulee pureskella kunnolla ennen nielemistä. Niitä ei saa niellä kokonaisina. Aikuisen tulee valvoa lasta, että hän saa purukapselin pureskeltua ja nieltä turvallisesti. Kapselit voidaan pilkkoa pienempiin osiin

pureskelun helpottamiseksi. Alle 6-vuotiaille lapsille voidaan myös antaa lasillinen vettä kapseleiden pureskelun ja nielemisen jälkeen, jotta varmistetaan lääkkeen kulkeutuminen mahalaukkuun. Lääkkeenoton jälkeinen veden nauttiminen on suositeltavaa myös vanhemmille lapsille.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

2–4 purukapselia tarvittaessa 1–3 kertaa vuorokaudessa 4–6 tunnin välein. 1 200 mg:n vuorokausiannosta ei saa ylittää.

Iäkkäät

Tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien) käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta käytettäessä niitä iäkkäille potilaille. Iäkkäille potilaille voi muita potilaita herkemmin tulla haittavaikutuksia ja heillä on kohonnut riski saada mahdollisesti hengenvaarallinen ruoansulatuskanavan verenvuoto, haavauma tai perforaatio (ks. kohta 4.4). Jos hoito katsotaan välttämättömäksi, on käytettävä pienintä mahdollista annosta ja lyhyintä mahdollista hoitoaikaa. Hoidon tarvetta on seurattava säännöllisesti ja hoito on lopetettava, jos tuloksia ei saavuteta tai ilmenee yliherkkyyttä.

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti, annoksen on oltava mahdollisimman pieni ja sitä on annettava mahdollisimman lyhyen aikaa, joka tarvitaan oireiden hallintaan saamiseksi, ja munuaisten toimintaa on tällöin seurattava. (Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat, ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti, annoksen on oltava mahdollisimman pieni ja sitä on annettava mahdollisimman lyhyen aikaa, joka tarvitaan oireiden hallintaan saamiseksi, ja maksan toimintaa on tällöin seurattava. (Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat, ks. kohta 4.3).

Antotapa

Kapselit tulee pureskella ennen nielemistä.

Lääkkeenoton jälkeen veden nauttiminen on suositeltavaa erityisesti lapsilla ja potilailla, jotka kärsivät nielemisvaikeuksista.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- aiempi yliherkkyysreaktio (esim. astma, nuha, nokkosihottuma tai angioedeema) asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä
- maapähkinä- tai soija-allergia (valmiste saattaa sisältää soijalesitiinijäämiä)
- aiemmin sairastettu ruoansulatuselimistön verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt aiempaan tulehduskipulääkehoitoon
- aktiivinen peptinen haava tai verenvuotoa (kaksi tai useampia todettuja haavauma- tai verenvuotojaksoja) tai niitä on aiemmin esiintynyt toistuvasti
- vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)
- vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV) tai sepelvaltimotauti (ks. kohta 4.4)
- viimeinen raskauskolmannes (ks. kohta 4.6)
- merkittävä elimistön kuivumistila (oksentelu, ripulin tai riittämättömän nesteensaannin seurauksena)
- aivoverenvuotoa tai muu aktiivinen verenvuoto
- hematopoeesin häiriöt, joiden alkuperää ei tunneta
- alle 4 vuoden ikä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ibuprofeenin samanaikaista käyttöä muiden tulehduskipulääkkeiden, myös syklo-oksigenaasi-2-entsyymin (COX-2) selektiivisten estäjien, kanssa on vältettävä.

Astmapotilaiden on käännyttävä lääkärin puoleen ennen ibuprofeenin käyttöä (ks. jäljempänä).

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän hoitajakson ajan, joka tarvitaan oireiden hallintaan saamiseksi (ks. kohta 4.2 ja alla mainitut ruoansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset). Potilaiden, joita hoidetaan pitkäkestoisesti tulehduskipulääkkeillä, on käytävä lääkärin vastaanotolla säännöllisesti haittavaikutusten varalta.

Ibuprofeenia saa antaa seuraavien tilojen yhteydessä vain, kun hoidon hyödyt ja riski on punnittu tarkoin:

- systeeminen lupus erythematosus (SLE-tauti) tai muu autoimmuunisairaus
- perinnöllinen porfyriiniaineenvaihdunnan häiriö (esim. äkillinen ajoittainen porfyria)
- ensimmäinen tai toinen raskauskolmannes
- imetys.

Seuraavissa tapauksissa on oltava erityisen varovainen:

- ruoansulatuskanavan sairaudet, kuten krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (haavainen koliitti, Crohnin tauti)
- sydämen vajaatoiminta ja kohonnut verenpaine
- munuaisten vajaatoiminta
- maksan toimintahäiriö
- hematopoieesin häiriöt
- veren hyytymishäiriöt
- allergiat, heinänuha, nenän limakalvojen krooninen turvotus, adenoidit, krooninen ahtauttava keuhkosairaus, keuhkoastma, Quincken ödeema tai nokkosrokko
- heti suurten kirurgisten toimenpiteiden jälkeen.

Taustalla olevien infektioiden oireiden peittyminen

Burana voi peittää infektion oireita, jolloin asianmukaisen hoidon aloittaminen voi viivästyä, mikä pahentaa infektion seurauksia. Näin on havaittu tapahtuvan bakteeriperäisen sairaalan ulkopuolella saadun keuhkokuumeen ja vesirokon bakteeriperäisten komplikaatioiden yhteydessä. Kun Burana-valmistetta käytetään infekioon liittyvän kuumeen tai kivun lievittämiseen, infektiota on seurattava tiiviisti. Avohoidossa olevan potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos oireet jatkuvat tai pahenevat.

Ruoansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä on todettu ruoansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista tai aiemmin ilmenneistä vaikeista ruoansulatuskanavan haittavaikutuksista.

Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito on aloitettava pienimmillä saatavissa olevilla lääkeannoksilla. On myös harkittava suojaavien lääkkeiden, kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien määräämistä näille potilaille kuten myös potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka voi lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. alla ja kohta 4.5).

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodosta) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa.

Potilaita on varoitettava muista lääkkeistä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten kortikosteroideista, antikoagulanteista (kuten varfariini), selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä ja verihiihtaleiden aggregaatiota estävistä lääkkeistä (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

Jos ibuprofeenia saavalle potilaalle ilmaantuu ruoansulatuskanavan verenvuotoa tai haavaumia, hoito on lopetettava.

Tulehduskipulääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on jokin ruoansulatuskanavan sairaus, kuten haavainen paksusuolen tulehdus tai Crohnin tauti, sillä sairauden oireet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

Iäkkäät

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.2).

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

Kounisin oireyhtymän tapauksia on raportoitu ibuprofeenihoitoa saaneilla potilailla. Kounisin oireyhtymän määritelmänä ovat sydämen ja verisuoniston oireet, jotka johtuvat allergisesta reaktiosta tai yliherkkyysoireyhtymästä, johon liittyy sepelvaltimoiden supistumista ja joka johtaa mahdollisesti sydäninfarktiin.

Asianmukainen seuranta ja ohjeistus ovat tarpeen potilaille, joilla on aiemmin ollut kohonnut verenpaine ja/tai lievä tai keskivaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sillä tulehduskipulääkehoitoon on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön, kohonnutta verenpainetta ja turvotusta.

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2 400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppatapauksien riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus). Kaiken kaikkiaan epidemiologiset tutkimukset eivät viittaa siihen, että ibuprofeeni pieninä annoksina (esimerkiksi enintään 1 200 mg vuorokaudessa) liittyy kohonneeseen valtimoveritulppatapauksien riskiin.

Jos potilaalla on hoitamaton kohonnut verenpaine, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus II tai III), todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisverisuonten sairaus ja/tai aivoverisuonten sairaus, ibuprofeenin käyttöä hoidossa on harkittava huolellisesti ja suuria annoksia (2 400 mg vuorokaudessa) vältettävä.

Samoin on harkittava huolellisesti pitkäaikaisen hoidon aloittamista potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (kuten kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus tai tupakointi), etenkin jos hoito edellyttää suuria ibuprofeeniannoksia (2 400 mg vuorokaudessa).

Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset

Ibuprofeenin käytön yhteydessä on raportoitu vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia, mukaan lukien eksfoliativista dermatiittia, *erythema multiforme*, Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), lääkeyliherkkyysoireyhtymää (DRESS-oireyhtymää) ja akuuttia yleistynyttä eksentematoottista pustuloosia (AGEP), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmaantuu, ibuprofeenin käyttö on keskeytettävä heti ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (soveltuvien osin).

Munuaisvaikutukset

Ibuprofeeni vaikuttaa munuaisperfuusioon ja voi tämän takia aiheuttaa natriumin, kaliumin ja nesteen kertymistä potilaille, joilla ei ole aiemmin ollut munuaisten toimintahäiriöitä. Tämä voi aiheuttaa edeeman tai johtaa jopa sydämen vajaatoimintaan tai kohonneeseen verenpaineeseen herkällä potilailla.

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, ibuprofeenin pitkäaikainen käyttö eläimillä on aiheuttanut papillaarista nekroosia ja muita patologisia munuaismuutoksia. Ihmisillä on raportoitu akuuteista interstitiaalisista nefriiteistä, joihin on liittynyt hematuriaa, proteinuriaa ja toisinaan myös nefrootista oireyhtymää. Munuaistoksisuutta on ilmennyt myös potilailla, joilla prostaglandiinit ovat kompensatorisesti ylläpitäneet munuaisten verenvirtausta. Näille potilaille tulehduskipulääkkeiden käyttö voi aiheuttaa

annoksesta riippuvaisen prostaglandiinien muodostumisen vähenemisen, josta seuraa munuaisverenkierron heikkeneminen, mikä puolestaan voi joututtaa munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä. Potilaat, joilla on munuaisten, sydämen tai maksan vajaatoiminta, tai joilla on diureetti- ja ACE:n estäjä -lääkitys, tai jotka ovat iäkkäitä, ovat suurimmassa riskissä saada näitä reaktioita. Tulehduskipulääkehoidon keskeyttäminen palauttaa yleensä tilanteen hoitoa edeltäneelle tasolle.

Nestehukasta kärsivillä lapsilla ja nuorilla on munuaisten vajaatoiminnan vaara.

Muut varotoimet

Potilailla, joilla on tai on ollut keuhkoastma, krooninen nuha, nenän sivuontelotulehdus, nenäpolyyppeja, adenoideja tai allerginen sairaus, voi ilmetä bronkospasmeja, urtikariaa tai angioedeemaa.

Ibuprofeeni saattaa peittää infektion oireet ja löydökset (kuumeen, kivun ja turvotuksen).

Pitkäaikaisen, suuriannoksisen kipulääkkeiden käytön aikana voi esiintyä päänsärkyä, jota ei tule hoitaa suuremmilla lääkeannoksilla. Yleisesti ottaen kipulääkkeiden tapakäyttö, erityisesti erilaisten kipulääkeaineiden yhdistelmien, voi aiheuttaa pysyviä munuaisvaurioita ja johtaa munuaisten vajaatoiminnan riskiin (analgeetti-nefropatia).

Aseptisen meningiitin oireita (jäykkä niska, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, kuume tai sekavuus) on havaittu ibuprofeenihoidon aikana potilailla, joilla on jokin autoimmuunisairaus (esim. systeeminen lupus erythematosus, sekamuotoinen sidekudossairaus).

Ibuprofeeni saattaa estää ohimenevästi verihiutaleaggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa. Potilaita, joilla on veren hyytymishäiriötä tai jotka saavat antikoagulanttihoitoa, on siksi seurattava tarkoin.

Pitkäkestoisen ibuprofeenihoidon aikana munuaisten ja maksan toiminnan samoin kuin verenkuvan säännöllinen seuranta on välttämätöntä erityisesti riskipotilailta.

Alkoholin käyttöä on vältettävä, koska se saattaa voimistaa tulehduskipulääkkeiden etenkin ruoansulatuselimistöön ja keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia.

Ibuprofeenia käyttävien potilaiden on kerrottava lääkärille mahdollisista ruoansulatuskanavan haavaumiin tai verenvuotoon viittaavista oireista, näön hämärtymisestä, muista silmäoireista, ihottumasta, painonnoususta tai turvotuksesta.

Ibuprofeenin käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Ibuprofeenihoidon lopettamista tulisi harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

Apuaineet

Burana 100 mg purukapselit sisältävät glukoosia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoiminta, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Valmiste voi sisältää soijalesitiinijäämiä (E 322). Potilaiden, joilla on maapähkinä- tai soija-allergia, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ibuprofeenin ja seuraavien lääkeaineiden samanaikaista käyttöä on vältettävä:

Asetyyლისისყილიჰიპო პიენი ანოქსინა: Ibuprofeenin ja asetyyლისისყილიჰიპონ samanaikaista käyttöä ei yleisesti ottaen suositella, sillä se saattaa lisätä haittavaikutuksia.

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida pienen asetyyლისისყილიჰიპოannoksen vaikutuksen verihituleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että ibuprofeenin säännöllinen, pitkäaikainen käyttö saattaa heikentää pieniannoksisen asetyyლისისყილიჰიპონ sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

Muut tulehduskipulääkkeet: Useiden tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa ruoansulatuselimistön haavaumien ja verenvuodon riskiä synergististen vaikutustensa vuoksi. Ibuprofeenin ja muiden tulehduskipulääkkeiden samanaikaista käyttöä on siksi vältettävä (ks. kohta 4.4).

Antikoagulantit: Tulehduskipulääkkeet saattavat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin tai hepariinin, vaikutusta (ks. kohta 4.4). Jos niitä käytetään samanaikaisesti, potilaan hyytymisarvojen seuraamista suositellaan.

Tiklopidiini: Tulehduskipulääkkeitä ei saa käyttää yhdessä tiklopidiinin kanssa, sillä yhteiskäytössä verihituleiden toiminnan esto voi tehostua liikaa.

Metotreksaatti: Tulehduskipulääkkeet estävät metotreksaatin tubulaarista erittymistä, jolloin voi esiintyä tiettyjä aineenvaihduntaan liittyviä yhteisvaikutuksia, jotka johtavat metotreksaatin puhdistuman pienenemiseen. Ibuprofeenin käyttö 24 tuntia ennen metotreksaatin käyttöä tai 24 tunnin kuluessa sen jälkeen saattaa aiheuttaa metotreksaattipitoisuuden suurentumista ja sen toksisten vaikutusten voimistumista. Tulehduskipulääkkeiden ja suurten metotreksaattiannosten samanaikaista käyttöä on siksi vältettävä. Yhteisvaikutusten mahdollisuus on huomioitava myös pienten metotreksaattiannosten käytön yhteydessä, etenkin jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt. Yhdistelmähoidon yhteydessä on seurattava munuaisten toimintaa.

Ibuprofeenia (kuten muitakin tulehduskipulääkkeitä) on käytettävä varoen yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa:

Moklobemidi: Voimistaa ibuprofeenin vaikutusta.

Fenytoiini, litium: Ibuprofeenin samanaikainen käyttö fenytoiinin tai litiumvalmisteiden kanssa voi kohottaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia seerumissa. Seerumin litiumpitoisuutta on seurattava ja on suositeltavaa seurata myös seerumin fenytoiinipitoisuutta.

CYP-450-isoentsyymien 2C8- ja 2C9-induktorit, kuten fenytoiini, fenobarbitaali ja rifampisiini voivat teoriassa nopeuttaa ibuprofeenin eliminaatiota (ja mahdollisesti vaikuttaa ibuprofeenin tehoa heikentävästi). Näiden entsyymien inhibiittorit, esim. flukonatsoli, voivat puolestaan hidastaa ibuprofeenin eliminaatiota (ja mahdollisesti altistaa ibuprofeenin haittavaikutuksille).

Myös klofibraatti voi hidastaa ibuprofeenin metaboliaa, mutta tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Sydänglykosidit (esim. digoksiini): Tulehduskipulääkkeet saattavat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, hidastaa glomerulusten suodattumisnopeutta ja suurentaa sydänglykosidien pitoisuutta plasmassa. Seerumin digoksiinipitoisuuden seuranta suositellaan.

Diureetit ja verenpainelääkkeet: Diureetit ja ACE:n estäjät saattavat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta. Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää diureettien ja verenpainelääkkeiden, mukaan lukien ACE:n estäjien ja beetasalpaajien, tehoa. Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. potilaat, joilla on elimistön kuivumistila, tai iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt) ACE:n estäjien ja angiotensiini II estäjien samanaikainen käyttö syklo-oksigenaasia estävien

lääkevalmisteiden kanssa saattaa heikentää munuaisten toimintaa entisestään ja johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan. Tämä on yleensä korjautuvaa. Tällaisia yhdistelmiä on siksi käytettävä vain varoen, etenkin iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Potilasta on kehotettava juomaan riittävästi nestettä, ja munuaisarvojen säännöllistä seuranta on harkittava heti yhdistelmähoidon aloittamisesta lähtien.

Ibuprofeenin ja kaliumia säästävien diureettien samanaikainen käyttö saattaa johtaa hyperkalemiaan. Kaliumpitoisuuksia on siksi seurattava tarkoin.

Kaptopriili: Kokeellisista tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni kumoaa kaptopriilin natriumin erittymistä tehostavan vaikutuksen.

Aminoglykosidit: Tulehduskipuläkkeet voivat hidastaa aminoglykosidien eliminaatiota ja lisätä niiden toksisuutta.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI): Ruoansulatuselimistön verenvuodon vaara on suurentunut (ks. kohta 4.4).

Siklosporiini: Siklosporiinin käyttöön liittyvä munuaisvaurion vaara suurenee, kun sitä käytetään samanaikaisesti tiettyjen tulehduskipuläkkeiden kanssa. Tätä vaikutusta ei voida sulkea pois myöskään käytettäessä siklosporiinia ja ibuprofeenia yhdistelmänä.

Kolestyramiini: Kolestyramiinin ja ibuprofeenin samanaikainen käyttö johtaa ibuprofeenin imeytymisen pitkittymiseen ja vähenemiseen (25 %). Näiden lääkevalmisteiden annon välillä on oltava vähintään tunti.

Takrolimuusi: Munuaistoksisuuden vaara on suurentunut.

Tsidovudiini: HIV-positiivisilla hemofiliapotilailla, jotka saavat samanaikaisesti tsidovudiinia ja ibuprofeenia, on ollut viitteitä hemartroosin ja hematooman vaaran suurenemisesta. Hematotoksisuuden vaara saattaa olla suurentunut tsidovudiinin ja tulehduskipuläkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä. Verenkuva suositellaan määrittämään 1–2 viikon kuluttua näiden lääkkeiden yhteiskäytön aloittamisesta.

Ritonaviiri: Tulehduskipuläkkeiden pitoisuus plasmassa saattaa suurentua.

Mifepristoni: Jos tulehduskipuläkkeitä käytetään 8–12 päivän kuluessa mifepristonin antamisesta, ne saattavat heikentää mifepristonin tehoa.

Probenesidi tai sulfinpyratsoni: Ibuprofeenin eliminaatio saattaa heikentyä. Näiden lääkeaineiden urikosuurinen vaikutus heikkenee.

Kinoloniantibiootit: Tulehduskipuläkkeitä ja kinoloneja käyttävillä potilailla on suurentunut kouristusten ilmaantumisen vaara.

Sulfonyyliureat: Tulehduskipuläkkeet voivat voimistaa sulfonyyliureoiden hypoglykeemistä vaikutusta. Jos niitä käytetään samanaikaisesti, potilaan verensokeripitoisuuden seuraamista suositellaan.

Kortikosteroidit: Ruoansulatuselimistön haavaumien ja verenvuodon vaara on suurentunut (ks. kohta 4.4).

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkeaineet (esim. klopidooreeli ja tiklopidiini): Ruoansulatuselimistön verenvuodon vaara on suurentunut (ks. kohta 4.4).

Alkoholi, bifosfonaatit ja oksipentifylliini (pentoksifylliini): Saattavat voimistaa ruoansulatuselimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia ja suurentaa verenvuodon ja haavaumien vaaraa.

Baklofeeni: Baklofeenin toksisuus lisääntyy.

Neidonhiuspuu: Neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) saattaa suurentaa tulehduskipulääkkeisiin liittyvää verenvuotoriskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

On viitteitä, että syklo-oksigenaasi-/prostaglandiinisynteesin estäjät saattavat heikentää naisen hedelmällisyyttä ovulaatioon vaikuttamalla. Tämä korjautuu, kun hoito lopetetaan.

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 prosentista noin 1,5 prosenttiin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimestön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

Ibuprofeenin käyttö 20. raskausviikosta alkaen voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydramnionia. Tämä voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja se on yleensä korjaantuvaa, kun hoito lopetetaan. Lisäksi on ilmoitettu valtimotiehyen kuroumaa raskauden toisella kolmanneksella tapahtuneen hoidon jälkeen. Suurin osa tapauksista korjaantui, kun hoito lopetettiin. Täten raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ibuprofeenia ei saa käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää ibuprofeenia, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti. Oligohydramnionin ja valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaa, kun ibuprofeenille on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Ibuprofeenin käyttö on lopetettava, mikäli oligohydramnion tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen kurouma/sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen (ks. yllä olevat tiedot).

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihutaleiden aggregaation estoon ja mahdollisesti vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi ibuprofeeni on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Ibuprofeenia erittyä rintamaitoon, mutta lyhytaikaisessa käytössä hoitoannoksilla imevälle aiheutuvat riskit vaikuttavat epätodennäköisiltä. Jos pitkäkestoinen hoito kuitenkin määrätään, lapsen varhaista vieroittamista rintaruokinnasta on harkittava.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ibuprofeeni ei yleensä vaikuta haitallisesti ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Koska suurten annosten yhteydessä saattaa kuitenkin esiintyä haittavaikutuksia, kuten väsymystä, uneliaisuutta, kierto- ja huimausta

(yleinen) ja näköhäiriöitä (melko harvinainen), ajokyky ja koneidenkäyttökyky saattavat yksittäisissä tapauksissa heiketä. Samanaikainen alkoholin käyttö voimistaa tällaista vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin esiintyvät haittavaikutukset ovat luonteeltaan ruoansulatuselimistön haittoja. Peptisiä haavoja, perforaatioita tai ruoansulatuskanavan verenvuotoa voi esiintyä. Nämä voivat joskus olla hengenvaarallisia – etenkin iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4). Lääkkeen annon jälkeen on raportoitu pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, ruoansulatusvaivoja, vatsakipua, veriripulia, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta, koliitin ja Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4). Harvemmin on havaittu gastriittia.

Haittavaikutukset ovat pääasiallisesti annosriippuvaisia. Etenkin ruoansulatuskanavan verenvuodon esiintymisen vaara on annostuksesta ja hoidon kestosta riippuvainen. Muut tunnetut riskitekijät, ks. kohta 4.4.

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2 400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppataapahtumien riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus) (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu turvotusta, verenpaineen kohoamista ja sydämen vajaatoimintaa.

Haittavaikutukset ovat harvinaisempia silloin, kun enimmäisannos vuorokaudessa on 1 200 mg.

	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos					hematopoieesin häiriöt (anemia, leukopenia, trombositopenia, pansytopenia, agranulosytoosi). Ensimmäisiä oireita voivat olla: kuume, kurkkukipu, pinnalliset haavaumat suussa, flunssan kaltaiset oireet, vaikea-asteinen väsymys, nenä- ja ihoverenvuodot	
Immuunijärjestelmä			yliherkkyysoireet ¹ , kuten nokkosihottuma, kutina, purppura ja eksanteema, sekä astma-kohtaukset (joihin	lupus erythematosus -oireyhtymä	vaikea-asteiset yliherkkyysoireet. Oireita voivat olla: kasvojen turvotus, kielen turvotus, kurkunpään sisäinen turvotus, joka ahtauttaa hengitysteitä, hengenahdistus,	

	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
			liittyy toisinaan hypotensiota)		takykardia, verenpaineen lasku, anafylaktinen reaktio, angioedeema, hengenvaarallinen sokkitila.	
Psyykkiset häiriöt				masennus, sekavuus, aistiharhat		
Hermosto		päänsärky, uneliaisuus, kierto huimaus, väsymys, agitaatio, huimaus, unettomuus, ärtyisyys			aseptinen meningiitti ²	
Silmät			näköhäiriöt	toksinen amblyopia		
Kuulo ja tasapainoelin					tinnitus	
Sydän					sydämentykytys, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, akuutti keuhkoedeema, edeema	Kounisin oireyhtymä
Verisuonisto					hypertensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			nuha, bronkospasmi			kurkun ärsytys
Ruoansulatuselimistö	ruoansulatuselimistön häiriöt, kuten närästys, ruoansulatusvaivat, vatsakipu ja pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat, ripuli, ummetus	ruoansulatuselimistön haavaumat, toisinaan verenvuoto ja perforaatio (ks. kohta 4.4), piilevä verenhukka, josta voi aiheutua anemia, veriripuli, verioksennus, haavainen suutulehdus, koliitti, tulehdukselli-	gastriitti		esofagiitti, haimatulehdus, suoliston kuroumat	

	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 ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
		sen suolistosairauden paheneminen, koolonin divertikkelien komplikaatiot (perforaatio, fistelit)				
Maksa ja sappi					maksan toimintahäiriöt, maksavaurio, etenkin pitkäaikaiskäytössä, maksan vajaatoiminta, akuutti hepatiitti, ikterus	
Iho ja ihonalainen kudος			valo- yliherkkyys		vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset (mukaan lukien <i>erythema multiforme</i> , eksfoliativinen dermatiitti, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi), hiustenlähtö, nekrotisoiva faskiitti	lääke- yliherkkyys- oireyhtymä (DRESS- oireyhtymä), akuutti yleistynyt eksantema- toottinen pustuloosi (AGEP)
Munuaiset ja virtsatiet			edeeman kehittymisen, etenkin potilaille, joilla on korkea valtimoverenpaine tai munuaisten vajaatoimintaa, nefroottinen oireyhtymä, interstitiaalinen nefriitti, johon saattaa liittyä munuaisten		papillaarinen nekroosi erityisesti pitkäaikaisessa käytössä	

	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 ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
			vajaa-toimintaa			
Tutkimukset			veren urea-, seerumin trans- aminaasi- ja alkalisin fosfataasin pitoisuuksien suureneminen, hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen pieneneminen, trombosyytti- aggregaation estyminen, vuotoajan piteneminen, seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen, seerumin virtsahappopitoisuuden suureneminen			

¹Ibuprofeenihoidon seurauksena on raportoitu ilmenevän yliherkkyysoireita. Ne saattavat sisältää (a) ei-spesifisiä allergisia reaktioita sekä anafylaksiaa, (b) astmaa aiheuttavaa hengitysteiden aktiivisuutta, astman pahenemista, bronkospasmeja, hengenahdistusta tai (c) erilaisia iho-oireita kuten erityyppisiä kutisevia ihottumia, nokkosihottumaa, purppuraa, turvotusta sekä harvemmin esiintyvää kesivää ja rakkulaista dermatiittia (mukaan lukien epidermaalinen nekrolyysi ja erythema multiforme).

²Lääkkeen aiheuttaman aseptisen meningiitin patogeeninen mekanismi ei ole täysin tunnettu. Saatavilla oleva tieto tulehduskipulääkkeiden yhteydessä ilmenevästä aseptisestä meningiitistä kuitenkin osoittaa yliherkkyysoireita (ottaen huomioon ajallisen yhteyden lääkkeenoton yhteydessä ilmeneviin oireisiin sekä lääkkeen lopettamisen jälkeiseen oireiden poistumiseen). Aseptisen meningiitin oireita (jäykkä niska, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, kuume tai sekavuus) on havaittu ibuprofeenihoidon aikana potilailla, joilla on jokin autoimmuunisairaus (esim. systeeminen lupus erythematosus, sekamuotoinen sidekudossairaus).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten 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

Useimmille potilaille, jotka ovat ottaneet kliinisesti merkittäviä määriä tulehduskipulääkkeitä, kehittyy yliannostuksen oireina pahoinvointia, oksentelua, sydäntalouden kipua tai harvoissa tapauksissa ripulia. Tinnitusta, päänsärkyä, pyöräytystä, huimausta ja ruoansulatuskanavan verenvuotoja on myös todettu. Vaikea-asteisimmissa myrkytystapauksissa on esiintynyt keskushermostoon kohdistuvaa toksisuutta. Keskushermostotoksisuuden oireita ovat olleet uneliaisuus, ajoittainen kiihtymys ja sekavuus tai kooma. Satunnaisesti potilaat kärsivät kouristuksista. Lapsilla voi esiintyä myoklonisia kouristuksia. Vaikea-asteisissa myrkytystapauksissa voi ilmetä metabolista asidoosia ja protrombiiniaika/INR voi pidentyä, mikä johtuu todennäköisesti verenkierron olemassa olevista hyytymistekijöistä. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, maksavaurioita, matalaa verenpainetta, hengitystoiminnan lamaantumista ja syanoosia voi ilmetä. Astmaattikoilla astma voi pahentua.

Hoito

Yliannostuksen hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. On varmistettava, että hengitystiet ovat avoimet ja sydämen toimintaa sekä muita elintoimintoja tulee seurata, kunnes potilaan tila on vakaa. Mahahuuhtelua tai suun kautta otettavan lääkehiilen antoa suositellaan, jos potilas saapuu paikalle tunnin kuluessa siitä, kun hän on ottanut ibuprofeenia vähintään 400 mg/painokilo. Jos ibuprofeeni on jo imeytynyt, potilaalle voidaan antaa emäksisiä aineita, jotta happaman ibuprofeenin erittyminen virtsaan tehostuu. Jos potilaalla on toistuvia tai pitkittyneitä kouristuksia, niitä hoidetaan suonensisäisellä diatsepaamilla tai loratsepaamilla. Astman oireisiin tulee antaa keuhkoputkia laajentavaa lääkettä. Erityistä antidoottia ei ole saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, propionihappojohdokset, ATC-koodi: M01AE01

Ibuprofeeni on tulehduskipulääke, jolla on tulehdusta rauhoittavia, kipua lievittäviä ja kuumetta alentavia vaikutuksia. Kivun ja tulehduksen eläinmallien avulla on osoitettu, että ibuprofeeni estää tehokkaasti prostaglandiinisynteesiä. Ihmisellä ibuprofeeni lievittää tulehduksesta mahdollisesti johtuvaa tai siihen liittyvää kipua, turvotusta ja kuumetta. Ibuprofeeni estää prostaglandiinisynteesiä estämällä syklo-oksigenaasin toimintaa. Tämän lisäksi ibuprofeenilla on estävä vaikutus adenosiinidifosfaatilla tai kollageenilla stimuloituun verihiihtaleiden aggregaatioon.

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida pienen asetyylisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihiihtaleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa asetyylisalisyylihappolla on havaittu heikentynyttä vaikutusta tromboksaanin muodostumiseen ja verihiihtaleiden aggregaatioon, kun ibuprofeenia on otettu yksittäisenä 400 mg:n annoksena joko 8 tuntia ennen kuin henkilö on saanut lääkeainetta välittömästi vapauttavan asetyylisalisyylihappoannoksen (81 mg) tai 30 minuuttia sen jälkeen. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että ibuprofeenin säännöllinen, pitkäaikainen käyttö saattaa heikentää pieniannoksen asetyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

Ibuprofeeni estää prostaglandiinisynteesiä kohdussa ja vähentää siten kohdunsisäistä lepo- ja aktiivipainetta, kohdun supistelua kuukautisten yhteydessä sekä vereen vapautuvien prostaglandiinien määrää. Näiden seikkojen arvellaan selittävän kuukautiskipujen lievittymistä. Ibuprofeeni estää prostaglandiinisynteesiä munuaisissa, mikä voi riskipotilaille aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa, nesteretentiota sekä sydämen vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3).

Prostaglandiinit liittyvät ovulaatioon, joten prostaglandiinisynteesiä estävien lääkevalmisteiden käyttö saattaa siksi vaikuttaa naisen hedelmällisyyteen (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 5.3).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Ibuprofeeni imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta, ja huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1–2 tuntia ibuprofeenin annon jälkeen.

Jakautuminen

Ibuprofeeni jakautuu nopeasti koko elimistöön. Plasman proteiineihin sitoutuu noin 99 %.

Metabolia

Ibuprofeeni metaboloituu maksassa (hydroksylaatio, karboksylaatio).

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika terveillä henkilöillä on noin 2,5 tuntia. Farmakologisesti inaktiiviset metaboliitit erittyvät pääasiassa (90 %) munuaisten kautta, mutta myös sapen kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska ibuprofeeni on vakiintunut ja laajalti käytetty valmiste, sen prekliiniset turvallisuustiedot on hyvin dokumentoitu.

Ibuprofeenin subkrooninen ja krooninen toksisuus ilmeni eläinkokeissa pääasiassa ruoansulatuskanavan vaurioina ja haavaumina.

In vitro- ja *in vivo* -kokeissa ei ole todettu kliinisesti merkittäviä löydöksiä ibuprofeenin mutageenisuudesta. Rotilla ja hiirillä ei ole myöskään todettu karsinogeenisiä vaikutuksia. Ibuprofeeni estää ovulaatiota kaneilta ja heikentää munasolun kiinnittymistä eri eläinlajeilla (kani, rotta, hiiri). Lisääntymistutkimuksissa ibuprofeeni läpäisi istukan rotilla ja kaneilla. Emolle toksisilla annoksilla epämuodostumien ilmeneminen yleisty (esim. kammioiden väliseinän defektit).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Gelatiini

Nestemäinen glukoosi

Sakkaroosi

Fumariinihappo E 297

Sukraloosi E 955

Sitruunahappo E 330

Asesulfaami K E 950

Dinatriumedetaatti

Luonnonmukainen appelsiiniaromi

Glyseriini

Keltainen rautaoksidi E 172

Punainen rautaoksidi E 172

Puhdistettu vesi
Soijalesitiini E 322
Puhdistettu kookosöljy
Isopropyylialkoholi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC/PE/PVdC/alumiini-läpipainopakkaukset kotelossa.
Pakkaus koot: 10, 20 ja 30 kapselia.
Kaikkia pakkaus koot ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32143

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.6.2015
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 31.8.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Burana 100 mg mjuka tuggkapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tuggkapsel innehåller 100 mg ibuprofen.

Hjälpämne med känd effekt

Kapseln kan innehålla rester av sojalecitin (E 322).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Mjuk tuggkapsel.

Orangefärgad, fyrkantig gelkapsel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tillfälliga smärt- och febertillstånd, t.ex. i samband med influensa och förkylning som orsakas av ett virus, muskel- och ledsmärtor, huvudvärk, migrän, reumatisk smärta, menstruationssmärta och tandvärk.

För långvarigt bruk endast efter läkarens ordination.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Detta läkemedel är avsett endast för kortvarigt bruk. När det gäller barn och ungdomar ska man kontakta en läkare om detta läkemedel behöver användas längre än tre dagar eller om symtomen blir värre.

Lägsta effektiva dos ska användas under kortast möjliga tid för lindring av symtomen (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population:

Ålder	Vikt	Dosering
4–8 år	21–25 kg	2 tuggkapslar högst 3 gånger per dygn
8–12 år	26–40 kg	2 tuggkapslar högst 4 gånger per dygn

Vid behov kan nästa dos ges ca 6–8 timmar efter föregående dos. Maximal engångsdos för barn är 10 mg/kg och maximal dygnsdos är 30 mg/kg.

Kapslarna bör tuggas grundligt före sväljning. De får inte sväljas hela. Ett barn måste övervakas av en vuxen som ser till att barnet tuggar och sväljer tuggkapseln på ett tryggt sätt. Kapslarna kan delas i mindre delar för att underlätta tuggandet. Barn under 6 år kan också ges ett glas vatten efter att de tuggat och svält kapslarna

för att säkerställa att läkemedlet når magsäcken. Det rekommenderas att även äldre barn dricker vatten efter att de tagit läkemedlet.

Vuxna och unga över 12 år

2–4 tuggkapslar vid behov 1–3 gånger i dygnet med 4–6 timmars mellanrum. En dygnsdos på 1 200 mg och får inte överskridas.

Äldre patienter

Särskild försiktighet ska iakttas vid behandlingen av äldre patienter med NSAID-läkemedel. Äldre patienter kan vara mer utsatta för biverkningar än andra patienter och de har en förhöjd risk att få en eventuellt livshotande blödning, ett sår eller perforation i matsmältningskanalen (se avsnitt 4.4). Om behandlingen anses vara nödvändig, måste den minsta möjliga dosen förskrivas och behandlingstiden måste vara så kort som möjligt. Behovet av behandlingen måste övervägas regelbundet och behandlingen ska avslutas om inga resultat uppnås eller om det uppstår överkänslighet hos patienten.

Nedsatt njurfunktion

Om patientens njurfunktion är lätt eller medelsvårt nedsatt måste dosen vara så liten som möjligt och administreras under en så kort tid som möjligt för att få symtomen under kontroll, och njurarnas funktion måste i detta fall övervakas. (För patienter med svårt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Om patientens leverfunktion är lätt eller medelsvårt nedsatt måste dosen vara så liten som möjligt och administreras under en så kort tid som möjligt för att få symtomen under kontroll, och leverns funktion måste i detta fall övervakas. (För patienter med svårt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Kapslarna ska tuggas före sväljning.

Det rekommenderas att speciellt hos barn och patienter som har svårigheter att svälja, dricker vatten efter att de tagit läkemedlet.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tidigare överkänslighetsreaktioner (t.ex. astma, snuva, nässselfeber eller angioödem) i samband med användning av acetylsalicylsyra eller andra NSAID-läkemedel
- jordnöts- eller sojaallergi (preparatet innehåller eventuellt rester av sojalecitin)
- tidigare förekomst av blödning eller perforation i matsmältningskanalen med anknytning till tidigare behandling med NSAID-läkemedel
- aktivt peptiskt sår eller blödning (två eller flera iakttagna sår- eller blödningsperioder) eller tidigare återkommande förekomst av dessa
- svårt nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.4)
- svår hjärtsvikt (NYHA-klassificering IV) eller kranskärslsjukdom (se avsnitt 4.4)
- sista graviditetstrimestern (se avsnitt 4.6)
- betydande uttorkning (till följd av kräkningar, diarré eller otillräcklig vätskeintagning)
- hjärnblödningar eller annan aktiv blödning
- störningar i hematopoes av okända skäl
- under 4 års ålder.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av ibuprofen samtidigt med andra NSAID-läkemedel, även selektiva inhiberare av cyklooxygenas-2-enzymet (COX-2), ska undvikas.

Astmapatienter ska vända sig till en läkare före användning av ibuprofen (se nedan).

Biverkningar går att minska på genom att använda den minsta verkande dosen under den kortaste möjliga behandlingstiden som behövs för att få symtomen under kontroll (se avsnitt 4.2 och varningarna gällande matsmältningskanalen och blodcirkulationsorgan nedan). Patienter som använder NSAID-läkemedel långvarigt måste besöka läkare regelbundet på grund av eventuella biverkningar.

Ibuprofen får förskrivas i följande fall endast efter noga övervägande av behandlingens nyttor och skador:

- systemisk lupus erythematosus (SLE) eller annan autoimmunsjukdom
- arvetä störlning i porfyrinmetabolismen (t.ex. akut intermittent porfyri)
- första eller andra graviditetstrimestern
- amning.

Särskild försiktighet ska iakttagas i följande fall:

- sjukdomar i matsmältningskanalen, såsom kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom)
- hjärtsvikt och högt blodtryck
- nedsatt njurfunktion
- störningar i leverfunktion
- störningar i hematopoies
- blodkoagulationsstörningar
- allergier, hösnuva, kronisk svullnad av näsans slemhinnor, adenoider, kroniskt obstruktiv lungsjukdom, astma, Quinckes ödem eller nässelfeber
- direkt efter betydande kirurgiska ingrepp.

Maskering av symptom på underliggande infektioner

Burana kan maskera symptom på infektioner, vilket kan leda till att insättning av lämplig behandling fördröjs och därmed till sämre utfall av infektionen. Detta har iakttagits vid samhällsförvärvade bakteriella lunginflammationer och bakteriella komplikationer av varicella. När Burana-läkemedel administreras mot feber eller för smärtlindring vid infektioner rekommenderas övervakning av infektionen. Om patienten inte är inlagd på sjukhus ska denne kontakta läkare om symtomen kvarstår eller förvärras.

Blödningar, sår och perforationer i matsmältningskanalen

Blödningar, sår och perforationer i matsmältningskanalen har iakttagits hos användare av alla NSAID-läkemedel. Dessa kan vara livshotande oberoende av behandlingens varaktighet, förvarnande symptom eller tidigare förekomst av svåra biverkningar i matsmältningskanalen.

Risken för blödning, sår eller perforation i matsmältningskanalen ökar i samband med en ökad dos av NSAID-läkemedel. Risken är större hos patienter som tidigare upplevt blödning eller perforation i matsmältningskanalen (se avsnitt 4.3) och hos äldre patienter. Dessa patienter ska ges den minsta möjliga startdosen i början av behandlingen. Man måste också överväga att förskriva skyddande läkemedel såsom misoprostol och protonpumpshämmare till dessa patienter, såväl som patienter som samtidigt använder låga doser av acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka på risken för skador i matsmältningskanalen (se nedan och avsnitt 4.5).

Om patienten tidigare har upplevt biverkningar i matsmältningskanalen, och speciellt om det handlar om en äldre patient, måste patienten meddela sin läkare om alla ovanliga magproblem (speciellt blödningar i matsmältningskanalen). Detta gäller speciellt om biverkningar förekommer redan i början av behandlingen.

Patienter måste varnas om andra läkemedel som kan öka risken för sår och blödningar, såsom kortikosteroider, blodförtunningsmedel (såsom warfarin), selektiva serotoninåterupptagshämmare, trombocyttaggregationshämmare (såsom acetylsalicylsyra) (se avsnitt 4.5).

Om det uppstår blödningar eller sår i matsmältningskanalen hos en patient som använder ibuprofen måste behandlingen avslutas.

NSAID-läkemedel ska förskrivas med försiktighet till patienter med sjukdomar i matsmältningskanalen, såsom ulcerös kolit eller Crohns sjukdom, eftersom sjukdomens symtom kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Äldre patienter

NSAID-läkemedel är mer benägna att orsaka biverkningar hos äldre patienter, speciellt blödningar och perforationer i matsmältningskanalen. Dessa kan vara livshotande (se avsnitt 4.2).

Inverkan på hjärtat, blodcirkulationsorgan och blodcirkulation i hjärnan

Fall av Kounis syndrom har rapporterats hos patienter som behandlas med ibuprofen. Kounis syndrom har definierats som kardiovaskulära symtom sekundärt till en allergisk reaktion eller överkänslighetsreaktion och är förknippat med koronar artärkonstriktion som potentiellt kan leda till hjärtinfarkt.

Lämplig övervakning och informering krävs för patienter som haft högt blodtryck och/eller mild eller medelsvår hjärtsvikt, eftersom behandling med NSAID-läkemedel har i rapporteringar förknippats med ansamling av vätska i kroppen, förhöjt blodtryck och svullnad.

Kliniska undersökningar tyder på att användning av ibuprofen, speciellt i stora doser (2 400 mg per dygn), kan vara förknippad med en något förhöjd risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). I sin helhet tyder epidemiologisk forskning inte på att låga doser av ibuprofen (t.ex. högst 1 200 mg per dygn) skulle öka risken för arteriella trombotiska händelser.

Om patienten har obehandlat högt blodtryck, hjärtsvikt (NYHA-klassificering II eller III), känd ischemisk hjärtsjukdom, perifera kärlsjukdomar och/eller sjukdomar i hjärnans blodkärl måste användning av ibuprofen i behandlingen övervägas noga och höga doser (2 400 mg per dygn) undvikas.

När det gäller patienter med förhöjd risk för hjärt- och kärlsjukdomar (såsom högt blodtryck, hyperlipidemi, diabetes mellitus eller rökning) måste inledningen av en långvarig behandling övervägas noga. Detta gäller speciellt om behandlingen kräver höga ibuprofendoser (2 400 mg per dygn).

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR), inklusive exfoliativ dermatit, *erythema multiforme*, Stevens–Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom) samt akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med användning av ibuprofen (se avsnitt 4.8). De flesta av dessa reaktioner inträffade inom den första månaden.

Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska behandlingen med ibuprofen omedelbart upphöra och en alternativ behandling tas under övervägande (i tillämpliga fall).

Inverkan på njurar

Ibuprofen påverkar njurperfusionen och kan därför orsaka ansamling av natrium, kalium och vätska hos patienter som inte tidigare haft funktionsfel i njurarna. Detta kan orsaka ödem eller till och med hjärtsvikt eller högt blodtryck hos känsliga patienter.

I likhet med andra NSAID-läkemedel har långvarig användning av ibuprofen hos djur orsakat papillär njurnekros och andra patologiska förändringar i njurarna. Hos människor har man rapporterat akut interstitiell njurinflammation förknippat med hematuri, proteinuri och ibland även nefrotiskt syndrom. Njurtoxicitet har också förekommit hos patienter vars prostglandiner har kompensatoriskt upprätthållit blodflödet i njurarna. Hos dessa patienter kan användningen av NSAID-läkemedel orsaka en dosberoende minskning av prostaglandinbildning, vilket leder till en försvagad blodcirkulation i njurarna, vilket i sin tur kan försnabba utvecklingen av njursvikt. Patienter med njur-, hjärt- eller leversvikt, patienter med vätskedrivande eller ACE-hämmande medicinering eller äldre patienter utgör de främsta riskgrupperna för dessa reaktioner. Vanligtvis räcker det med att avsluta behandlingen med NSAID-läkemedel för att normalisera situationen.

Dehydrerade barn och unga har ökad risk för njursvikt.

Andra försiktighetsåtgärder

Patienter som har eller har haft astma, kronisk snuva, bihåleinflammation, näspolyper, adenoider eller allergiska sjukdomar kan utveckla bronkialspasmer, urtikaria eller angioödem.

Ibuprofen kan dölja infektionstecken och symtom (feber, smärta och svullnad).

Under långvarig användning av smärtstillande läkemedel i stora doser kan det förekomma huvudvärk som inte ska behandlas med större doser av läkemedlet. Habituell användning av smärtstillande läkemedel och speciellt kombinationer av smärtstillande medel kan orsaka bestående njurskador och leda till förhöjd risk för njursvikt (analgetisk nefropati).

Symtom på aseptisk meningit (styv nacke, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller förvirring) har iakttagits under ibuprofenbehandlingen hos patienter med autoimmunsjukdomar (t.ex. systemisk lupus erythematosus, blandad bindvävsjukdom).

Ibuprofen kan övergående hämma trombocyttaggregation och förlänga blödningstiden. Patienter med blodkoagulationsstörningar eller patienter som får antikoagulationsbehandling måste därför övervakas noga.

Under långvarig ibuprofenbehandling är det absolut nödvändigt att patientens njurar och lever samt patientens blodbild övervakas regelbundet. Detta gäller speciellt för patienter som hör till riskgrupper.

Alkohol användning ska undvikas, eftersom alkohol kan förstärka de biverkningar som NSAID-läkemedel för med sig, speciellt på matsmältningsorganen och centrala nervsystemet.

Patienter som använder ibuprofen måste informera sin läkare om symtom som tyder på eventuella sår eller blödning i matsmältningskanalen, försvagad syn, andra ögonsymtom, utslag, viktökning eller svullnad.

Användning av ibuprofen kan försvaga kvinnans fertilitet och rekommenderas inte för kvinnor som försöker bli gravida. Man bör överväga att avsluta ibuprofenbehandlingen hos kvinnor med svårigheter att bli gravida eller kvinnor i infertilitetsprovning.

Hjälpämnen

Burana 100 mg tuggkapslar innehåller glukos och sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller nedsatt sackaros-isomaltasfunktion.

Preparatet kan innehålla rester av sojalecitin (E 322). Patienter med jordnöts- eller sojaallergi ska inte använda detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Användning av ibuprofen samtidigt med följande läkemedel ska undvikas:

Acetylsalicylsyra i låga doser: Samtidig användning av ibuprofen och acetylsalicylsyra rekommenderas i allmänhet inte, eftersom det kan orsaka flera biverkningar.

Försöksdata tyder på att ibuprofen kan inhibera effekten av den låga acetylsalicylsyradosen på trombocyttaggregation när preparaten intas samtidigt. Det är osäkert om denna information kan extrapoleras till en klinisk situation, men man kan inte utesluta den möjligheten att regelbunden, långvarig användning av ibuprofen kan försvaga den låga acetylsalicylsyradosens skyddande effekt på hjärtat. Det är osannolikt att slumpmässig användning av ibuprofen skulle ha kliniskt betydelsefull effekt (se avsnitt 5.1).

Andra NSAID-läkemedel: Användning av flera NSAID-läkemedel samtidigt kan öka på risken för sår och blödningar i matsmältningskanalen på grund av dess synergistiska effekter. Samtidig användning av ibuprofen och andra NSAID-läkemedel ska därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia: NSAID-läkemedel kan förstärka effekten av antikoagulantia, såsom warfarin och heparin (se avsnitt 4.4). Om de används samtidigt, rekommenderas det att patientens blodkoagulation övervakas.

Tiklopidin: NSAID-läkemedel ska inte användas samtidigt med tiklopidin, eftersom effekten på trombocytfunktionshämningen kan stärkas för mycket.

Metotrexat: NSAID-läkemedel inhiberar den tubulära utsöndringen av metotrexat, varvid det kan förekomma vissa additiva effekter på metabolismen som resulterar i minskad clearance för metotrexat. Användning av ibuprofen 24 timmar före användning av metotrexat eller inom 24 timmar därefter kan leda till förhöjda koncentrationer av metotrexat och en ökning av dess toxiska effekter. Samtidig användning av NSAID-läkemedel och höga doser av metotrexat ska därför undvikas. Den eventuella additiva effekten måste också beaktas vid användningen av låga metotrexatdoser, speciellt om patienten har nedsatt njurfunktion. Vid kombinationsbehandling ska njurfunktionen övervakas.

Ibuprofen (såväl som andra NSAID-läkemedel) ska användas med försiktighet tillsammans med följande läkemedel:

Moklobemid: Förstärker effekten av ibuprofen.

Fenytoin, litium: Samtidig användning av ibuprofen med fenytoin- eller litiumpreparat kan höja serumkoncentrationen av dessa läkemedel. Kontroll av serumkoncentration av litium är nödvändigt och kontroll av serumkoncentration av fenytoin rekommenderas.

Inducerare av CYP-450-isoenzymerna 2C8 och 2C9, såsom fenytoin, fenobarbital och rifampicin kan teoretiskt påskynda elimineringen av ibuprofen (och möjligtvis försvaga dess effekt). Dessa enzyms inhiberare, t.ex. flukonazol, kan däremot fördröja elimineringen av ibuprofen (och möjligtvis utsätta patienten för läkemedlets biverkningar).

Även klofibrat kan fördröja metaboliseringen av ibuprofen, men den kliniska betydelsen för denna samverkan är inte känd.

Hjärtglykosider (t.ex. digoxin): NSAID-läkemedel kan försämra hjärtsvikt, fördröja glomerulär filtrationshastighet och förstora plasmakoncentration av hjärtglykosider. Kontroll av serumkoncentration av digoxin rekommenderas.

Diuretika och blodtryckssänkande medel: Diuretika och ACE-hämmare kan öka njurtoxiciteten av NSAID-läkemedel. NSAID-läkemedel kan försvaga effekten av diuretika och blodtryckssänkande medel, inkluderande ACE-hämmare och betablockerare. Om patienten har försvagad njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter eller äldre patienter med försvagad njurfunktion) kan samtidig användning av ACE-hämmare och angiotensin II-hämmare med cyklooxygenashämmare ytterligare försvaga njurfunktionen och leda till akut njursvikt. Detta är vanligtvis övergående. Dessa kombinationer måste därför användas försiktigt, speciellt i behandlingen av äldre patienter. Patienten ska uppmanas att dricka tillräckligt med vätska, och regelbunden kontroll av njurarnas funktion ska övervägas från och med kombinationsbehandlingens inledning.

Samtidig användning av ibuprofen och kaliumsparande diuretika kan leda till hyperkalemi. Kaliumkoncentrationer ska därför övervakas noga.

Kaptopril: Information från försöksdata tyder på att ibuprofen reverserar den förstärkande effekten av kaptopril på natriumutsöndring.

Aminoglykosider: NSAID-läkemedel kan fördröja elimineringen av aminoglykosider och öka deras toxicitet.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel): Förhöjd risk för blödning i matsmältningsorganen (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin: Risken för njurskada med anknytning till användningen av ciklosporin ökar när det används samtidigt med vissa NSAID-läkemedel. Denna effekt kan inte heller uteslutas när det gäller kombinerad behandling med ciklosporin och ibuprofen.

Kolestyramin: Samtidig användning av kolestyramin och ibuprofen leder till fördröjd och minskad ibuprofenupptagning (25 %). Dessa läkemedel ska administreras med minst en timmes mellanrum.

Takrolimus: Förhöjd risk för njurtoxicitet.

Zidovudin: HIV-positiva hemofilpatienter som ges zidovudin och ibuprofen samtidigt har visat tecken på förhöjd risk för hemartros och hematom. Risken för hematologisk toxicitet kan vara förhöjd under samtidig användning av zidovudin och NSAID-läkemedel. Kontroll av blodvärden rekommenderas 1–2 veckor efter att samtidig användning av dessa läkemedel inletts.

Ritonavir: Plasmakoncentration av NSAID-läkemedel kan höjas.

Mifepriston: Om NSAID-läkemedel intas inom 8–12 dagar efter administrering av mifepriston, kan de försvaga effekten av mifepriston.

Probenecid eller sulfipyrazon: Elimineringen av ibuprofen kan försvagas. Den urikosuriska effekten av dessa läkemedel försvagas.

Kinolonantibiotika: Patienter som använder NSAID-läkemedel och kinoloner har en förhöjd risk för konvulsioner.

Sulfonureider: NSAID-läkemedel kan förstärka den hypoglykemiska effekten av sulfonureider. Om de används samtidigt rekommenderas kontroll av patientens blodsockerhalt.

Kortikosteroider: Förhöjd risk för sår och blödningar i matsmältningsorganen (se avsnitt 4.4).

Trombocyttaggregationshämmande läkemedel (t.ex. klopido­grel och tiklopidin): Förhöjd risk för blödningar i matsmältningsorganen (se avsnitt 4.4).

Alkohol, bisfosfonater och oxipentifyllin (pentoxifyllin): Kan förstärka biverkningar i matsmältningsorganen och höja risken för blödningar och sår.

Baklofen: Toxiciteten av baklofen ökar.

Ginkgo biloba: Ginkgo biloba kan öka risken för blödningar med anknytning till NSAID-läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns indikationer på att cyklooxygenas-/prostaglandinsynteshämmare kan minska på kvinnans fertilitet genom att påverka ägglossningen. Detta korrigeras när behandlingen avslutas.

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha skadliga effekter på graviditet och/eller embryots/fostrets utveckling. Epidemiologiska studier tyder på att användning av prostaglandinsynteshämmare i början av graviditeten ökar risken för missfall samt hjärtmissbildning och gastroschis hos fostret. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från 1 procent till ca 1,5 procent. Risken tros öka med högre dos och

behandlingsens längd. I djurförsök har det påvisats att användningen av prostaglandinsynteshämmare leder till ökad förstörelse av äggceller (både före och efter implantation) och ökad fosterdödlighet. Ökad förekomst av (bl.a. kardiovaskulära) missbildningar har dessutom rapporterats när en prostaglandinsynteshämmare använts under organogenes.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av ibuprofen orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har konstriktion av *ductus arteriosus* efter behandling under den andra graviditetstrimestern rapporterats. Största delen av dessa fall var reversibla efter avslutad behandling. Ibuprofen får därför inte användas under den första och andra graviditetstrimestern om det inte är absolut nödvändigt. Om en kvinna som försöker bli gravid eller en kvinna i den första/andra graviditetstrimestern använder ibuprofen, ska dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och konstriktion av *ductus arteriosus* vid exponering för ibuprofen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Ibuprofen ska utsättas, om oligohydramnios eller konstriktion av *ductus arteriosus* upptäcks.

Användning av prostaglandinsynteshämmare under den sista graviditetstrimestern utsätter fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertension)
- störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och minskning i mängden av fostervatten (se ovan).

Användning av prostaglandinsynteshämmare under slutet av graviditeten utsätter modern och den nyfödda för:

- en antiaggregationseffekt hos trombocytterna och möjligtvis förlängd blödningstid, som också kan förekomma vid låga doser
- svagare livmodersammandragningar, som kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Av dessa orsaker är ibuprofen kontraindicerat under den sista graviditetstrimestern (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Ibuprofen utsöndras i bröstmjölk, men under kortvarig användning med terapeutiska doser är det osannolikt att det ammande barnet utsätts för risker. Om en långvarig behandling ändå förskrivs ska barnets tidiga avvänjning från amning övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ibuprofen har vanligtvis ingen skadlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom stora doser ändå kan orsaka biverkningar såsom trötthet, sömnhet, svindel (vanligt) och synrubbingar (mindre vanligt), kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner försvagas i enstaka fall. Samtidig användning av alkohol förstärker denna effekt.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är problem med matsmältningsorganen. Peptiskt magsår, perforationer eller blödningar i matsmältningskanalen kan förekomma. Dessa kan ibland vara livshotande, speciellt för äldre patienter (se avsnitt 4.4). Efter administrering av läkemedlet har det rapporterats illamående, kräkningar, diarré, gasbildning, förstoppning, matsmältningsproblem, magont, blodig diarré, blodig kräkning, ulcerös stomatit, försämring av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4). Gastrit har sällan iakttagits.

Biverkningarna är i allmänhet dosberoende, och speciellt risken för blödningar i matsmältningskanalen beror på dosen och behandlingstiden. Andra kända riskfaktorer, se avsnitt 4.4.

Kliniska prövningar tyder på att användning av ibuprofen, speciellt i stora doser (2 400 mg per dygn), kan stå i samband med en något ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t ex. hjärtinfarkt och stroke) (se avsnitt 4.4).

Svullnad, förhöjt blodtryck och hjärtsvikt har rapporterats i samband med användningen av NSAID-läkemedel.

Biverkningar är mer sällsynta när dygnsdosen inte överstiger 1 200 mg.

	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet- och lymfsystemet					störningar i hematopoies (anemi, leukopeni, trombocytopeni, pancytopeni, agranulocytos). Första symtom kan vara feber, halsont, ytliga sår i munnen, förkylningssymtom, svår sömnhet, blödningar av näsa och hud	
Immunsystem-sjukdomar			överkänslighetsreaktioner ¹ , såsom näselfeber, klåda, purpura och exantem samt astmaattacker (ibland i samband med hypotension)	lupus erythematosus	svåra överkänslighetsreaktioner. Symtom kan bestå av svullnad i ansiktet, tunga eller struphuvud, vilket orsakar trånga luftrör, andnöd, takykardi, sjunkande blodtryck, anafylaktisk reaktion, angioödem, livshotande chocktillstånd.	
Psykiatriska sjukdomar				depression, förvirring, hallucinationer		

	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk, sömnhet, svindel, trötthet, agitation, yrhet, sömnlöshet, irritabilitet			aseptisk meningit ²	
Ögon			syn-rubbningar	toxisk amblyopi		
Sjukdomar i öron och balansorgan					tinnitus	
Hjärtsjukdomar					hjärtklappningar, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, akut lungödem, ödem	Kounis syndrom
Vaskulära sjukdomar					hypertension	
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar			snuva, bronkospasm			halsirritation
Magtarmkanalen	störningar i magtarmkanalen, såsom halsbränna, störningar i matsmältningen, magont och illamående, kräkningar, gasbildning, diarré och förstoppning	sår i magtarmkanalen, ibland blödningar och perforation (se avsnitt 4.4), dold blodförlust som kan orsaka anemi, blodig diarré, blodiga kräkningar, ulcerös stomatit, kolit, försämring	gastrit		esofagit, pankreatit, tarmstopp	

	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		av inflammatorisk tarm-sjukdom, komplikationer med kolon-divertiklar (perforation, fistlar)				
Lever och gallvägar					funktionsstörningar i levern, leverskada, speciellt vid långvarig användning, nedsatt leverfunktion, akut hepatit, ikterus	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad			överkänslighet för ljus		allvarliga kutana biverkningar (SCAR) (inklusive <i>erythema multiforme</i> , exfoliativ dermatit, Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys), håravfall, nekrotiserande fascit	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Njur- och urinvägs-sjukdomar			utveckling av ödem, speciellt hos patienter med högt arteriellt blodtryck eller nedsatt njurfunktion,		papillär nekros, speciellt i långvarigt bruk	

	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			nefrotiskt syndrom, interstitiell nefrit, eventuellt i samband med nedsatt njurfunktion			
Utredningar			höjning av blodkoncentrationen av urea och serumkoncentrationen av transaminas och alkaliskt fosfatas, sänkning av hemoglobin- och hematokritvärden, hämning av trombocyt-aggregation, förlängd blödningstid, sänkning av serumkoncentrationen av kalcium, höjning av serumkoncentrationen av urinsyra			

¹Överkänslighetsreaktioner har rapporterats uppträda som en följd av ibuprofenbehandling. De kan omfatta (a) icke-specifika allergiska reaktioner och anafylaxi, (b) aktivitet i luftvägarna som orsakar astma, förvärring av astma, bronkospasm, andnöd eller (c) olika hudsymtom såsom olika kliande utslag, nässelutslag, purpura, svullnad och mer sällan uppträdande exfoliativ och bullös dermatit (inklusive epidermal nekrolys och erythema multiforme).

²Den patogena mekanismen av aseptisk meningit som läkemedlet orsakar är inte fullständigt känd. Tillgängliga data om aseptisk meningit som uppträder i samband med NSAID-läkemedel påvisar dock en överkänslighetsreaktion (beaktande det tidsmässiga sambandet mellan intaget av läkemedlet och uppkomsten av symtom, samt försvinnandet av symtomen vid avslutande av medicineringen). Symtom på aseptisk meningit (stel nacke, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller förvirring) har upptäckts under

ibuprofenbehandling hos patienter med någon autoimmunsjukdom (t ex. systemisk lupus erythematosus, blandad bindvävsjukdom).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

De flesta patienter som intagit kliniskt signifikanta mängder NSAID-läkemedel utvecklar överdoseringssymtom i form av illamående, kräkningar, prekardial smärta eller i sällsynta fall diarré. Tinnitus, huvudvärk, yrsel, svindel, och blödningar i matsmältningskanalen har även iakttagits. I de svåraste förgiftningarna har det förekommit toxicitet i det centrala nervsystemet. Symtomen för denna toxicitet är sömnhet, periodisk agitation och förvirring eller koma. Enstaka patienter lider av konvulsioner. Myokloniska ryckningar kan förekomma hos barn. I svåra förgiftningar kan det förekomma syraförgiftning och protrombintiden/INR kan förlängas, vilket sannolikt beror på koagulationsfaktorer i blodcirkulationen. Akut njurinsufficiens, leverskador, lågt blodtryck, andningsdepression och cyanos kan förekomma. Hos astmapatienter kan astman förvärras.

Behandling

Behandlingen av en överdosering ska vara symtomatisk och understödande. Det måste säkerställas att andningsvägarna är öppna och hjärtats funktion samt andra vitala funktioner måste övervakas tills patientens tillstånd är stabilt. Ventrikelsköljning eller administrering av medicinskt kol rekommenderas om patienten anländer inom en timme från den tidpunkten då patienten intagit minst 400 mg ibuprofen per kilogram kroppsvikt. Om ibuprofenet redan absorberats kan patienten ges basiska ämnen så att det sura ibuprofenet utsöndras effektivare i urinen. Om patienten har återkommande eller långvariga konvulsioner behandlas de intravenöst med diazepam eller lorazepam. För symtom på astma ska patienten ges luftvägsvidgande läkemedel. Ett specifikt motgift finns inte tillgängligt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel, propionsyraderivat, ATC-kod: M01AE01

Ibuprofen är ett NSAID-läkemedel som lugnar ned inflammation, lindrar smärta och sänker feber. Genom djurmodeller för smärta och inflammation har det påvisats att ibuprofen effektivt hämmar prostaglandinsyntes. Hos människa lindrar ibuprofen inflammationsrelaterad smärta, svullnad och feber. Ibuprofen hämmar prostaglandinsyntes genom att hämma cyklooxygenas. Dessutom har ibuprofen en hämmande effekt på trombocyttaggregation som stimulerats genom adenosindifosfat eller kollagen.

Försöksdata tyder på att ibuprofen kan hämma effekten av en låg dos acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation när dessa preparat intas samtidigt. I vissa farmakodynamiska undersökningar har det iakttagits en försvagad effekt av acetylsalicylsyra på utformningen av tromboxan och trombocyttaggregation när patienten intagit en enkeldos på 400 mg ibuprofen antingen 8 timmar före patienten fått en dos

acetylsalicylsyra (81 mg) med omedelbar frisättning eller 30 minuter därefter. Det är osäkert om denna information kan extrapoleras till en klinisk situation, men man kan inte utesluta den möjligheten att regelbunden, långvarig användning av ibuprofen kan försvaga den låga acetylsalicylsyradosens skyddande effekt på hjärtat. Det är osannolikt att slumpmässig användning av ibuprofen skulle ha kliniskt betydelsefull effekt (se avsnitt 4.5).

Ibuprofen hämmar prostagladinsyntes i livmodern och minskar därmed på vilotryck och aktivt tryck i livmodern, sammandragningar i samband med menstruation och mängden av prostaglandiner som frisätts i blodet. Detta anses förklara lindringen i menstruationssmärter. Ibuprofen hämmar prostaglandinsyntes i njurarna, vilket kan orsaka nedsatt njurfunktion, vätskeretention och hjärtsvikt hos riskgrupper (se avsnitt 4.3).

Prostaglandiner har att göra med ägglossning, och därför kan användningen av prostaglandinsynteshämmande läkemedel påverka kvinnans fertilitet (se avsnitt 4.4, 4.6 och 5.3).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ibuprofen absorberas snabbt via magtarmkanalen, och maximal serumkoncentration uppnås 1–2 timmar efter administrering av ibuprofen.

Distribution

Ibuprofen distribueras snabbt i hela kroppen och ca 99 % binder sig till plasmans proteiner.

Metabolism

Ibuprofen metaboliseras i levern (hydroxylering, karboxylering).

Eliminering

Halveringstiden hos friska personer är ca 2,5 timmar. Farmakologiskt inaktiva metaboliter utsöndras huvudsakligen (90 %) via njurarna, men också via gallan.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Eftersom ibuprofen är ett väl etablerat och allmänt använt preparat är dess prekliniska säkerhetsuppgifter väldokumenterade.

Den subkroniska och kroniska toxiciteten av ibuprofen framträdde i djurförsök huvudsakligen som skador och sår i matsmältningskanalen.

Kliniskt betydelsefulla upptäckter gällande mutageniteten av ibuprofen gjordes inte i *in vitro*- och *in vivo*-tester. Karcinogena effekter iaktogs inte heller hos råttor eller möss. Ibuprofen förhindrar ägglossning hos kaniner och försvagar äggimplantation hos olika djurarter (kanin, råtta, mus). I förökningsstudier passerade ibuprofen placenta hos råttor och kaniner. Vid doser som var toxiska för modern förekom det oftare missbildningar (t.ex. defekter i kamrarnas skiljevägg).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Gelatin

Glukos i vätskeform

Sackaros

Fumarinsyra E 297

Sukralos E 955

Citronsyra E 330

Acesulfam K E 950
Dinatriumedetat
Naturlig apelsinarom
Glycerin
Gul järnoxid E 172
Röd järnoxid E 172
Rengjort vatten
Sojalecitin E 322
Rengjord kokosolja
Isopropylalkohol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVd/aluminium-blisterförpackningar i kartong.
Förpackningsstorlekar: 10, 20 och 30 kapslar.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32143

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.6.2015
Datum för den senaste förnyelsen: 31.8.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.12.2023