

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Burana-Caps 400 mg pehmeät kapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 400 mg ibuprofeenia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 110,4 mg sorbitolia ja 0,9 mg Ponceau 4R:ää (E124). Voi sisältää jäämiä soijalesitiinistä (E322).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä (kapseli).

Kirkas, punainen, soikea, pehmeä liivatekapseli, joka sisältää kirkasta, viskoosia nestettä. Kapselin pituus n. 15 mm ja leveys n. 10 mm. Merkintä BURANA.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

Pitkäaikaiseen käyttöön vain lääkärin määräyksestä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

##### *Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret*

1 kapseli 1–3 kertaa vuorokaudessa. Annostus migreenin hoitoon on 1 kapseli kerta-annoksena heti oireiden ilmaantuessa. Tarvittaessa annoksen voi uusia 4–6 tunnin välein kuitenkin ylittämättä päivittäistä enimmäisannosta 1 200 mg:aa.

Jos tätä lääkettä on käytettävä nuorella yli kolme päivää tai oireet pahenevat, lääkäriin on otettava yhteyttä.

##### *Pediatriset potilaat*

Alle 12-vuotiaille vain lääkärin ohjeen mukaan.

Burana-Caps 400 mg kapselit eivät sovellu alle 40 kg painavien (lapsi)potilaiden hoitoon.

##### *Iäkkäät potilaat:*

Iäkkäät potilaat voivat muita potilaita herkemmin saada haittavaikutuksia tulehduskipulääkkeistä.

Tästä syystä johtuen iäkkäille potilaille suositellaan edellä kuvattuja pienempiä kerta-annoksia. Katso myös kohdat Munuaisten vajaatoiminta ja Maksan vajaatoiminta sekä 4.4.

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tulee käyttää pienintä tehokasta annosta ja munuaisten toimintaa tulee seurata. Ibuprofeenin käyttöä tulee välttää, mikäli mahdollista potilailla, joilla on keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 50–30 ml/min tai S-Krea 160–565 µmol/l) tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min tai S-Krea > 565 µmol/l) (ks. kohta 4.4).

#### *Maksan vajaatoiminta:*

Ibuprofeenia tulee käyttää varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.4). Ibuprofeenin käyttöä tulee välttää mikäli mahdollista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai kirroottinen maksasairaus.

#### Antotapa

Kapselit otetaan riittävän nestemäärän kera (esim. lasillinen vettä) pystyasennossa. Kapselia ei saa pureskella. Mikäli potilaalla on nielemisvaikeuksia, tulee harkita muiden Burana-lääkemuotojen (esim. tablettien tai peräpuikkojen) käyttöä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- viimeinen raskauskolmannes
- astma ja allergia, jos potilas saa yliherkkyysoireita asetyylisalisyylihaposta tai muista tulehduskipulääkkeistä
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- maapähkinä- tai soija-allergia (valmiste saattaa sisältää soijalesitiinijäämiä)
- vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV)
- aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön
- akuutti maha-/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodia)
- muut ruuansulatuskanavan verenvuodoille altistavat tilat.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet**

Eritystä varovaisuutta tarvitaan ennen hoidon aloittamista (potilaan on keskusteltava lääkärin tai apteekkihenkilöstön kanssa), jos potilaalla on verenpainetauti ja/tai sydämen vajaatoiminta, sillä tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä, verenpaineen nousua ja turvotuksia.

Ibuprofeenia ei pidä käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa, mukaan lukien COX-2-spesifiset tulehduskipulääkkeet eli koksibit.

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alempana ruuansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset).

#### 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 infektioon liittyvän kuumeen tai kivun lievittämiseen, infektiota on seurattava tiiviisti. Avohoidossa olevan potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos oireet jatkuvat tai pahenevat.

#### Iäkkäät potilaat:

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruuansulatuskanavan 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.

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 i 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).

Seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata etenkin, jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, angiotensiinireseptorin salpaajia tai kaliumia säästäviä diureetteja. Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää joidenkin verensäätävien lääkkeiden tehoa (ks. kohta 4.5).

#### Munuaisvaikutukset:

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, verenpainetautiä tai sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja iäkkäiden potilaiden munuaisten toimintaa ja hemodynamiikkaa on seurattava ibuprofeenihoitoa aikana. Ibuprofeenin käyttöä tulee välttää, mikäli mahdollista keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sekä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Kuivumistila tulehduskipulääkkeen käytön aikana lisää munuaisten akuutin vajaatoiminnan vaaraa, joten potilaan mahdollinen kuivumistila pitää hoitaa ennen ibuprofeenihoitoa aloittamista.

Potilaille, joilla on merkittävä kuivumistila, ibuprofeenihoito tulee aloittaa varovaisesti. Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, ibuprofeeni on aiheuttanut pitkäaikaisessa hoidossa munuaisten papillonekroosia ja muita patologisia munuaismuutoksia.

Nestehukasta kärsivillä nuorilla on munuaisten vajaatoiminnan vaara.

Munuaistoksisuutta on havaittu myös potilailla, joilla prostaglandiinit ylläpitävät munuaisverenkiertoa. Tulehduskipulääkkeiden käyttö saattaa aiheuttaa näille potilaille annosriippuvaisesti prostaglandiinin muodostumisen vähenemisen, mikä johtaa munuaisten verenkierron vähenemiseen. Tästä voi seurata munuaisten vajaatoiminnan kehittyminen. Suurin riski on iäkkäillä, diureetteja tai ACE:n estäjiä käyttävillä potilailla sekä potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta tai sydämen vajaatoiminta. Hoidon keskeyttämisen jälkeen potilaan tila tyypillisesti palautuu hoitoa edeltäneelle tasolle.

#### Ruuansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot:

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

Ibuprofeeni heikentää trombosyyttiaktivaatiota ja -aggregaatiota, mutta vaikutus on ohimenevä ja se kestää kerta-annoksen jälkeen alle 24 tuntia. Tämä on syytä huomioida hoidettaessa niitä postoperatiivisia potilaita, joilla on lisääntynyt vuotoriski, antikoagulanttihoitoa saavia potilaita (ks. kohta 4.5), hemofiliapotilaita tai muita potilaita, joilla on hyytymisjärjestelmän toimintaa heikentävä sairaus tai trombosytopenia. Ruuansulatuskanavan verenvuodon vaara lisääntyy myös tällä mekanismilla.

Ruuansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavan 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 ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. alla ja kohta 4.5).

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruuansulatuskanavan 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 verihutaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

Jos ilmenee ruuansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava Burana-Caps-valmisteen käyttö.

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

#### 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), lääkeyliherkkysoireyhtymää (DRESS-oireyhtymää) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista 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 vaihtoehtoisia hoitoa on harkittava (soveltuvin osin).

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

Tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa joidenkin astmapotilaiden oireita (ks. 4.3).

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 110,4 mg sorbitolia per kapseli. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Burana-Caps-valmiste sisältää atsoväriä Ponceau 4R (E124), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Burana-Caps-valmiste voi sisältää soijalesitiinijäämiä (E322). Potilaiden, joilla on maapähkinä- tai soja-allergia, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Alumiini- tai magnesiumhydroksidia sisältävät antasidit sekä natriumbikarbonaatti nopeuttavat ja tehostavat ibuprofeenin imeytymistä. Sukralfaatti hidastaa hieman ibuprofeenin imeytymistä, mutta ei vaikuta imeytymisen määrään.

Resiinit (kolestyramiini ja kolestipoli) voivat vähentää ibuprofeenin imeytymistä. Ne tulisi ottaa eri aikoina.

Yhteiskäyttö diureettien, ACE:n estäjien sekä angiotensiini II -antagonistien kanssa:

Tulehduskipuläkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. ACE:n estäjän / angiotensiini II -antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Ei-steroidisen tulehduskipuläkkeen ja ACE:n estäjän / angiotensiini II -antagonistin yhdistelmää tulee käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulee olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulee harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana. Diureetit voivat lisätä tulehduskipuläkkeiden munuaistoksisuutta.

Tulehduskipuläkkeet heikentävät furosemidin tehoa myös sydämen vajaatoiminnan hoidossa. Yhteiskäytössä ACE:n estäjien, AT-reseptorisalpaajien tai kaliumia säästävien diureettien kanssa voi ilmetä hyperkalemiaa.

Ibuprofeenia ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden tulehduskipuläkkeiden kanssa, koska haittavaikutukset voivat lisääntyä.

Asetyylisalisyylihappo syrjäyttää ibuprofeenin plasman proteiinisidoksista, mikä nopeuttaa ibuprofeenin eliminaatiota.

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.

Kortikosteroidit: Lisääntynyt ruuansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski (ks. kohta 4.4). Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, potilaan tilaa on huolellisesti seurattava.

Antikoagulantit: Tulehduskipuläkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet): Lisääntynyt ruuansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Asetyylisalisyylihappo: Ibuprofeenin ja asetyylisalisyylihapon samanaikaista käyttöä ei yleisesti ottaen suositella, sillä se saattaa lisätä haittavaikutuksia. Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida pienen asetyylisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihiutaleiden 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 pieniannoksen asetyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

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

Merkittävät yhteisvaikutukset ibuprofeenin ja oraalisten sokeritaudin lääkkeiden tai epilepsialääkkeiden välillä ovat epätodennäköisiä.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla digitalisoiduilla potilailla on syytä seurata seerumin digoksiinipitoisuutta ja tarvittaessa muuttaa digoksiinin annostusta, jos lääkitykseen lisätään tai siitä poistetaan ibuprofeeni.

Ibuprofeeni hidastaa litiumin eliminaatiota. Seerumin litiumipitoisuutta on seurattava ja tarvittaessa muutettava litiumin annostusta, jos potilaan lääkitykseen lisätään tai siitä poistetaan ibuprofeeni.

Ibuprofeeni voi hidastaa metotreksaatin, siklosporiinin ja aminoglykosidiantibioottien eliminaatiota (suoraan riippuvaista glomerulusfiltraatiosta) ja lisätä niiden toksisuutta. Yhteisvaikutus on kuitenkin epätodennäköinen matala-annoksisen (reumasairauksien hoidossa käytettävät annokset) metotreksaattihoidon yhteydessä. Ibuprofeeni voi muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin altistaa munuaistoksisuudelle yhteiskäytössä takrolimuusin tai sirolimuusin kanssa. Yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta ja mahdollisuuksien mukaan lääkeannokset on säädettävä seerumin pitoisuusmääritysten perusteella.

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai 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 %:sta noin 1,5 %:iin. 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 verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

Ibuprofeenin käyttö 20. raskausviikosta alkaen voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydrarnionia. 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 pidä käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää ibuprofeenia, tulee käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti. Oligohydrarnionin ja valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaa, kun ibuprofeenille on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Ibuprofeenin käyttö on lopetettava, mikäli oligohydrarnion 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:

- verihituleiden 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

Ibuprofeeni erittyy ainoastaan hyvin pieninä määrinä rintamaitoon. Sitä voidaan tarvittaessa käyttää imetyksen aikana.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Ibuprofeeni ei yleensä vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Ibuprofeenin aiheuttamat haittavaikutukset ilmenevät yleensä ruansulatuskanavan alueella tai keskushermostovaikutuksina. Tavallisimmat haittavaikutukset selittyvät ibuprofeenin farmakologisella vaikutuksella syklo-oksigenaasientsyymeihin trombosyyteissä, munuaisissa ja ruansulatuskanavan limakalvossa.

Yliherkkyysoireet, anafylaksia ja astman paheneminen ovat mahdollisia, mutta harvinaisia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.3).

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleinen (> 1/100), Melko harvinainen (> 1/1 000 ja <1/100), Harvinainen (< 1/1 000 mukaan lukien yksittäiset raportit), Hyvin harvinainen (< 1/10 000), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos	Trombosyyttifunktion heikkeneminen, mihin voi liittyä verenvuotoja		Hemolyyttinen anemia, Pelger-Huet-anomalia, trombosytopenia, trombosytopeeninen purppura, lymfopenia, agranulosytoosi, pansytopenia, aplastinen anemia		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperkalemia		
Psykkiset häiriöt	Mielialan lasku, uneliaisuus	Hermostuneisuus, sekavuus, painajaiset, kognitiiviset häiriöt, hallusinaatiot, paranoidiset oireet, paranoidinen psykoosi, unettomuus	Delirium (potilailla, jotka saavat samanaikaisesti takriinia)		
Hermosto	Pyöräytykset, päänsärky	Parestesiat	Aseptinen meningiitti *)		
Silmät			Ohimenevä näön hämärytys, vortex-		

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
			keratopatia		
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus		Kuulonalenema		
Sydän **)	Sydämen vajaatoiminnan paheneminen		Sepelvaltimotaudin oireiden paheneminen, rytmihäiriöt		Kounisin oireyhtymä
Verisuonisto **)	Perifeeriset turvotukset				
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus, astman paheneminen		
Ruoansulatuselimistö ***)	Ylävatsakipu, närästys, pahoinvointi, ripuli	Ruoansulatuskanavan haavaumat ja verenvuodot, veriulosteet, suutulehdus	Ruoansulatuskanavan perforaatiot, verioksennekset, haavaisen paksu- tai peräsuolentulehduksen paheneminen, muut paksusuolentulehdukset, sylkirauhastulehdus, haimatulehdus	Suoliston kuroumat	
Maksa ja sappi			Maksaentsyymien nousu, keltaisuus, hepatiitti		
Iho ja ihonalainen kudus	Nokkosrokko, kutina, angioödeema, kasvoturvotus, muut ihon ja limakalvojen turvotukset		Valoyliherkkyysoireet, aknen paheneminen, hiustenlähtö, psoriasis, <i>dermatitis herpetiformis</i> , punahukka (SLE), rakkulaihottumat, joihin liittyy kuume (punahukkapotilailla), kontakti-ihottumat	Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset (mukaan lukien <i>erythema multiforme</i> , eksfoliativinen dermatiitti, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi)	Lääke-yliherkkyysoireyhtymä (DRESS-oireyhtymä), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten vajaatoiminta, munuaistoksisuus (esim. tubulaarinen tai papillaarinen nekroosi), nefroottinen oireyhtymä, akuutti interstitiaalinen friitti, proteinuria, glomerulonefriitti		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Anafylaksia		



**\*) Aseptinen meningiitti:**

Aseptista meningiittiä esiintyy harvoin ja suuremmassa riskissä vaikuttaisivat olevan potilaat, joilla on SLE tai muu sidekudostauti. Aseptista meningiittiä on raportoitu myös potilailla, joilla ei ole pitkäaikaissairauksia.

**\*\*\*) Sydän ja verisuonisto:**

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen turvotusta, verenpaineen kohoamista ja sydämen vajaatoimintaa.

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) (ks. kohta 4.4).

**\*\*\*\*) Ruoansulatuselimistö:**

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruoansulatuskanavaan. Haavaumia (ulkuksia), perforaatioita tai ruoansulatuskanavan verenvuotoja voi esiintyä. Nämä voivat joskus olla hengenvaarallisia – etenkin iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, närästystä, vatsakipua, veriulosteita, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta ja koliitin tai Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4.) on raportoitu lääkkeen käytön jälkeen. Harvemmin on todettu gastriittia.

**Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Ibuprofeenin yliannostuksen aiheuttamat vakavat myrkytykset ovat harvinaisia. Useimmissa tapauksissa haittavaikutukset ilmenevät alle 4 tunnin kuluessa yliannoksen nauttimisesta. Ibuprofeenin määrän ja haittavaikutusten vakavuuden välillä ei ole selkeää korrelaatiota. Joillekin potilaille on tullut vakavia oireita 3–4 gramman yliannoksesta ja toiset ovat sietäneet oireitta 20–40 gramman yliannoksia.

Yliannostuksen oireina voi esiintyä mahakipua, pahoinvointia, oksentelua, ruoansulatuskanavan verenvuotoa, verioksentelua, tokkuraisuutta, sekavuutta, agitaatiota, huimausta, päänsärkyä, tajunnan tason laskua, koomaa, kouristuksia, kaksoiskuvia, silmävärvettä, korvien sointia, lihasvapinaa, hikoilua, paleltamista, hypotermiaa, kalpeutta, ihottumaa, kutinaa, limakalvojen turvotusta, muita turvotuksia, hengitysvaikeutta, hyperventilaatiota, verenpaineen nousua tai laskua, takykardiaa tai bradykardiaa, shokkia, akuuttia palautuvaa munuaisten vajaatoimintaa, tubulaarista nekroosia ja elektrolyyttihäiriöitä. Pitkäaikainen käyttö suositeltua suuremmilla annoksilla tai yliannostus voi johtaa munuaisten tubulaariseen asidoosiin ja hypokalemiaan. Vaikea-asteisissa myrkytystiloissa voi ilmetä metabolista asidoosia.

Lapsille riittää kotiseuranta, jos annos on ollut alle 100 mg/kg. 100–400 mg/kg annostuksen jälkeen suositellaan lääkehiilen antamista ja vähintään 4 tunnin seuranta hoitolaitoksessa. Jos annos on yli 400 mg/kg, lääkehiilen anto ja pitempi sairaalaseuranta ovat välttämättömiä. Aikuispotilaille suositellaan mahan tyhjennystä, jos yliannoksen nauttimisesta on alle kaksi tuntia. Potilaalle annetaan lääkehiiltä ibuprofeenin imeytymisen estämiseksi. Suolenhuuhtelulla voidaan nopeuttaa ibuprofeenin poistumista. Muilta osin yliannostuksen hoito on supportiivista. Ibuprofeeni ei dialysoitu. Aikuisille

suositellaan munuaisfunktion seurantaa, jos annos on ollut yli 6 000 mg. H<sub>2</sub>-salpaaja- tai protonipumpun estäjälääkitystä voidaan myös harkita ruuansulatuskanavan komplikaatioiden ehkäisemiseksi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet; Propionihappojohdokset, ATC-koodi: M01AE01.

Ibuprofeeni on raseeminen, propionihappojohdannaisiin kuuluva, ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke. Ibuprofeenin farmakologinen teho perustuu suurimmaksi osaksi syklo-oksigenaasientsyymien ja prostaglandiinisynteesin estoon. Prostaglandiinisynteesiä estää S-enantiomeeri. R-ibuprofeeni konversoituu elimistössä 60–70-prosenttisesti S-ibuprofeeniksi ja toisin päin konversiota ei tapahdu. Konversion väliaineet ovat myös farmakologisesti aktiivisia. Ibuprofeenin leukosyytti-inhibition kautta välittyvät anti-inflammatoriset vaikutukset eivät ole stereoisomeriaan sidoksissa. Ibuprofeenin vaikutus kuumeeseen alkaa hitaammin kuin sen vaikutus kipuun, mikä puolestaan korreloi ibuprofeenin imeytymisnopeuteen. Ibuprofeenin vaikutukset mahan limakalvon suojausmekanismeihin, munuaisverenkiertoon ja trombosyyttifunktioon selittyvät niin ikään prostaglandiinisynteesin estymisellä.

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida pienen asetyylisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihiutaleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa asetyylisalisyylihapolla on havaittu heikentynyttä vaikutusta tromboksaanin muodostumiseen ja verihiutaleiden 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 merkittäviä vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

### 5.2 Farmakokineetiikka

Ibuprofeeni imeytyy lähes täydellisesti oraalisesti annosteltuna. Biologinen hyötyosuus on yli 80 %. Ruuan kanssa otettuna imeytyminen hidastuu mutta biologinen hyötyosuus ei heikkene. Huippupitoisuus plasmassa (45 mikrog/ml) saavutetaan ibuprofeeni-nestekapseleilla n. 30 minuutissa. Tehokkaana pidetty plasmapitoisuus (10 mikrog/ml) saavutetaan n. 20 minuutissa 400 mg kertaannoksen jälkeen. Ibuprofeeni sitoutuu vahvasti plasman proteiineihin (> 99 %), pääosin albumiiniin, ja jakautumistilavuus on 0,1–0,2 l/kg. Ibuprofeeni kulkeutuu terapeuttisina pitoisuuksina nivelnesteeseen ja aivo-selkäydinnesteeseen, joissa huippupitoisuus saavutetaan hitaammin kuin plasmassa. Ibuprofeenin farmakokineetiikka on lineaarista aina 600 mg:n kerta-annokseen saakka. Tätä suuremmilla annoksilla plasman proteiineihin sitoutuminen saturoituu, vapaan ibuprofeenin pitoisuus plasmassa kasvaa ja sen eliminaatio nopeutuu. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 2–3 tuntia ja nivelnesteessä sekä aivo-selkäydinnesteessä 4–6 tuntia. Ibuprofeeni metaboloituu maksassa CYP-450-isoentsyymien 2C8 ja 2C9 katalysoimana. Näiden entsyymien aktiivisuuden yksilöllinen vaihtelu voi heijastua ibuprofeenin metaboliaan. Päämetaboliitit ovat (2-hydroksi)- ja karboksi-ibuprofeeni. Muodostuu myös vähäisiä määriä (1-hydroksi)- ja (3-hydroksi)-ibuprofeenia. 4–10 % ibuprofeenista glukuronikonjugoituu. Metaboliitit eivät ole farmakologisesti aktiivisia, ja ne sekä pieni määrä muuttumatonta ibuprofeenia erittyvät virtsaan. Oraalisesta annoksesta virtsaan erittyy 80–90 %. Vain pieni määrä erittyy sappeen. Ibuprofeenin kokonaispuhdistuma on  $0,75 \pm 0,20$  ml/min/kg, mistä munuaispuhdistuman osuus on n. 1 %. Ibuprofeenin farmakokineetiikka ei yli 3 kk:n ikäisillä lapsilla poikkea aikuisista. Ikääntymisen vaikutukset ibuprofeenin farmakokineetiikkaan ovat myös vähäiset. Munuaisten vajaatoiminnassa ibuprofeeni ei merkittävästi kumuloidu. Ibuprofeeni ei dialysoidu. Maksan vajaatoiminnassa ibuprofeenin eliminaatio hidastuu.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ibuprofeenin akuutti toksisuus on ilmennyt koe-eläimillä ruuansulatuskanavaan kohdistuvina haittavaikutuksina, oksenteluna, haavaumina ja verenvuotona. Munuaisvaurion kehittyminen on myös mahdollista ja se on ilmennyt albuminuriana. Koirilla näitä haittoja havaittiin oraalisen annostelun jälkeen 125 mg/kg annostasolla mutta ei 20–50 mg/kg annostasoilla. Oraaliset LD<sub>50</sub>-arvot vaihtelevat lajeittain 3 000–4 000 mg/kg (rotta, marsu, hamsteri) kerta-annoksen jälkeen ja 636–1 260 mg/kg/vrk (hiiri, rotta) 7–14 vrk:n ajan annosteltuna. Pitkäaikaisannostelussa toksisuus on ilmennyt samoina löydöksinä myös kliinisesti relevanteilla annostasoilla. Ibuprofeenin käyttö koe-eläimillä raskausaikana on johtanut kardiovaskulaarisiin haittavaikutuksiin (valtimotiehyeen ennenaikainen sulkeutuminen). Ibuprofeeni ei ole mutageeninen tai karsinogeeninen yhdiste.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kapselin sisältö

Makrogoli 600  
Kaliumhydroksidi  
Puhdistettu vesi

#### Kapselin kuori

Liivate  
Sorbitoli, nestemäinen, osittain dehydratoitu  
Ponceau 4R (E124)  
Soijalesitiini (E322)  
Kookosöljy, puhdistettu

#### Merkintämuste

Propyleeniglykoli  
Titaanidioksidi (E171)  
Polyvinyliasetaattiftalaatti  
Makrogoli 400  
Ammoniumhydroksidi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kestoaika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys

*Säilytä alle 25 °C.*

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaus; 10, 20 ja 30 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja 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**

11333

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.12.1993  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.4.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.6.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Burana-Caps 400 mg mjuka kapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 400 mg ibuprofen.

#### Hjälpämnen med känd effekt

En kapsel innehåller 110,4 mg sorbitol och 0,9 mg Ponceau 4R (E124). Kan innehålla rester av sojalecitin (E322).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk (kapsel).

Klar, röd, oval, mjuk gelatinkapsel som innehåller klar, viskös vätska. Kapselns längd ca 15 mm och bredd ca 10 mm. Märkning BURANA.

### 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

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

##### *Vuxna och unga över 12 år*

1 kapsel 1–3 gånger per dygn. Dosering vid behandling av migrän är 1 kapsel som enkeldos direkt när symtomen uppträder. Vid behov kan dosen förnyas med 4–6 timmars mellanrum utan att överskrida den maximala dagliga dosen på 1 200 mg.

När det gäller ungdomar ska man kontakta en läkare om detta läkemedel behöver användas längre än tre dagar eller om symtomen blir värre.

##### *Pediatrisk population*

Barn under 12 år endast enligt läkarens anvisningar.

Burana-Caps 400 mg kapslar lämpar sig inte för behandling av (barn)patienter som väger mindre än 40 kg.

#### *Äldre patienter:*

Äldre patienter kan vara mer benägna att få biverkningar av NSAID-läkemedel. På grund av detta rekommenderas lägre enkeldoser än de som nämns ovan för äldre patienter. Se även avsnitten Nedsatt njurfunktion och Nedsatt leverfunktion samt avsnitt 4.4.

#### *Nedsatt njurfunktion:*

Patienter med mild nedsatt njurfunktion ska använda den lägsta verkande dosen och njurfunktionen ska övervakas. Användning av ibuprofen ska undvikas, om möjligt, hos patienter med medelsvårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50–30 ml/min eller S-Krea 160–565 µmol/l) eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min eller S-Krea > 565 µmol/l) (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt leverfunktion:*

Man bör iaktta försiktighet vid användningen av ibuprofen hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Användning av ibuprofen ska undvikas, om möjligt, hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion eller levercirros.

#### Administreringssätt

Kapslarna intas med en tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten) i upprätt ställning. Kapseln får inte tuggas. Om patienten har svårigheter att svälja, ska användningen av andra Burana-läkemedelsformer (t.ex. tabletter eller stolpiller) övervägas.

### **4.3 Kontraindikationer**

- sista graviditetstrimestern
- astma och allergi, om patienten får överkänslighetsreaktioner av acetylsalicylsyra eller andra NSAID-läkemedel
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- jordnöts- eller sojaallergi (preparatet kan innehålla rester av sojalecitin)
- svår hjärtsvikt (NYHA-klassificering IV)
- tidigare förekomst av blödning eller perforation i matsmältningskanalen med anknytning till användning av NSAID-läkemedel
- akut sår i magen/tolvfingertarmen, relaterad blödning eller tidigare förekomst av återkommande episoder hos patienten (minst två bekräftade enskilda episoder)
- andra tillstånd som predisponerar för blödningar i matsmältningskanalen.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Speciell försiktighet behövs innan inledandet av behandlingen (patienten måste diskutera med läkare eller apotekspersonal) om patienten lider av högt blodtryck och/eller hjärtsvikt, eftersom användningen av NSAID-läkemedel har förknippats med ansamling av vätska i kroppen, förhöjt blodtryck och svullnader.

Ibuprofen ska inte användas tillsammans med andra NSAID-läkemedel, inkluderande COX-2-specifika NSAID-läkemedel, d.v.s. coxiber.

Läkemedlets biverkningar kan minskas genom att använda den lägsta verkande dosen under den kortaste möjliga behandlingstiden för att behandla symtomen (se avsnitt 4.2 och varningarna gällande matsmältningskanalen och blodcirkulationsorganen nedan).

#### Maskering av symtom på underliggande infektioner

Burana kan maskera symtom 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 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.

### Äldre patienter:

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

### Inverkan på hjärtat, blodcirkulationsorganen och blodflöde 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.

Klinisk forskning tyder på att användningen av ibuprofen, speciellt i höga doser (2 400 mg per dygn) kan vara förknippad med en något ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Allt som allt tyder epidemiologisk forskning inte på att ibuprofen i låga doser (t.ex. högst 1 200 mg per dygn) skulle vara förknippad med ökad risk för arteriella trombotiska händelser.

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

Inledandet av en långvarig behandling hos patienter med riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar (såsom förhöjt blodtryck, hyperlipidemi, diabetes mellitus eller rökning) ska också övervägas noga. Detta gäller speciellt om behandlingen förutsätter höga ibuprofendoser (2 400 mg per dygn).

Serumkoncentrationen av kalium ska övervakas speciellt om patienten använder ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare eller kaliumsparande diuretika. NSAID-läkemedel kan försvaga effekten av vissa blodtryckssänkande medel (se avsnitt 4.5).

### Inverkan på njurarna:

Njurarnas funktion och hemodynamik måste övervakas under ibuprofenbehandling hos patienter som lider av nedsatt njur- eller leverfunktion, högt blodtryck eller hjärtsvikt och hos äldre patienter. Användningen av ibuprofen ska undvikas, om möjligt, hos patienter med medelsvårt eller svårt nedsatt njurfunktion eller svårt nedsatt leverfunktion.

Uttorkning under användningen av NSAID-läkemedel ökar risken för akut njursvikt. Därför måste patientens eventuella uttorkning behandlas innan ibuprofenbehandlingen inleds.

Ibuprofenbehandlingen ska inledas försiktigt hos patienter som är betydligt uttorkade. I likhet med andra NSAID-läkemedel har långvarig användning av ibuprofen orsakat papillär njurnekros och andra patologiska förändringar i njurarna.

Unga som lider av uttorkning löper risken att utveckla njursvikt.

Njurtoxicitet har även iakttagits hos patienter vars prostaglandiner upprätthåller blodcirkulationen i njurarna. Användningen av NSAID-läkemedel kan orsaka en dosberoende minskning i prostaglandinbildningen hos dessa patienter, vilket leder till minskad blodcirkulation i njurarna. Detta kan leda till utvecklingen av njursvikt. Risken är störst för äldre patienter, patienter som använder ACE-hämmare eller diuretika och patienter med försvagad njur- eller leverfunktion eller hjärtsvikt. Efter avbruten behandling återvänder patientens tillstånd vanligtvis till samma nivå som före behandlingen.

### 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 längd, förvarnande symtom eller tidigare förekomst av svåra biverkningar i matsmältningskanalen.

Ibuprofen försvagar trombocytaktivering och -aggregation, men denna effekt är övergående och dess varaktighet är under 24 timmar efter en enkeldos. Detta bör beaktas i behandlingen av postoperativa patienter med ökad risk för blödningar, patienter som får antikoagulantbehandling (se avsnitt 4.5), hemofilpatienter eller andra patienter med sjukdomar som försvagar blodkoagulationen eller trombocytopeni. Risken för blödningar i matsmältningskanalen ökar också med denna mekanism.

Risken för blödningar, sår eller perforationer i matsmältningskanalen ökar i samband med en ökad dos av NSAID-läkemedel. Risken är större för patienter som redan tidigare haft blödning eller perforation i matsmältningskanalen (se avsnitt 4.3) och för äldre patienter. Behandlingen av dessa patienter ska inledas med de lägsta tillgängliga läkemedelsdoserna. Man måste också överväga att förskriva skyddande läkemedel såsom misoprostol eller 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 biverkningarna förekommer redan i början av behandlingen. Patienter ska varnas om andra läkemedel som kan öka risken för sår eller blödningar, såsom kortikosteroider, blodförtunningsmedel (såsom warfarin), selektiva serotoninåterupptagshämmare och trombocytaggregationshämmande läkemedel (såsom acetylsalicylsyra) (se avsnitt 4.5).

Om det uppstår blödningar eller sår i matsmältningskanalen, måste patienten avsluta användningen av Burana-Caps.

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

#### 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).

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.

NSAID-läkemedel kan förvärra symtomen hos vissa astmapatienter (se avsnitt 4.3).

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 110,4 mg sorbitol per kapsel. Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Burana-Caps innehåller azofärgämnet Ponceau 4R (E124), som kan ge allergiska reaktioner.

Burana-Caps kan innehålla rester av sojalecitin (E322). Patienter med jordnöts- eller sojaallergi bör inte använda detta läkemedel.



## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Natriumvätekarbonat och antacida som innehåller aluminium- eller magnesiumhydroxid påskyndar och förstärker absorptionen av ibuprofen. Sukralfat fördröjer absorptionen av ibuprofen en aning men påverkar inte den absorberade mängden.

Resiner (kolestyramin och kolestipol) kan minska på absorptionen av ibuprofen. De bör intas vid olika tidpunkter.

Samtidig användning med diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister:

NSAID-läkemedel kan minska på den blodtryckssänkande effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande medel. Samtidig administrering av ACE-hämmare / angiotensin II-antagonister med cyklooxygenashämmare kan leda till försvagad njurfunktion hos patienter som redan tidigare haft störningar i njurfunktionen (t.ex. patienter som lider av uttorkning och äldre patienter). En följd av detta kan vara akut njursvikt, som vanligtvis ändå är reversibel. En kombination av NSAID-läkemedel och ACE-hämmare / angiotensin II-antagonister ska användas med försiktighet, speciellt hos äldre patienter. Patienterna ska vara tillräckligt rehydrerade och övervakning av njurarnas funktion ska övervägas vid inledandet av kombinationsbehandlingen och regelbundet under behandlingen. Diuretika kan öka njurtoxiciteten av NSAID-läkemedel.

NSAID-läkemedel sänker även effekten av furosemid vid behandlingen av hjärtsvikt. Under samtidig användning med ACE-hämmare, AT-receptorblockerare eller kaliumsparande diuretika kan det uppträda hyperkalemi.

Ibuprofen ska inte användas samtidigt med andra NSAID-läkemedel, eftersom biverkningarna kan öka.

Acetylsalicylsyra röjer undan ibuprofen ur plasmans proteinbindningar, vilket påskyndar elimineringen av ibuprofen.

Inducerare av CYP-450-isoenzymerna 2C8 och 2C9, såsom fenytoin, fenobarbital och rifampicin, kan teoretiskt påskynda elimineringen av ibuprofen (och eventuellt försvaga dess effekt). Hämmare av dessa enzymer, t.ex. flukonazol, kan däremot fördröja elimineringen av ibuprofen (och eventuellt utsätta patienten för dess biverkningar).

Även klofibrat kan fördröja metabolismen av ibuprofen, men den kliniska betydelsen av denna interaktion är inte känd.

Kortikosteroider: Förhöjd risk för sår eller blödningar i matsmältningskanalen (se avsnitt 4.4). Om dessa läkemedel används samtidigt, måste patientens tillstånd övervakas noga.

Antikoagulantia: NSAID-läkemedel kan förstärka effekten av antikoagulantia, såsom warfarin (se avsnitt 4.4).

Hämmare av trombocyttaggregation och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel): Förhöjd risk för blödningar i matsmältningskanalen (se avsnitt 4.4).

Acetylsalicylsyra: Samtidig användning av ibuprofen och acetylsalicylsyra rekommenderas i allmänhet inte, eftersom detta kan öka på biverkningarna. Försöksdata tyder på att ibuprofen kan hämma effekten av en låg dos acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation när preparaten intas samtidigt. Det är osäkert om denna information kan extrapoleras till en klinisk situation, men den möjligheten kan inte uteslutas 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 betydande effekt (se avsnitt 5.1).

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

Betydliga interaktioner mellan ibuprofen och orala diabetes- eller epilepsiläkemedel är osannolika.

Hos digitaliserade patienter med nedsatt njurfunktion finns det skäl att övervaka serumkoncentrationen av digoxin. Vid behov ska digoxindosen ändras, om ibuprofen läggs till eller tas bort från behandlingen.

Ibuprofen fördröjer elimineringen av litium. Serumkoncentrationen av litium ska övervakas och vid behov ska litiumdosen ändras om ibuprofen läggs till eller tas bort från behandlingen.

Ibuprofen kan fördröja elimineringen av metotrexat, ciklosporin och aminoglykosidantibiotika (direkt beroende av glomerulär filtrering) och öka deras toxicitet. En interaktion är ändå osannolik i samband med en metotrexatbehandling med låga doser (doser i behandlingen av reumatiska sjukdomar). I likhet med andra NSAID-läkemedel kan ibuprofen utsätta patienten för njurtoxicitet vid samtidig användning med takrolimus eller sirolimus. Vid samtidig användning måste försiktighet iaktas och doserna ska, om möjligt, justeras enligt serumkoncentrationerna.

*Ginkgo biloba* kan öka risken för blödningar som är förknippad med NSAID-läkemedel.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntes kan ha skadliga effekter på graviditet och/eller 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 under 1 % till ca 1,5 %. Risken tros öka med högre dos och behandlingens längd. I djurförsök har det påvisats att användningen av prostaglandinsynteshämmare leder till ökad förstörelse av äggceller (både före och efter implantation) och ökad fosterdödlighet. I djurförsök har dessutom ökad förekomst av (bl.a. kardiovaskulära) missbildningar 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 ska 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 en minskad mängd fostervatten (se ovan).

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

- en antiaggregationseffekt hos trombocyterna 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 endast i mycket små mängder i bröstmjolk. Det kan användas vid behov under amning.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ibuprofen har vanligtvis ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningar som orsakas av ibuprofen uppträder vanligtvis i matsmältningskanalområdet eller som verkningar i det centrala nervsystemet. De vanligaste biverkningarna förklaras med den farmakologiska effekten av ibuprofen på cyklooxygenasenzymerna i trombocyterna, njurarna och matsmältningskanalens slemhinna.

Överkänslighetsreaktioner, anafylaxi och förvärrad astma är möjliga men sällsynta biverkningar (se avsnitt 4.3).

Biverkningarnas frekvensgrupper är specificerade enligt följande:

Vanliga (> 1/100), Mindre vanliga (> 1/1 000 och < 1/100), Sällsynta (< 1/1 000 inkluderande enstaka rapporteringar), Mycket sällsynta (< 1/10 000), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Försvagad trombocyt-funktion som kan omfatta blödningar		Hemolytisk anemi, Pelger-Hüets anomali, trombocytopeni, trombocytopen purpura, lymfopeni, agranulocytos, pancytopeni, aplastisk anemi		
Metabolism och nutrition			Hyperkalemi		
Psykiatriska tillstånd	Nedstämdhet, sömnhighet	Nervositet, förvirring, mardrömmar, kognitiva störningar, hallucinationer, paranoidea symtom, paranoid psykos, sömnlöshet	Delirium (hos patienter som samtidigt får takrin)		
Centrala och perifera nervsystemet	Svindel, huvudvärk	Parestesier	Aseptisk meningit *)		
Ögon			Övergående försvagad syn, vortex-keratopati		
Öron och balansorgan	Tinnitus		Nedsatt hörsel		
Hjärtat **)	Försämring av hjärtsvikt		Försämring av symtom på kranskärlssjukdom, arytm		Kounis syndrom

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodkärl **)	Perifera ödem				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Andnöd, försämring av astma		
Magtarmkanalen ***)	Smärta i övre buken, halsbränna, illamående, diarré	Sår och blödningar i matsmältningskanalen, blodig avföring, stomatit	Perforationer i matsmältningskanalen, blodiga kräkningar, försämring av ulcerös kolit, annan tjocktarmsinflammation, spottkörtelinflammation, bukspottkörtelinflammation	Tarmstriktur	
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymvärden, gulsot, hepatit		
Hud och subkutan vävnad	Nässelfeber, klåda, angioödem, svullnad i ansiktet, andra svullnader i hud och slemhinnor		Ljuskänslighetsreaktioner, försämring av akne, håravfall, psoriasis, <i>dermatitis herpetiformis</i> , systemisk <i>lupus erythematosus</i> (SLE), blåsutslag i samband med feber (hos SLE-patienter), kontaktdermatit	Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) (inklusive <i>erythema multiforme</i> , exfoliativ dermatit, Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys)	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Njurar och urinvägar			Nedsatt njurfunktion, njurtoxicitet (t.ex. tubulär eller papillär nekros), nefrotiskt syndrom, akut interstitiell nefrit, proteinuri, glomerulonefrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Anafylaxi		

\*) Aseptisk meningit:

Aseptisk meningit uppträder sällan, och patienter i den främsta riskgruppen verkar vara patienter med SLE eller annan bindvävssjukdom. Aseptisk meningit har också rapporterats hos patienter utan kroniska sjukdomar.

#### **\*\*\*) Hjärtat och blodkärl:**

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

Kliniska undersökningar tyder på att användning av ibuprofen, speciellt i höga doser (2 400 mg per dygn), kan ha en anknytning till en något förhöjd risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

#### **\*\*\*) Magtarmkanalen:**

De mest allmänna biverkningarna har att göra med magtarmkanalen. Sår (ulcus), perforationer eller blödningar i matsmältningskanalen kan förekomma. Dessa kan ibland vara livshotande, speciellt för äldre patienter (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, gasbesvär, förstoppning, halsbränna, magont, blodig avföring, blodiga kräkningar, ulcerös stomatit och försämring av kolit eller Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter användning av läkemedlet. Gastrit har sällan iakttagits.

#### **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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Allvarliga förgiftningar på grund av överdosering av ibuprofen är sällsynta. I de flesta fall uppträder biverkningarna på under 4 timmar efter överdoseringen. Det finns ingen tydlig korrelation mellan mängden av ibuprofen och allvaret av biverkningarna. Vissa patienter har fått allvarliga symtom av en överdos på 3–4 gram och andra har varit symtomfria efter en överdos på 20–40 gram.

Symtomen på en överdos kan uppträda i form av magont, illamående, kräkningar, blödningar i matsmältningskanalen, blodiga kräkningar, dåsighet, förvirring, agitation, yrsel, huvudvärk, sänkt medvetandegrad, koma, konvulsioner, dubbelseende, nystagmus, ringningar i öronen, muskeldarrningar, svettning, frysande, hypotermi, blekhet, hudutslag, klåda, svullnad av slemhinnor, andra svullnader, andnöd, hyperventilation, ökat eller minskat blodtryck, takykardi eller bradykardi, chock, akut övergående njursvikt, tubulär nekros och elektrolytstörningar. Långvarig användning av högre doser än de rekommenderade eller överdosering kan leda till renal tubulär acidosis och hypokalemi. I svåra förgiftningsfall kan det förekomma metabol acidosis.

För barn som intagit en dos på under 100 mg/kg räcker övervakning i hemmet. Efter en intagen dos på 100–400 mg/kg rekommenderas det att barnet ges medicinskt kol och övervakas under minst 4 timmar vid en vårdinrättning. Om dosen var högre än 400 mg/kg, är administrering av medicinskt kol och en längre övervakningsperiod på sjukhus nödvändigt. För vuxna patienter rekommenderas tömning av magsäcken om överdoseringen skett mindre än två timmar tidigare. Patienten ges medicinskt kol för att hämma absorptionen av ibuprofen. Elimineringen av ibuprofen kan påskyndas med en tarmsköljning. Annars är behandlingen av en överdosering stödjande. Ibuprofen är inte dialyserbart. För vuxna patienter rekommenderas övervakning av njurfunktionen om dosen varit över 6 000 mg. Behandling med H<sub>2</sub>-blockerare eller protonpumpshämmare kan också övervägas för att förebygga komplikationer i matsmältningskanalen.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel; Propionsyraderivat, ATC-kod: M01AE01.

Ibuprofen är ett racemiskt läkemedel som tillhör propionsyraderivatet och de icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medlen. Dess farmakologiska effekt lär främst basera sig på hämning av cyklooxygenaszymer och prostaglandinsyntes. Prostaglandinsyntes hämmas av S-enantiomeren. R-ibuprofen omvandlas i kroppen till 60–70 % till S-ibuprofen, men omvandling sker inte omvänt. Omvandlingens mellanmetaboliter är även farmakologiskt aktiva. De antiinflammatoriska verkningarna av ibuprofen, som överförs genom leukocythinhibering, är inte förknippade med stereoisomeri. Verkan av ibuprofen på feber börjar långsammare än dess verkan på smärta, vilket i sin tur korrelerar med dess absorptionshastighet. Effekten av ibuprofen på magslemhinnans skyddsmekanismer, blodcirkulationen i njurarna och trombocytfunktionen kan förklaras genom hämningen av prostaglandinsyntes.

Försöksdata tyder på att ibuprofen kan hämma effekten av en låg dos acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation när preparaten intas samtidigt. I vissa farmakodynamiska undersökningar har en försvagad effekt av acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation iakttagits när ibuprofen intagits som en enkeldos på 400 mg 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).

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ibuprofen absorberas nästan fullständigt när det intas oralt. Biotillgängligheten är över 80 %. När läkemedlet intas med föda fördröjs absorptionen men biotillgängligheten försvagas inte. Den maximala plasmakoncentrationen (45 mikrog/ml) uppnås med ibuprofen-vätskekapslar på ca 30 minuter. Effektiv plasmakoncentration (10 mikrog/ml) uppnås på ca 20 minuter efter en enkeldos på 400 mg. Ibuprofen fäster sig starkt vid plasmans proteiner (> 99 %), huvudsakligen vid albumin, och dess distributionsvolym är 0,1–0,2 l/kg. Ibuprofen sprider sig i terapeutiska koncentrationer till ledvätskan och cerebrospinalvätskan, där den maximala koncentrationen uppnås långsammare än i plasma. Farmakokinetiken av ibuprofen är linjär ända upp till enkeldoser på 600 mg. Vid högre doser satureras bindningen till plasmans proteiner, plasmakoncentrationen av fritt ibuprofen ökar och dess eliminering påskyndas. Elimineringens halveringstid i plasma är 2–3 timmar och i led- och cerebrospinalvätska 4–6 timmar. Ibuprofen metaboliseras i levern och metaboliseringen katalyseras av CYP-450-isoenzymerna 2C8 och 2C9. Den individuella variationen i dessa enzyms aktivitet kan reflekteras i ibuprofenets metabolism. Huvudmetaboliter är (2-hydroxy)- och karboxyibuprofen. Det uppstår även små mängder av (1-hydroxy)- och (3-hydroxy)-ibuprofen. 4–10 % av ibuprofen glukuronkonjugeras. Metaboliterna är inte farmakologiskt aktiva, och de utsöndras i urinen tillsammans med en liten mängd icke-omvandlat ibuprofen. Från en dos som intagits oralt utsöndras 80–90 % i urinen. Endast en liten mängd utsöndras i gallan. Total clearance av ibuprofen är  $0,75 \pm 0,20$  ml/min/kg, varav andelen njurclearance är ca 1 %. Farmakokinetiken av ibuprofen hos barn över 3 mån avviker inte från farmakokinetiken hos vuxna. Åldrandets effekt på farmakokinetiken av ibuprofen är också liten. Vid nedsatt njurfunktion ackumuleras ibuprofen inte betydligt. Ibuprofen är inte dialyserbart. Vid nedsatt leverfunktion fördröjs elimineringen av ibuprofen.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos försöksdjur har akut toxicitet av ibuprofen uppträtt som biverkningar i matsmältningskanalen, kräkningar, sår och blödningar. Utveckling av njurskada är även möjligt och har uppträtt som albuminuri. Hos hundar iaktogs dessa biverkningar efter oral administrering med en doseringsnivå på

125 mg/kg, men inte med en doseringsnivå på 20–50 mg/kg. Orala LD<sub>50</sub>-värden varierar per djurart 3 000–4 000 mg/kg (råtta, marsvin, hamster) efter enkeldos och 636–1 260 mg/kg/dygn (mus, råtta) vid administrering under 7–14 dygn. Under långvarig administrering har toxicitet uppträtt som samma resultat även på kliniskt relevanta doseringsnivåer. Användning av ibuprofen hos försöksdjur under graviditet har lett till kardiovaskulära biverkningar (för tidig slutning av *ductus arteriosus*). Ibuprofen är varken en mutagen eller karcinogen förening.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Kapselns innehåll

Makrogol 600  
Kaliumhydroxid  
Vatten, renat

#### Kapselhölje

Gelatin  
Sorbitol, flytande, partiellt dehydratiserad  
Ponceau 4R (E124)  
Sojalecitin (E322)  
Kokosolja, raffinerad

#### Märkningsbläck

Propylenglykol  
Titandioxid (E171)  
Polyvinylacetatftalat  
Makrogol 400  
Ammoniumhydroxid

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Al-bliester; 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**

11333

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 30.12.1993  
Datum för den senaste förnyelsen: 26.4.2010

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.6.2024