

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Burana Comp 200 mg/30 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Burana Comp 400 mg/60 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Burana Comp 200 mg/30 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg ibuprofeenia ja 30 mg kodeiinifosfaattihemihydraattia.

Yksi Burana Comp 400 mg/60 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg ibuprofeenia ja 60 mg kodeiinifosfaattihemihydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Burana Comp 200 mg/30 mg tabletit ovat valkoisia, pyöreitä (halkaisija 11 mm), kaksoiskuperia, viistoreunaisia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”I1”. Toinen puoli on sileä.

Burana Comp 400 mg/60 mg tabletit ovat valkoisia, kapselin muotoisia (8,1 x 19,1 mm), kaksoiskuperia, viistoreunaisia tabletteja, joissa molemmilla puolilla on jakouurre ja toisella puolella merkinnät ”I” ja ”2”. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten keskivaikeiden ja vaikeiden kiputilojen hoito, kun pelkkä perifeerisesti vaikuttava kipulääke ei riitä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito aloitetaan pienimmällä tehokkaalla annoksella, jotta sitä voidaan myöhemmin muuttaa hoitovasteen ja mahdollisten haittavaikutusten perusteella. Pitkäkestoisessa hoidossa on pyrittävä pieneen ylläpitoannokseen.

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

#### *Aikuiset*

Burana Comp 200 mg/30 mg: Yksi tai kaksi tablettia 1–4 kertaa vuorokaudessa. Enintään 8 tablettia 24 tunnin aikana.

Burana Comp 400 mg/60 mg: Yksi tabletti 1–4 kertaa vuorokaudessa. Enintään 4 tablettia 24 tunnin aikana.

#### *Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret:*

Ei suositella.

### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäillä potilailla haittavaikutusten aiheuttamien vakavien seuraamusten riski on suurentunut. Jos tulehduskipulääkkeen käyttö on välttämätöntä, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan. Potilasta on seurattava säännöllisesti ruuansulatuskanavan verenvuotojen varalta tulehduskipulääkehoidon aikana. Jos potilaan munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt, annos määritetään yksilöllisesti.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annostuksessa on noudatettava varovaisuutta annettaessa ibuprofeenia munuaisten vajaatoimintaa sairastaville. Annostus määritetään yksilöllisesti. Annoksen on oltava mahdollisimman pieni ja munuaisten toimintaa on seurattava (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Annostuksessa on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Annostus määritetään yksilöllisesti ja annoksen on oltava mahdollisimman pieni (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys ibuprofeenille, kodeiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ristireaktion mahdollisuuden vuoksi Burana Comp -valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden käyttö on aiheuttanut astmaa, nuhaa tai urtikariaa.

Krooninen ummetus.

Vaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodatus alle 30 ml/min).

Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV).

Sairaudet, joihin liittyy lisääntynyt verenvuototaipumus.

Aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaava tai aiemmin sairastettu uusiutuva peptinen haava/verenvuoto (vähintään kaksi varmistettua erillistä haava- tai vuotoepisodia).

Aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.

Sappitiehytspasmi.

Viimeinen raskauskolmannes.

Imetyksen aikainen käyttö naisilla (ks. kohta 4.6).

Jos potilaan tiedetään olevan ultranopea CYP2D6-metaboloija (ks. kohta 4.4).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Ibuprofeenin käyttöä samanaikaisesti muiden tulehduskipulääkkeiden, mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n estäjät, kanssa on vältettävä.

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alempana ruuansulatuskanavaan, sydämeen ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset). Tämän vuoksi pienin tehokas annos on määritettävä kullekin potilaalle yksilöllisesti.

#### *Taustalla olevien infektioiden oireiden peittyminen*

Burana Comp 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 Comp -valmistetta käytetään infektiioon liittyvän kuumeen tai kivun lievittämiseen, infektiota on seurattava tiiviisti. Avohoidossa olevan potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos oireet jatkuvat tai pahenevat.

#### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäillä tulehduskipulääkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia esiintyy useammin, erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuotoa ja/tai perforaatiota, jotka saattavat olla hengenvaarallisia. Iäkkäillä potilailla munuaisten, sydämen tai maksan toiminta on usein heikentynyt.

Kodeiini voi aiheuttaa sekavuutta ja ylisedaatiota iäkkäille potilaille.

#### *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.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita, koska heillä esiintyy yleensä useammin haittavaikutuksia. Seuraukset, kuten ruuansulatuskanavan verenvuoto ja/tai perforaatio, ovat yleensä vaikea-asteisempia iäkkäillä, ja niitä voi esiintyä ilman ennakoivia oireita ja vaikka niitä ei olisi esiintynyt aiemmin.

Ruuansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin haavaumia, erityisesti jos näihin on liittynyt verenvuotoa 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 on ilmoitettava kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuodosta) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa. Potilaita pitää neuvoa noudattamaan varovaisuutta, jos he käyttävät muita lääkkeitä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten oraalisia kortikosteroideja, antikoagulantteja, kuten varfariinia, selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä ja verihiiutaleiden aggregaatiota estäviä lääkaineita, kuten asetyylisalisyylihappoa (ks. kohta 4.5).

Jos ilmenee ruuansulatuskanavan verenvuotoa tai haavaumia, potilaan on lopetettava Burana Comp -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).

#### *Hengityshäiriöt*

Potilaan parhaillaan tai aiemmin sairastama keuhkoastma tai allergiset sairaudet saattavat altistaa bronkospasmeille.

#### *Munuaisvaikutukset*

Ibuprofeenia on käytettävä varoen ja annosta pienennettävä, jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, sekä iäkkäitä hoidettaessa. Munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti pitkäkestoisen ibuprofeenihoiton aikana. Ibuprofeenin käyttöä on vältettävä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohta 4.3).

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka kärsivät dehydraatiosta.

Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, ibuprofeeni on aiheuttanut pitkäaikaisessa hoidossa munuaisten papillanekroosia ja muita patologisia munuaismuutoksia. Munuaistoksisuutta on havaittu myös potilailla, joilla prostaglandiinit ylläpitävät munuaisverenkiertoa. Tulehduskipulääkkeiden käyttö saattaa aiheuttaa näille potilaille annosriippuvaisesti prostaglandiinien muodostumisen vähenemisen, mikä johtaa munuaisten verenkierron vähenemiseen. Tästä voi seurata munuaisten vajaatoiminnan kehittyminen. Tällaisen reaktion vaara on suurin potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö, sydämen vajaatoimintaa, maksan toimintahäiriö, jotka käyttävät diureetteja ja ACE:n estäjiä sekä iäkkäillä. Tulehduskipulääkehoidon lopettamisen jälkeen potilaan tila palautuu yleensä hoitoa edeltävälle tasolle.

#### *Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon*

Asianmukainen seuranta ja neuvonta ovat tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on ollut hypertensio ja/tai lievä tai keskivaikea sydämen vajaatoiminta, koska nesteen kertymistä ja turvotusta on raportoitu liittyneen tulehduskipulääkehoitoon.

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

Ibuprofeenin käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Tämä koskee kaikkia syklo-oksigenaasi-/prostaglandiinisynteesiä estäviä lääkevalmisteita. Tämä vaikutus on palautuva ja se korjautuu, kun hoito lopetetaan.

Samanaikaista alkoholin käyttöä on vältettävä.

Ibuprofeeni saattaa peittää tulehduksen oireet.

#### *Opioidit*

Kodeiini voi aiheuttaa riippuvuutta. Pitkäaikaisessa käytössä voi kehittyä fyysinen riippuvuus, myös ristitoleranssi muihin opioideihin nähden on mahdollinen. Kodeiinia ei suositella pitkäaikaiseen käyttöön.

Lääkkeiden väärinkäyttöön taipuvaisille potilaille ei suositella kodeiinin käyttöä.

Opioideja on käytettävä varoen, jos potilaalla on keuhkojen vajaatoiminta ja astma, alhainen verenpaine, virtsaputken ahtauma, shokki, myasthenia gravis, eturauhasen liikakasvua, obstruktiivinen tai tulehduksellinen suolistosairaus, sappitiesairaus tai kouristuksia aiheuttava sairaus.

#### *Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit*

Burana Comp -valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

Jos potilaalle päätetään määrätä Burana Comp -valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen. Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

#### *Vaikeat ihoreaktiot*

Hyvin harvoin on raportoitu vaikeita, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, kuten exfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat alttiimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Akuutista yleistyneestä eksantematoottisesta pustuloosista (AGEP) on ilmoitettu ibuprofeenia sisältävien tuotteiden yhteydessä. Burana Comp -valmisteen käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Vesirokko voi poikkeustapauksissa aiheuttaa vakavia ihon ja pehmytkudosten tulehduksellisia jälkisairauksia. Tulehduskipulääkkeiden tällaisia infektioita edistävää vaikutusta ei ole tähän mennessä kyetty sulkemaan pois. Siksi Burana Comp -valmisteen käyttöä vesirokon yhteydessä on syytä välttää.

#### *Hematologiset vaikutukset*

Jos potilaalla on ruoansulatuskanavan ongelmia, systeeminen lupus erythematosus (SLE), hematologisia häiriöitä tai hyytymishäiriöitä ja astma, hoidossa on noudatettava varovaisuutta ja tilaa seurattava tarkkaan tulehduskipulääkehoidon aikana, koska tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa näitä sairauksia. Ibuprofeeni voi estää verihituleiden aggregaatiota ja siten pidentää vuotoaikaa.

#### *Aseptinen meningiitti*

Aseptista meningiittiä on havaittu ibuprofeenin käytön yhteydessä harvinaisena oireena. Vaikka oire todennäköisimmin ilmenee potilailla, joilla on systeeminen lupus erythematosus ja siihen liittyvä sidekudossairaus, sitä on raportoitu esiintyvän myös potilailla, joilla ei ole ollut edeltävää kroonista sairautta.

#### *CYP2D6-metabolia*

Kodeiini metaboloituu CYP2D6-maksaentsyymin välityksellä aktiiviseksi metaboliitiksi morfiiniksi. Jos potilaalla on tämän entsyymin vajaus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajaus. Jos potilas on kuitenkin voimakas tai ultranopea metaboloija, opioidimyrkytykseen liittyvien haittavaikutusten ilmenemisen riski on suurentunut jopa yleisesti käytettävillä annoksilla. Nämä potilaat muuntavat kodeiinia morfiiniksi nopeasti, jolloin morfiinin pitoisuus on odotettua suurempi.

Opioidimyrkytyksen tavallisia oireita ovat mm. sekavuus, uneliaisuus, pinnallinen hengitys, pienet pupillit, pahoinvointi, oksentelu, ummetus ja ruokahaluttomuus. Vakavissa tapauksissa potilaalla voi olla mahdollisesti henkeä uhkaavan ja erittäin harvoin kuolemaan johtavaan verenkierron tai hengityksen lamaantumiseen liittyviä oireita.

Eri populaatioissa arvioidut ultranopeiden metaboloijien osuudet on kuvattu seuraavassa:

Populaatio	Prevalenssi %
Afrikkalaiset/etiopialaiset	29%
Afroamerikkalaiset	3.4% to 6.5%
Aasialaiset	1.2% to 2%
Valkoihoiset	3.6% to 6.5%
Kreikkalaiset	6.0%
Unkarilaiset	1.9%
Pohjoiseurooppalaiset	1%-2%

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

##### **Burana Comp -valmisteen ja seuraavien lääkeaineiden samanaikaista käyttöä on vältettävä:**

*Asetyylisalisyylihapo:* Ibuprofeenin ja asetyylisalisyylihapon samanaikaista käyttöä ei yleisesti ottaen suositella, sillä se saattaa lisätä haittavaikutuksia.

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa kompetitiivisesti inhiboida pienen asetyylisalisyylihapoannoksen vaikutuksen verihiiutaleiden 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 asetyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

*Muut tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n estäjät:* Muiden tulehduskipulääkkeiden ja ibuprofeenin samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska ruuansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten riski kasvaa. Kahden tai useamman eri tulehduskipulääkkeen yhteiskäyttö ei paranna hoidon tehoa ja voi olla haitallista.

*Metotreksaatti:* Tulehduskipulääkkeet estävät metotreksaatin tubulaarista erittymistä, jolloin voi esiintyä tiettyjä aineenvaihduntaan liittyviä yhteisvaikutuksia, jotka johtavat metotreksaatin puhdistuman pienenemiseen. Suuriannoksisen metotreksaattihoidon yhteydessä on siksi vältettävä tulehduskipulääkkeiden määräämistä. Pieniannoksisen metotreksaattihoidon yhteydessä tulehduskipulääkkeiden käyttö on mahdollista, jos munuaisten toimintaa seurataan tarkoin.

*Monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät:* Kodeiini saattaa voimistaa monoamiinioksidaasin estäjien vaikutusta ja aiheuttaa keskushermostovaikutuksia ja hengityslamaa. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää monoamiinioksidaasin estäjiä.

*Tiklopidiini:* Tulehduskipulääkkeitä ei saa käyttää tiklopidiin kanssa additiivisen verihiiutaleiden toimintaa estävän vaikutuksen vuoksi.

*Dikumaroliryhmä:* Tulehduskipulääkkeet saattavat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutusta (ks. kohta 4.4). Kokeellisten tutkimusten mukaan ibuprofeeni voimistaa varfariinin vaikutusta vuotoaikaan. Tulehduskipulääkkeet ja dikumaroliryhmään kuuluvat lääkkeet metaboloituvat saman CYP2C9-entsyymin kautta.

*Sydänglykosidit:* Tulehduskipulääkkeet saattavat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, hidastaa glomerulusten suodatusnopeutta ja suurentaa sydänglykosidien (esim. digoksiinin) pitoisuutta plasmassa.

*Ginkgo biloba (Neidonhiuspuu):* Yhteiskäyttö ibuprofeenin kanssa saattaa suurentaa verenvuotoriskiä.

*CYP2D6-inhibiittorit:* Kodeiinin vaikutus perustuu todennäköisesti siihen, että se O-demetyloituu morfiiniksi CYP 2D6-entsyymien vaikutuksesta. Tietyt lääkeaineet, kuten *kinidiini*, *terbinafiini*, *tietyt masennuslääkkeet ja neuroleptit*, estävät tätä bioaktivaatiota. Siksi ne estävät kodeiinin vaikutusta. Tämä yhteisvaikutus on dokumentoitu terveillä tutkimushenkilöillä tehdyissä tutkimuksissa ja/tai pilottitutkimuksissa potilailla. Suoria tutkimuksia on tehty *kinidiinillä*, joka on hyvin voimakas CYP2D6-entsyymien estäjä. Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP2D6-entsyymien estäjien kanssa on siksi vältettävä.

**Burana Comp -valmisteen samanaikainen käyttö seuraavien lääkeaineiden kanssa voi vaatia annoksen muuttamista:**

*Neurolepteillä ja masennuslääkkeillä* on myös CYP2D6:n toimintaa estäviä vaikutuksia ja niiden samanaikainen anto voi edellyttää annoksen muuttamista. Neuroleptit voivat vähentää kodeiinin analgeettista vaikutusta muuttamalla kodeiinin metaboliaa.

*Entsyymi-induktorit*, kuten rifampisiini, barbituraatit, useat epilepsialääkkeet, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), voivat pienentää kodeiinin ja morfiinin pitoisuuksia plasmassa.

Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää *diureettien* ja *verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden* vaikutusta.

*ACE:n estäjät ja angiotensiini II-antagonistit:* Tavallisesti korjaantuvan äkillisen munuaisten vajaatoiminnan vaara saattaa olla suurentunut potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. nestehukasta kärsivillä ja/tai iäkkäillä potilailla), kun ACE:n estäjähoitoon tai angiotensiini II-antagonistihoidon yhdistetään tulehduskipulääkkeitä, selektiiviset syklo-oksogenaasi-2-estäjät mukaan lukien. Tämän vuoksi yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, ja erityisesti iäkkäillä. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

*Beetasalpaajat:* NSAID-tyyppiset valmisteet vähentävät beetasalpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Tätä on tutkittu lähinnä indometasiinilla.

*Diureetit:* Tulehduskipulääkkeet (indometasiini ja propionihappojohdokset) voivat vähentää furosemidin ja bumetanidin (loop-diureetteja) diureettista vaikutusta mahdollisesti prostaglandiinisynteesin eston kautta. Ne voivat myös heikentää tiatsidien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Diureetit saattavat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta.

*Aminoglykosidit:* Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää aminoglykosidien erittymistä.

*CYP2C9-estäjät:* Ibuprofeenin ja jonkin CYP2C9-estäjän samanaikainen käyttö voi suurentaa altistusta ibuprofeenille (CYP2C9-substraatti). Vorikonatsolilla ja flukonatsolilla (CYP2C9-estäjiä) tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että nämä lääkeaineet suurensivat altistusta S(+)-ibuprofeenille noin 80–100 %. Kun ibuprofeenia ja voimakkaita CYP2C9-estäjiä käytetään samanaikaisesti, ibuprofeeniannoksen pienentämistä on harkittava, etenkin käytettäessä yhtäaikaista suuriannoksista ibuprofeenia ja joko vorikonatsolia tai flukonatsolia.

*Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet:* Samanaikainen käyttö suurentaa ruuansulatuskanavan verenvuodon vaara (ks. kohta 4.4).

*Kortikosteroidit:* Lisääntynyt ruuansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

*Siklosporiini ja takrolimuusi:* Tulehduskipulääkkeiden anto yhdessä siklosporiinin ja takrolimuusin kanssa saattaa suurentaa nefrotoksisuuden riskiä munuaisten vähentyneen prostasykliinisynteesin takia. Yhdistelmähoidon aikana on siksi seurattava munuaisten toimintaa huolellisesti.

#### *Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja sen kaltaiset lääkkeet*

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Kodeiini saattaa voimistaa *masennuslääkkeiden* ja *alkoholin* vaikutusta. Yhteiskäyttö alkoholin kanssa voi voimistaa kodeiinin sedatiivista ja hengitystä lamaavaa vaikutusta.

*Kolestyramiini*: Kolestyramiinin ja ibuprofeenin samanaikainen käyttö johtaa ibuprofeenin imeytymisen hidastumiseen ja vähenemiseen (25 %). Näiden lääkevalmisteiden annon välillä on oltava vähintään kaksi tuntia.

*Litium*: Ibuprofeeni vähentää litiumin munuaispuhdistumaa ja sen seurauksena seerumin litiumpitoisuus saattaa suurentua. Yhteiskäyttöä on vältettävä, ellei seerumin litiumpitoisuutta voida tarkkailla usein ja litiumin annosta mahdollisesti pienentää.

*Mifepristoni*: Tulehduskipulääkkeitä ei saa käyttää 8–12 päivään mifepristonin käytön jälkeen, koska tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää mifepristonin vaikutusta.

*Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)*: Sekä selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät että tulehduskipulääkkeet lisäävät verenvuotojen riskiä esim. ruoansulatuskanavassa. Riski kasvaa yhteiskäytössä. Tämä voi johtua vähentyneestä serotoniinin takaisinotosta verihitaleisiin (ks. kohta 4.4).

*Sulfonyyliureat*: Tulehduskipulääkkeet, mukaan lukien ibuprofeeni, saattavat voimistaa sulfonyyliurearyhmän lääkkeiden vaikutuksia. Harvoin on raportoitu hyperglykemiaa potilailla jotka ovat käyttäneet ibuprofeenia sulfonyyliureaalääkityksen aikana.

*Tsidovudiini*: Tulehduskipulääkkeiden ja tsidovudiinin samanaikainen käyttö suurentaa hematologisen toksisuuden riskiä. HIV-positiivisilla hemofiliapotilailla, jotka saavat samanaikaisesti tsidovudiinia ja ibuprofeenia, on ollut viitteitä hemartroosin ja hematooman vaaran suurenemisesta.

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

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

*Raskaus*: Prostaglandiinisynteesin estyminen voi vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että keskenmenon ja sydämen epämuodostumien ja vatsahalkion vaara on suurentunut, jos prostaglandiinisynteesiä estäviä lääkeaineita käytetään raskauden alkuvaiheessa. Sydämen ja verisuoniston epämuodostumien sekä vatsahalkion absoluuttinen riski suureni alle 1 prosentista noin 1,5 prosenttiin. Riskin uskotaan suurenevan annoksen ja hoidon keston mukaan. Prostaglandiinisynteesiä estävien lääkeaineiden antamisen on osoitettu johtavan eläimillä alkiokuolemien lisääntymiseen ennen implantaatiota ja implantaation jälkeen sekä alkion ja sikiön kuolleisuuden lisääntymiseen. Myös erilaisten epämuodostumien, kuten sydämen ja verisuonten epämuodostumien, ilmaantuvuuden on ilmoitettu lisääntyneen, kun eläimille annettiin prostaglandiiniinituotantoa estäviä lääkeaineita organogeneesin aikana. Ibuprofeenin ja kodeiinin yhdistelmää ei pidä käyttää ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos nainen käyttää ibuprofeenin ja kodeiinin yhdistelmää yrittäessään tulla raskaaksi tai ensimmäisen tai toisen raskauskolmanneksen aikana, annoksen on oltava mahdollisimman pieni ja hoidon keston mahdollisimman lyhyt.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:  
- sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)



- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:  
- verihituleiden aggregaation estoon ja mahdolliseen vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin.

- kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Säännöllinen kodeiinien käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa sikiölle riippuvuutta ja aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneelle (ärtyneisyys, itkuisuus, vapina, ylikorostuneet refleksit, kuume, oksentelu, ripuli, haukottelu).

Tämän vuoksi Burana Comp on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

*Synnytys:* Burana Comp -valmisteen käyttöä synnytyksen aikana ei suositella. Synnytyksen käynnistys voi viivästyä, kesto pidentyä ja sekä äidin että lapsen verenvuototaipumus voi lisääntyä. Lisäksi vieroitusoireyhtymä voi aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslamaa, jos äiti on käyttänyt kodeiinia synnytyksen aikana.

*Imetys:* Sekä ibuprofeeni että kodeiini erittyvät rintamaitoon. Burana Comp -valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana (ks. kappale 4.3).

Tavanomaisia hoitoannoksia käytettäessä rintamaidossa saattaa olla erittäin pieniä määriä kodeiinia ja sen aktiivista metaboliittia ja on epätodennäköistä, että tällä olisi haitallista vaikutusta imettävään lapseen. Jos potilas on kuitenkin ultranopea CYP2D6-metaboloija, aktiivista metaboliittia morfiinia saattaa olla rintamaidossa, mikä erittäin harvinaisissa tapauksissa saattaa aiheuttaa imeväiselle opioidimyrkytyksen oireita, jotka voivat olla kuolemaan johtavia.

*Hedelmällisyys:* Ibuprofeenin ja kodeiinien käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Burana Comp -hoidon lopettamista tulisi harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Burana Comp -hoito voi aiheuttaa huimausta tai uneliaisuutta, mikä pidentää reaktioaikaa. Tämä on otettava huomioon tilanteissa, joissa vaaditaan erityistä valppautta, kuten autolla ajo tai koneiden käyttö.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset ilmenevät ruuansulatuskanavan alueella. Näitä ovat dyspepsia ja ripuli, joita arvioidaan esiintyvän noin 10–30 %:lla potilaista. Satunnaisessa käytössä, kun ibuprofeeniannos on enintään 1 200 mg vuorokaudessa, haittavaikutukset ovat harvinaisempia.

Haittatapahtumat, joilla on vähintään todennäköinen yhteys ibuprofeenin ja kodeiinien käyttöön, on esitetty MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Haittavaikutukset arvioidaan seuraavien esiintyvyyksien perusteella: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintyvyydet:				
	Yleiset ( $\geq 1/100$ )	Melko harvinaiset ( $1/100 - 1/1000$ )	Harvinaiset ( $< 1/1000$ )	Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )	Tuntematon
Infektiot					Kystiitti

Veri ja imukudos			Aplastinen anemia, leukopenia, trombosytopenia		Agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset reaktiot		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					Hyperkalemia, hyponatremia
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, lievä ahdistuneisuus	Masennus, sekavuus		Hermostuneisuus, vainoharhaiset ajatukset, mielialan vaihtelut, aistiharhat, levottomuus, euforia, dysforia
Hermosto	Päänsärky		Aseptinen meningiitti, heitehuimaus, optikusneuriitti		Sedaatio, kouristuskohtaukset, aivoverisuonitapahtuma, pyörtyminen
Silmät		Näköhäiriöt	Toksinen heikkonäköisyys		
Kuulo ja tasapainoelin		Kuuloon kohdistuvat vaikutukset	Tinnitus		Kiertohuimaus
Sydän			Sydämen vajaatoiminta		
Verisuonisto			Hypertensio		Vasodilataatio, asentohypotonia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Astma, nuha			
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu, ripuli, mahakipu, dyspepsia, pahoinvointi, ummetus	Verenvuodot, ulkus, haavainen suutulehdus	Perforaatio, haimatulehdus, verioksennus, veriulosteet, koliitti, haavaisen koliitin ja Crohnin taudin paheneminen, mahatulehdus, ilmavaivat	Suoliston kuroumat	Närästys, vatsan turpoaminen, täysinäisyyden tunne ruoansulatuskanavassa
Maksa ja sappi		Sappiteiden toimintahäiriö	Maksan toimintahäiriöt, maksan vajaatoiminta, maksatulehdus, keltaisuus ja maksaentsyymi-arvojen kohoaminen		
Iho ja ihonalainen kudos	Ekseema	Angioedeema, nokkosihottuma, purppura, kutina	Rakkulareaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä		Dermatitis herpetiformis (rokahdusihottuma), lääkeaineihottuma,

			(SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), erythema multiforme, valoyliherkkyys, hiustenlähtö		makulopapulaarinen ihottuma, hikoilu, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS-oireyhtymä) Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Luusto, lihakset ja sidekudos					SLE-oireyhtymä, lihasjäykkyys
Munuaiset ja virtsatiet			Akuutti munuaisten vajaatoiminta ja interstitiaalinen nefriitti, munuaisnystykuolio, munuaisten toiminnan heikkeneminen		Nefroottinen oireyhtymä, verivirtsaisuus, proteinuria, virtsarakon toimintahäiriö
Sukupuolielimet ja rinnat					Sukupuoli-toimintojen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys		Edeema, nesteen kertyminen elimistöön		Kuume
Tutkimukset					Suurentunut seerumin kreatiniinipitoisuus

Sappiteiden dyskinesiaa voi esiintyä, jos potilaalla on alttius siihen.

Peptisiä haavoja, perforaatioita tai ruoansulatuskanavan verenvuotoa, joka saattaa toisinaan johtaa etenkin iäkkäiden potilaiden kuolemaan, saattaa esiintyä (ks. kohta 4.4).  
Yliherkkyysreaktioiden riski on suurentunut, jos potilaalla on todettu allergia tai astma.

Vesirokon yhteydessä on poikkeustapauksissa raportoitu vakavia ihoon ja pehmytkudoksiin liittyviä komplikaatioita.

Ibuprofeeni saattaa pidentää vuotoaika estämällä verihituleiden aggregaatiota palautuvasti. Useimmissa tapauksissa raportoitaessa aseptista meningiittiä potilaalla on ollut ennestään autoimmuunisairaus (esim. systeeminen lupus erythematosus ja siihen liittyvä sidekudossairaus). Sitä on raportoitu myös potilailla, joilla ei ennestään ole kroonista sairautta.

Tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu turvotusta, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa.

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon 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

### Ibuprofeeni

#### *Toksisuus:*

Annokset, jotka ovat enintään 100–200 mg/kg, aiheuttavat harvoin merkittävää toksisuutta; 400 mg/kg ylittävät annokset saattavat aiheuttaa vakavia vaikutuksia. Lapsille 100 mg/kg alittavat annokset eivät todennäköisesti aiheuta toksisia vaikutuksia, mutta kliinisiä oireita esiintyy, jos lapsi on ottanut annoksen, joka on yli 400 mg/kg. Annos 560 mg/kg aiheutti vaikea-asteista toksisuutta 15 kuukauden ikäiselle lapselle. 6-vuotiaalle lapselle 3,2 g:n annos aiheutti lieviä tai keskivaikeita myrkytysoireita, 2,8–4 g:n annos 1½-vuotiaalle lapselle ja 6 g:n annos 6-vuotiaalle lapselle mahahuuhtelusta huolimatta aiheutti vaikea-asteisia myrkytysoireita. 8 g:n annos 16-vuotiaalle ja 12 g:n annos yhdessä alkoholin kanssa teini-ikäiselle aiheutti akuutin tubulusnekroosin. Terveillä aikuisilla jopa 48 g:n yliannokset ovat olleet hyvin siedettyjä.

*Oireet:* Pahoinvointi, vatsakipu, oksentelu (mahdollisesti verioksennus). Päänsärky, tinnitus, pyöräytykset, tajuttomuus, kouristukset. Nystagmus, näön hämärtyminen. Bradykardia, hypotonia. Metabolinen asidoosi, hypernatremia, hyponatremia, hyperkalemia ja sydämen rytmihäiriöt. Munuaisiin kohdistuvat vaikutukset, verivirtsaisuus, mahdollisesti maksan vajaatoiminta. Hypotermia. Kooma, yksittäistapauksissa aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä.

*Hoito:* Aikuisille ja lapsille riittää tukihoido, jos otettu annos on alle 100 mg/kg. Jos annos on yli 100 mg/kg, annetaan lääkehiiltä. Mahahuuhtelu on harvoin (jos koskaan) tarpeen, koska ibuprofeeni imeytyy nopeasti ja vaikea-asteinen toksisuus on äärimmäisen harvinaista. Antasideja annetaan tarpeen mukaan. Jos verenpaine on laskenut, annetaan laskimonsisäistä nesteytystä, inotroppeja tarvittaessa. Hyvästä diureesista on huolehdittava. Hapto-estäsapainon häiriöt ja elektrolyyttihäiriöt korjataan.

### Kodeiini

Pääasialliset oireet ovat samoja kuin morfiinimyrkytyksessä: tajunnantason lasku, hengityslama, pistemäiset pupillit, hypotonia, takykardia, kasvojen punoitus, raukeus. Erityisesti lapsilla voi esiintyä kouristuksia, eryteemaa ja kasvojen turvotusta. Suuremmilla annoksilla voi ilmetä hypoksiaa, hengityspysähdystä, tajuttomuutta, verenkierron vajavuutta ja keuhkoedeemaa.

*Toksisuus:* Suuria yksilöllisiä vaihteluita. Toleranssin kehittyminen. Pikkulapset ja iäkkäät ovat erityisen herkkiä. Tappava annos aikuisille on noin (0,5–)0,8–1 g. Vauvoille (3 kg) 20 mg 24 tunnin aikana aiheutti vaikea-asteisen myrkytystilan. 30 mg 11 kuukauden ikäiselle aiheutti lievän myrkytystilan. Annoksiin, jotka ovat yli 5 mg/kg, liittyy vaikean hengityslaman riski lapsilla. 640 mg:n annos aikuiselle aiheutti vaikea-asteisen myrkytystilan.

*Hoito:* Hoito on oireiden mukaista ja sillä pyritään hengityksen varmistamiseen. Vastalääke on naloksoni, joka korjaa hengityslaman. Naloksoni ei kuitenkaan korvaa ventilaatiota vaikeissa myrkytystiloissa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Opioidien ja muiden analgeettien yhdistelmävalmisteet, kodeiini ja ibuprofeeni. ATC-koodi: N02AJ08.

Burana Comp on yhdistelmäanalgeetti, joka sisältää ibuprofeenia ja kodeiinia. Nämä ovat analgeetteja, joilla on erilainen vaikutusmekanismi.

Ibuprofeeni kuuluu tulehduskipulääkkeisiin (NSAID). Se sisältää 2-(4-isobutyylifenyyl)propionihappoa, jonka yleisnimi on ibuprofeeni. Ibuprofeenilla on tulehdusta ja kipua lievittäviä sekä kuumetta alentavia vaikutuksia. Tulehdusta lievittävä vaikutus on verrattavissa asetyylisalisyylihapon ja indometasiinin vaikutukseen. Ibuprofeenin farmakologisten ominaisuuksien uskotaan johtuvan sen kyvystä vähentää prostaglandiinisynteesiä. Ibuprofeeni pidentää vuotoaikaa estämällä verihiutaleiden aggregaatiota palautuvasti.

Ibuprofeeni estää munuaisten prostasykliinisynteesiä. Tällä vaikutuksella ei ole merkitystä potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali. Jos potilaalla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta tai maksan vajaatoiminta sekä plasmatilavuuden muuttuessa, prostaglandiinisynteesin väheneminen saattaa aiheuttaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan, nesteen kertymistä elimistöön ja sydämen vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa kompetitiivisesti inhiboida pienen asetyylisalisyylihapoannoksen 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 asetyylisalisyylihapoannoksen (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 pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

Kodeiini on keskushermostoon vaikuttava heikko kipulääke. Kodeiini vaikuttaa  $\mu$ -opioidireseptorien kautta, vaikka kodeiinilla on heikko affiniteetti näihin reseptoreihin ja sen kipua lievittävä vaikutus perustuu kodeiinin muuntumiseen morfiiniksi. Kodeiini on osoitettu tehokkaaksi akuutin nosiseptiivisen kivun lievityksessä erityisesti silloin, kun sitä käytetään yhdessä muiden kipulääkkeiden, kuten parasetamolin, kanssa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### ***Imeytyminen***

Ibuprofeeni imeytyy nopeasti ruuansulatuskanavasta, ja sen biologinen hyötyosuus on noin 80–90 %. Huippupitoisuus seerumissa ilmenee 1–2 tunnin kuluttua välittömästi lääkeainetta vapauttavan lääkevalmisteen annon jälkeen.

Tutkimuksissa, joissa lääke otettiin standardiat Marian yhteydessä, ateria ei vaikuttanut merkittävästi biologiseen kokonaishyötyosuuteen.

Kodeiini imeytyy nopeasti ruuansulatuskanavasta. Myös rektaalista imeytymistä on raportoitu. Suun kautta otetun annoksen jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin yhdessä tunnissa.

### ***Jakautuminen***

Ibuprofeeni sitoutuu voimakkaasti (99 %) plasman proteiineihin. Ibuprofeenin jakautumistilavuus on pieni, aikuisilla noin 0,12–0,2 l/kg.

Kodeiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä, 7–25 % kodeiinista sitoutuu plasman proteiineihin. Kodeiinin raportoitu ilmeinen jakautumistilavuus on 3–6 l/kg, joten lääkeaine jakautuu laajalti kudoksiin.

### ***Biotransformaatio***

Ibuprofeeni metaboloituu nopeasti maksassa CYP450-välitteisesti, ensisijaisesti CYP2C9:n kautta, kahdeksi inaktiiviseksi primaarimetaboliitiksi eli 2-hydroksi-ibuprofeeniksi ja 3-karboksi-ibuprofeeniksi. Kun lääke otetaan suun kautta, hieman alle 90 % peroraalisesta ibuprofeeniannoksesta erittyy virtsaan oksidatiivisina metaboliitteina ja niiden glukuronikonjugaatteina. Hyvin pieniä määriä ibuprofeenia erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan.

Kodeiini metaboloituu maksassa. Noin 5–10 % annoksesta muuttuu morfiiniksi CYP2D6:n vaikutuksesta, noin 10 % muuttuu norkodeiiniksi CYP3A4:n vaikutuksesta, ja noin 70–80 % metaboloituu kodeiini-6-glukuronidiksi UDP-glukuronosyltransferaasi 2B7:n ja 2B4:n vaikutuksesta. Morfiinin glukuronidimetaboliitteja ovat morfiini-3-glukuronidi ja morfiini-6-glukuronidi. Morfiinilla ja morfiini-6-glukuronidilla on tunnettu analgeettinen vaikutus ihmisillä. Kodeiini-6-glukuronidin analgeettista vaikutusta ihmisillä ei tunneta. Norkodeiinin ja morfiini-3-glukuronidin ei tiedetä omaavan analgeettisia ominaisuuksia.

CYP2D6 -järjestelmän monimuotoisuuden vuoksi jotkut ihmiset voivat olla kodeiinin ultranopeita metaboloijia. Näillä henkilöillä kodeiini muuttuu aktiiviseksi metaboliitiksi, morfiiniksi nopeammin ja täydellisemmin kuin muilla ihmisillä, mistä seuraa analgeettisen vaikutuksen tehostuminen. Ultranopeiden metaboloijien osuudet vaihtelevat; sen on arvioitu olevan 0,5–1 % kiinalaisilla, japanilaisilla ja latinalaisamerikkalaisilla; 1–10 % valkoihoisilla; 3 % afroamerikkalaisilla ja 16–28 % pohjoisafrikkalaisilla, etiopialaisilla ja arabeilla. Potilailla, joilla ei ole toiminnallisia CYP2D6-geenejä tai jotka ovat kodeiinin heikkoja metaboloijia, sen analgeettinen vaikutus voi olla heikentynyt. Heikkojen metaboloijien osuus on 5–10 % valkoihoisessa väestössä.

### ***Eliminaatio***

Munuaisteitse tapahtuva ibuprofeenin eliminaatio on nopeaa ja täydellistä. Eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia. Ibuprofeeni eliminoituu lähes täydellisesti 24 tunnin kuluessa viimeisestä annoksesta.

Kodeiini ja sen metaboliitit erittyvät lähes kokonaan munuaisten kautta, pääasiassa glukuronihappokojugaateiksi. Noin 10 % kodeiinista erittyy muuttumattomana. Kodeiinin ja sen metaboliittien eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 3–4 h suun kautta tai lihakseen annon jälkeen. Munuaisten vajaatoiminnassa ja iäkkäillä se pitenee.

Kodeiini läpäisee istukan ja kulkeutuu sikiön verenkiertoon. Suuren kodeiiniannoksen jälkeen äidinmaitoon kulkeutuu farmakologisesti merkittäviä pitoisuuksia.

### ***Erityispopulasryhmät***

#### ***Iäkkäät***

Jos potilaalla ei ole munuaisten vajaatoimintaa, nuorten ja iäkkäiden potilaiden välillä on vain pieniä, kliinisesti merkityksettömiä eroja lääkkeen farmakokinetiikassa ja virtsan kautta tapahtuvassa eliminaatiossa.

#### ***Lapset***

Jos hoitoannokset suhteutetaan painoon (5–10 mg/kg), systeeminen ibuprofeenialtistus on vähintään 1-vuotiailla lapsilla nähtävästi samaa luokkaa kuin aikuisilla.

3 kk – 2,5 v iässä ibuprofeenin jakautumistilavuus (l/kg) ja puhdistuma (l/kg/h) olivat nähtävästi suuremmat kuin > 2,5 v – 12 v iässä.

### ***Munuaisten vajaatoiminta***

Vapaan (S)-ibuprofeenin pitoisuudet, (S)-ibuprofeenin AUC-arvot ja (S)/(R)-enantiomeerien AUC-arvojen suhde ovat lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla suuremmat kuin terveillä verrokeilla.

Dialyysihoidossa olevilla loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintapotilailla ibuprofeenin vapaa fraktio oli keskimäärin noin 3 % ja terveillä vapaaehtoisilla taas noin 1 %. Vaikea munuaistoiminnan heikkeneminen voi johtaa ibuprofeenin metaboliittien kumuloitumiseen. Tämän ilmiön merkitystä ei tunneta. Metaboliitit voidaan poistaa hemodialyysillä (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Kodeiinin ja sen metaboliittien munuaispuhdistuma vähenee merkittävästi dialyysihoidossa olevilla loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintapotilailla.

### ***Maksan vajaatoiminta***

Alkoholimaksasairaus, johon liittyy lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, ei muuttanut lääkkeen farmakokinetiikkaa oleellisesti.

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-pisteet 6–10) sairastavilla kirroosipotilailla, jotka saivat raseemista ibuprofeenia, puoliintumisajan todettiin pidentyneen keskimäärin 2-kertaiseksi ja (S)/(R)-enantiomeerien AUC-arvojen suhde oli merkitsevästi pienempi kuin terveillä verrokeilla. Tämä viittaa siihen, että (R)-ibuprofeenin metabolinen inversio aktiiviseksi (S)-enantiomeeriksi vähenee (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Kodeiinilla ei ole tehty muodollisia tutkimuksia maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Kodeiini läpikäy kuitenkin biotransformation aktiivisiksi metaboliiteiksi maksassa, ja sen vuoksi oletetaan, että maksan vajaatoiminta vaikuttaa kodeiinin ominaisuuksiin.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Muita kliiniseen turvallisuuteen vaikuttavia oleellisia prekliinisiä tietoja ei ole, joita ei ole mainittu tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tablettiydin:*

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni (k90)

Karmelloosikalsium

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Steariinihappo

*Kalvopäällyste:*

Hypromelloosi (E 464)

Titaanidioksidi (E 171)

Talkki

Paraffiini, kova

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/alumiini-läpipainopakkaukset kotelossa.

Pakkauskoot: 10, 20, 30, 50 ja 100 tablettia.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

200 mg/30 mg: 31294  
400 mg/60 mg: 31295

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.1.2014  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.4.2020

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.10.2020



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Burana Comp 200 mg/30 mg filmdragerad tablett  
Burana Comp 400 mg/60 mg filmdragerad tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 200 mg/30 mg filmdragerad tablett innehåller 200 mg ibuprofen och 30 mg kodeinfosfathemihydrat.

Varje 400 mg/60 mg filmdragerad tablett innehåller 400 mg ibuprofen och 60 mg kodeinfosfathemihydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

200 mg/ 30 mg: Vit, rund (diameter 11 mm), bikonvex, fasad kant, prägling "11" på ena sidan och slät på andra sidan.

400 mg/ 60 mg: Vit, kapselformad (8.1 - 19.1 mm), bikonvex, fasad kant, prägling "1" och "2" på respektive sida av brytskåran. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta hos vuxna när analgetika med endast perifer verkan är otillräckliga.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör inledas med lägsta möjliga effektiva dos, för att senare kunna justeras med avseende på terapivar och eventuella biverkningar. Vid långtidsbehandling bör en låg underhållsdos eftersträvas.

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

#### *Vuxna:*

200 mg/ 30 mg: En eller två tabletter 1-4 gånger per dag. Ta inte mer än 8 tabletter per 24 timmar.

400 mg/ 60 mg: En tablett 1-4 gånger per dag. Ta inte mer än 4 tabletter per 24 timmar.

#### *Barn och ungdomar under 18 år*

Rekommenderas inte.

#### *Äldre*

Äldre har en ökad risk för allvarliga konsekvenser av biverkningar. Om ett NSAID anses nödvändigt ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid.

Patienten ska följas kontinuerligt avseende magblödningar under NSAID terapi.

Om njur- eller leverfunktionen är nedsatt bör dosering bedömas individuellt.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Försiktighet bör iaktas vid dosering av ibuprofen till patienter med nedsatt njurfunktion. Doseringen bör bedömas individuellt. Dosen bör hållas så låg som möjligt och njurfunktionen bör övervakas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Försiktighet bör iaktas vid dosering till patienter med nedsatt leverfunktion. Doseringen bör bedömas individuellt och dosen bör hållas så låg som möjligt (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2)

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot ibuprofen, kodein eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

På grund av korsreaktion ska Burana Comp inte ges till patienter som fått symtom på astma, rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska medel av icke-steroid natur.

Kronisk förstoppning.

Allvarligt nedsatt leverfunktion.

Allvarligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtration lägre än 30 ml/minut).

Svår hjärtsvikt (NYHA-klass IV).

Tillstånd med ökad blödningsbenägenhet.

Aktivt magsår eller tunntarmssår eller anamnes på återkommande magsår/blödningar (två eller flera tydliga episoder av visat magsår eller blödning).

Anamnes på gastrointestinala blödningar och perforering relaterat till användning av NSAID-preparat.

Gallväggsspasm.

Tredje trimestern av graviditet.

Till ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).

Till patienter som är kända ultrasnabba metaboliserare avseende CYP2D6 (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Användning av Burana Comp samtidigt med andra NSAID inklusive cyklooxygenas-2-selektiva inhibitorer bör undvikas.

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och effekter på magtarmkanal och hjärta/kärl nedan). Lägsta effektiva dos bör därför justeras för varje enskild patient.

#### *Maskering av symtom på underliggande infektioner*

Burana Comp 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 Comp 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*

Äldre uppvisar en ökad risk att få biverkningar vid behandling med NSAID, särskilt gastrointestinala blödningar och/eller perforation, som kan vara fatala. Äldre patienter lider oftare av nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion.

Kodein kan ge förvirring och kraftigare sedering hos äldre.

### *Gastrointestinal blödning, sår och perforering*

Gastrointestinala blödningar, sår eller perforationer som kan vara fatala, har rapporterats uppträda när som helst under användning av alla typer av NSAID, med eller utan varningssymtom eller tidigare händelser av allvarliga gastrointestinala biverkningar.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av äldre patienter, som generellt har större tendens till att få biverkningar. Konsekvenserna, t.ex. gastrointestinal blödning och/eller perforation, blir ofta allvarligare hos äldre och kan uppträda när som helst under behandlingen utan varnings-symtom och utan att de förekommit tidigare.

Risken för gastrointestinal blödning, sår eller perforation ökar med ökande NSAID dos hos patienter med anamnes på magsår, särskilt om de komplicerats av blödning och perforation (se avsnitt 4.3) samt hos äldre patienter. Dessa patienter ska börja behandlingen med lägsta möjliga dos. Kombinationsbehandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter och även för patienter som behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för att få gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med tidigare gastrointestinala besvär, speciellt äldre, bör rapportera varje ovanligt buksymtom (i synnerhet GI blödning). Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för sårbildning och blödningar såsom orala kortikosteroider, antikoagulationsmedel som warfarin, selektiva serotonin-återupptagshämmare eller preparat som hämmar trombocyttaggregationen, t.ex. acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

Om gastrointestinal blödning eller sår uppträder hos patienter som behandlas med Burana Comp, ska behandlingen avslutas.

NSAID-preparat bör ges med försiktighet till patienter med anamnes på gastrointestinala sjukdomar (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) då deras tillstånd kan försämrats (se avsnitt 4.8).

### *Lungsjukdomar*

Bronkospasm kan framkallas hos patienter tidigare som har eller har haft bronkialastma eller en allergisk sjukdom.

### *Effekter på njurarna*

Ibuprofen bör användas med försiktighet och i lägre doser hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion samt hos äldre patienter. Njurfunktionen bör följas regelbundet vid långvarig ibuprofen terapi. Ibuprofen bör undvikas hos patienter svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Försiktighet bör iakttas vid behandling av dehydrerade patienter.

Liksom andra NSAID, har långtidsadministrering av ibuprofen resulterat i papillär nekros och andra patologiska förändringar i njurarna. Njurtoxicitet har också setts hos patienter där renala prostaglandiner har en kompensatorisk roll vid bibehållande av normal renal perfusion. Hos dessa patienter kan administrering av ett NSAID orsaka en dosberoende minskning av prostaglandin och sekundärt minskat renalt blodflöde, vilket kan orsaka njursvikt. De som löper störst risk för detta är patienter med nedsatt njurfunktion, hjärtsvikt, leverdysfunktion, äldre och patienter på diuretika eller ACE-hämmare. Symtomen är vanligen reversibla efter utsättande av NSAID.

### *Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter*

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertension och/eller mild till måttlig hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska studier antyder att användning av ibuprofen, särskilt vid en hög dos (2400 mg dagligen), kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Epidemiologiska studier har generellt sett inte antytt något samband mellan en låg dos av ibuprofen (t.ex.  $\leq 1200$  mg/dag) och en ökad risk för arteriella trombotiska händelser.

Patienter med okontrollerad hypertension, hjärtsvikt (NYHA II-III), etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör endast behandlas med ibuprofen efter noggrant övervägande och höga doser (2400 mg/dag) bör undvikas.

Långtidsbehandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) ska endas påbörjas efter noggrant övervägande, särskilt om höga doser av ibuprofen (2400 mg/dag) krävs.

Användning av ibuprofen kan minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som avser att bli gravida. Detta gäller alla läkemedel som hämmar cyklooxygenas-/prosta-glandinsyntesen. Effekten är reversibel och upphör när expositionen av denna typ av läkemedel upphör.

Samtidig användning av alkohol ska undvikas.

Ibuprofen kan dölja tecken på inflammation.

### *Opioider*

Kodein kan ge tillvänjning. Regelbunden och lång användning av kodein kan leda till en fysisk tillvänjning. Korstolerans med andra opioider är möjlig. Kodein rekommenderas inte för långtidsanvändning.

Kodein rekommenderas inte till patienter som har en bakgrund med missbruk.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med försämrad andningsfunktion och astma, hypotension, uretär stenos, chock, myasthenia gravis, prostatahypertrofi, obstruktiv eller inflammatorisk tarmsjukdom, gallvägssjukdomar och sjukdomar med kramper.

### *Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel*

Samtidig användning av Burana Comp och sedativa läkemedel, såsom benzodiazepiner eller liknande läkemedel, kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Burana Comp samtidigt med sedativa läkemedel ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

### *Allvarliga hudreaktioner*

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång såsom exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats (mycket sällsynt) i samband med användning av NSAID (se avsnitt 4.8). Risken att drabbas av denna typ av reaktioner tycks vara störst i början av behandlingen då flertalet fall har inträffat under behandlingens första månad. Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med läkemedel som innehåller ibuprofen.

Burana Comp bör sättas ut vid första tecken till hudutslag, skada på slemhinnor eller andra tecken på överkänslighet.

I sällsynta fall kan allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner ha sitt ursprung i vattkoppor. Än så länge kan NSAIDs bidragande roll i försämringen av dessa infektioner inte uteslutas. Det rekommenderas därför att undvika behandling med Burana Comp vid vattkoppor.

#### *Hematologiska effekter*

Patienter med gastrointestinala problem, systemisk lupus erythematosus (SLE), hematologiska eller koagulationssjukdomar och astma ska följas med omsorgsfullt och följas noga vid NSAID behandling eftersom deras tillstånd kan förvärras av NSAID. Ibuprofen kan inhibera trombocyttaggregationen som resulterar i en förlängd blödningstid.

#### *Aseptisk meningit*

Aseptisk meningit har observerats i sällsynta fall hos patienter som behandlas med ibuprofen. Även om det är mer sannolikt att inträffa hos patienter med systemisk lupus erythematosus och relaterade bindvävssjukdomar så har det rapporterats hos patienter som inte har någon underliggande kronisk sjukdom.

#### *CYP2D6 metabolism*

Kodein metaboliseras av leverenzymet CYP2D6 till morfin, som är den aktiva metaboliten. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym, kommer inte en tillräcklig analgetisk effekt att erhållas. Uppskattningar tyder på att upp till 7 % av den kaukasiska populationen kan ha denna brist. Om en patient däremot är en extensiv eller ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för morfinrelaterade biverkningar även vid normala förskrivna doser. Dessa patienter omvandlar snabbt kodein till morfin, vilket resulterar i högre plasmanivåer av morfin än förväntat.

Allmänna symtom på morfinintoxikation inkluderar förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I allvarliga fall kan detta inkludera symtom på cirkulations- och andningsdepression, vilket kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödligt. En uppskattning av förekomsten av ultrasnabba metaboliserare i olika befolkningsgrupper sammanfattas nedan:

Population	Förekomst %
afrikaner/etiopier	29%
afroamerikaner	3,4% to 6,5%
asiater	1,2% to 2%
kaukasier	3,6% to 6,5%
greker	6,0%
ungrare	1,9%
nordeuropéer	1%-2%

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### **Följande kombinationer med Burana Comp bör undvikas:**

*Acetylsalicylsyra:* Samtidig administrering av ibuprofen och acetylsalicylsyra rekommenderas i allmänhet inte på grund av den möjliga risken för biverkningar.

Experimentella data antyder att ibuprofen kan hämma effekten av acetylsalicylsyra på trombocyttaggregationen kompetitivt när de doseras tillsammans. Även om det finns osäkerheter kring extrapolering av dessa data till den kliniska situationen går det inte att utesluta möjligheten att regelbunden långvarig användning av ibuprofen eventuellt minskar den hjärtskyddande effekten av låga doser acetylsalicylsyra. Ingen klinisk relevant effekt anses vara sannolik vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 5.1).

*Andra NSAID samt cyklooxygenas-2-selektiva inhibitorer:* Samtidig användning av NSAID-preparat med ibuprofen ska undvikas på grund av ökad risk för gastrointestinala biverkningar. Kombinerad användning av två eller flera olika NSAID bidrar inte till effekten av behandlingen och är potentiellt skadligt.

*Metotrexat:* NSAID hämmar den tubulära sekretionen av metotrexat och en metabolisk interaktion med minskad clearance av metotrexat kan också uppstå som följd. Följaktligen bör man vid högdosbehandling med metotrexat alltid undvika förskrivning av NSAID. Lågdos-metotrexat kan vara förenligt med NSAID förutsatt använda att njurfunktionen övervakas noggrant.

*Monoaminoxidas inhibitorer:* Kodein kan förstärka effekten av monoaminoxidas inhibitorer och ge CNS biverkningar och andningsdepression. Försiktighet ska iaktas hos patienter som tar monoaminoxidas inhibitorer.

*Tiklopidin:* NSAID-preparat bör ej kombineras med tiklopidin p.g.a. additiv hämning av trombocytfunktionen.

*Dikumarolgruppen:* NSAID kan förstärka effekten av antikoagulanter som warfarin (se avsnitt 4.4). Experimentella studier visar att ibuprofen förstärker warfarins effekter på blödningstiden. Interaktionen kan även ha en metabolisk komponent då flera NSAID-preparat och warfarin metaboliseras av samma enzym CYP2C9.

*Hjärtglykosider:* NSAID kan förvärra hjärtsvikt, reducera glomerulär filtration och öka plasmakoncentrationen av hjärtglykosider (digoxin).

*Ginkgo biloba:* Samtidig användning med ibuprofen kan öka risken för blödning.

*Hämmare av CYP2D6:* Kodein är troligen aktivt genom att kodein O-demyleras till morfin via enzymet CYP2D6. Denna bioaktivering hämmas av vissa läkemedel t.ex. *kinidin, terbinafin, vissa antidepressiva och neuroleptika etc.* Dessa läkemedel motverkar därför effekten av kodein. Denna interaktion har dokumenterats i studier på friska och/eller pilotstudier på patienter. Direkta studier har genomförts med kinidin, vilken är en kraftig hämmare av CYP2D6. Kombinationer med kraftiga hämmare av CYP2D6 bör därför undvikas.

### **Följande kombinationer med Burana Comp kan kräva dosanpassning:**

*Neuroleptika och antidepressiva:* har även en inhiberande effekt på CYP2D6 och samtidigt tillförsel kan kräva dosjustering. Neuroleptika kan minska den analgetiska effekten av kodein genom att interferera med metabolismen av kodein.

*Enzyminducerande läkemedel:* som rifampicin, barbiturater, många antiepileptika, Johannesört (*Hypericum perforatum*) etc. kan reducera plasmakoncentrationerna av kodein och morfin.

NSAID kan minska effekten av *diuretika* och andra *blodtryckssänkande läkemedel*.

*ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister:* Ökad risk för akut njursvikt, vanligen reversibel, finns hos patienter med nedsatt njurfunktion (t ex dehydrerad patient och/eller äldre patient) när behandling med ACE-hämmare eller angiotensin- II-antagonister ges samtidigt med NSAID, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare. Kombinationen bör därför ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion, speciellt äldre. Patienter bör vara tillräckligt hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet under behandlingen (se avsnitt 4.4).

*Beta-receptorblockerande medel:* Antiflogistika av NSAID-typ motverkar den antihypertensiva effekten av betareceptorblockerande medel. Dock är det främst indometacin som studerats.

*Diuretika:* Antiflogistika av NSAID-typ (indometacin och propionsyraderivat) kan motverka den diuretiska effekten av furosemid respektive bumetanid (loopdiuretika), möjligen via hämning av prostaglandinsyntesen. De kan även motverka den antihypertensiva effekten av tiazider. Diuretika kan öka nefrotoxiciteten av NSAIDs.

*Aminoglykosider:* NSAID kan minska utsöndringen av aminoglykosider.

*CYP 2 C9 inhibitorer:* Samtidig tillförsel av ibuprofen med CYP2C9 kan öka exponering för ibuprofen (CYP2C9 inhibitor). I en studie med vorikonazol och flukonazol (CYP2C9 inhibitor) har en ökad exponering av S(+)- ibuprofen visats med 80-100 %.

En minskning av dosen bör övervägas när potenta CYP2C9 inhibitorer ges samtidigt speciellt när höga doser av ibuprofen ges samtidigt med antingen vorikonazol eller flukonazol.

*Trombocythämmande medel:* Samtidig behandling ökar risken för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

*Kortikosteroider:* Ökad risk för gastrointestinala sår eller blödning (se avsnitt 4.4).

*Ciklosporin och takrolimus:* Administrering av NSAID-läkemedel samtidigt med ciklosporin eller takrolimus anses kunna öka risken för nefrotoxicitet p.g.a. minskad syntes av prostacyclin i njuren. Vid kombinationsbehandling måste därför njurfunktionen följas noggrant.

*Sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel*

Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sederande, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS depressiva effekten. Vid samtidig användning ska dos och behandlingstid begränsas (se avsnitt 4.4).

Kodein kan öka effekten av antidepressiva och alkohol. Kombinationen med alkohol kan förstärka de sedativa och andningsdepression av kodein.

*Kolestyramin:* Samtidig administrering av ibuprofen och kolestyramin hämmar och minskar (med 25 %) absorptionen av ibuprofen. Dessa läkemedel bör tas med minst 2 timmars mellanrum.

*Litium:* Ibuprofen minskar litiums renala clearance. Härigenom kan litiumhalterna i serum stiga. Kombinationen bör undvikas såvida inte frekventa kontroller av serumhalten av litium kan genomföras och eventuell reduktion av litiumdosen göras.

*Mifepriston:* NSAID ska inte användas 8-12 dagar efter mifepriston intagits då NSAID minskar effekten av mifepriston.

*Selektiva serotoninåterupptagshämmare; SSRI:* Både SSRI och NSAID medför en ökad risk för blödning t.ex. från mag-tarmkanalen. Denna risk ökar vid samtidig behandling. Mekanismen kan vara förenad med ett minskat upptag av serotonin i trombocyterna (se avsnitt 4.4).

*Sulfonylurea:* NSAIDs inkluderande ibuprofen, kan öka effekten av de läkemedel som innehåller sulfonylurea. Det har förekommit sällsynta rapporter av hypoglykemi hos patienter på sulfonylurea och ibuprofen.

*Zidovudin:* Ökad risk finns för hematologisk toxicitet när zidovudin ges samtidigt med ibuprofen. Det finns ett fastställt samband för en ökad risk för hemokromatos och hematom hos HIV positiva hemofilpatienter som samtidigt får zidovudin och ibuprofen.

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

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

*Graviditet:* Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal/fosterutvecklingen på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för hjärtmissbildning och gastroschisis efter intag av en hämmare av prostaglandinsyntesen under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning och gastroschisis ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsyntes-hämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en hämmare av prostaglandinsyntesen under den organbildande perioden. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska Burana Comp användas endast då det är absolut nödvändigt. Om Burana Comp används av en kvinna som försöker bli gravid, eller tas under den första eller andra trimestern av graviditeten bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- Kardiopulmonell toxicitet (för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension).
- Störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten.

Vid graviditetens slut kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta modern och fostret för:

- Ökad blödningstid beroende på en antiaggregationseffekt hos trombocyterna, som kan förekomma redan vid mycket låga doser.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

Regelbunden användning av kodein under graviditeten kan leda till tillvänjning av fostret som resulterar i utsättningsymtom hos den nyfödde (irritabilitet, överdrivet skrikande, tremor, hyperaktiva reflexer, feber, kräkningar, diarré, gäspningar)

Följaktligen så är Burana Comp kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten.

Födelsen: Burana Comp rekommenderas inte för användning under förlossning. Burana Comp kan leda till försenad eller förlängd förlossning och en ökad blödningstendens hos både mor och barn. Dessutom, uttagssyndrom kan orsaka andningsdepression hos det nyfödda barnet om modern har använt kodein under förlossningen.

*Amning:* Både ibuprofen och kodein passerar över i modersmjölk. Burana Comp ska inte användas under amning (se avsnitt 4.3).

Vid terapeutiska doser kan kodein och dess metabolit förekomma i mycket små mängder i modersmjölk och det är osannolikt att det ammade barnet påverkas. Om patienten däremot är en ultrasnabb metaboliserare avseende CYP2D6, kan högre nivåer av den aktiva metaboliten morfin förekomma i modersmjölken. Det kan i mycket sällsynta fall resultera i symtom på morfinintoxikation hos barnet, vilket kan vara dödligt.

*Fertilitet:* Användning av ibuprofen och kodein kan minska fertiliteten och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. För kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår utredning av infertilitet, bör utsättning av Burana Comp övervägas.

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

Behandling med Burana Comp kan som biverkan ge yrsel och dåsighet och ge förlängd reaktionstid. Detta måste beaktas när skärpt uppmärksamhet behövs t.ex. vid bilkörning och användandet av maskiner.



## 4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är av gastrointestinal typ som dyspepsi och diarré vilka förväntas förekomma hos 20-30 % av de behandlade patienterna. Vid tillfällig användning, med en dos, maximalt 1200 mg per dygn, är biverkningar mindre vanliga.

Biverkningar som åtminstone sannolikt relaterade till ibuprofen och kodein visas enligt MedDRA frekvens och organklass. Följande frekvensgrupperingar används:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $<1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$  till  $<1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $<1/1000$ ), Mycket sällsynta ( $<1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Frekvens				
	Vanliga ( $>1/100$ )	Mindre vanliga ( $1/100$ - $1/1000$ )	Sällsynta ( $<1/1000$ )	Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer					Cystit
Blodet och lymfsystemet			Aplastisk anemi, leukopeni, trombocytopeni		Agranolocytos
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion		
Metabolism och nutrition					Hyperkalemi, hypernatremi
Psykiska störningar		Sömnlöshet, lätt oro	Depression, förvirring		Nervositet, paranoidea föreställningar, humörsvängningar, hallucinationer, rastlöshet, eufori, dysfori
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		Aseptisk meningit, yrsel, optikusneurit		Sedation, kramper, cerebrovaskulär händelse, svimning
Ögon		Synrubbingar	Toxisk amblyopi		
Öron och balansorgan		Hörselpåverkan	Tinnitus		Svindel
Hjärtat			Hjärtsvikt		
Blodkär			Hypertoni		Kärl dilatation, postural hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Astma, rinit			
Magtarmkanalen	Kräkning, diarré,	Blödning, ulcus,	Perforation, pankreatit,	Tarmstopp	Halsbränna, uppkördhet, känsla

	buksmärta, dyspepsi, illamående, förstoppning	ulcerativ stomatit	hematemes, melena, kolit, försämring av ulcerös kolit och Crohns sjukdom, gastrit, flatulens		av uppblåshet i mag-tarmkanalen
Lever och gallvägar		Galldyskinesi	Leverpåverkan, hepatit, gulsot och förhöjda leverenzymmer		
Hud och subkutan vävnad	Eksem	Angioödem, urtikaria, purpura, klåda.	Bullösa reaktioner som Stevens Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erytema multiforme, fotosensitivitet, alopeci		Deramatitis herpetiformis, utslag p.g.a. läkemedel, makulopapulösa utslag, svettning, biverkningar med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Muskuloskeletala systemet och bindväv					Systemisk lupus erythematosus, muskelstelhet
Njurar och urinvägar			Akut njursvikt och interstitiell nefrit, renal papillär nekros nedsatt njurfunktion		Nefrotiskt syndrom, hematuri, proteinuri, blåsdysfunktion
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					Nedsatt sexualfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet		Ödem, vätskeretention		Pyrexia
Undersökningar					Serumkreatin ökat

Dyskinesi i gallgången kan förekomma hos predisponerade patienter.

Gastrointestinala sår, perforation eller blödning kan ibland vara dödlig, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4).

Personer med känd allergi eller astma löper ökad risk för överkänslighetsreaktioner.

I sällsynta fall förekommer allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner i samband med vattkoppor.

Ibuprofen kan orsaka förlängning av blödningstiden genom reversibel hämning av trombocyt-aggregationen. I de flesta fall där aseptisk meningit rapporterats har någon form av autoimmun grundsjukdom (som systemisk lupus erythematosus, och andra besläktade bindvävssjukdomar) förelegat. Det har även rapporterats hos patienter som inte har någon underliggande kronisk sjukdom.

Ödem, hypertension och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska studier antyder att användning av ibuprofen, särskilt vid en hög dos (2400 mg/dag) kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

### 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 via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Ibuprofen

#### *Toxicitet:*

Intag av mindre än 100-200 mg/kg ger sällan någon signifikant toxicitet; intag av mer än 400 mg/kg kan få allvarliga följder. Doser mindre än 100 mg/kg hos barn är osannolika att medföra förgiftning, däremot medför doser hos barn som tagit mer än 400 mg/kg kliniska symtom. 560 mg/kg till 15 månaders barn gav allvarlig intoxikation. 3,2 g till 6-åring gav lindrig till måttlig intoxikation, 2,8- 4 g till 1 ½-åring och 6 g till 6-åring gav efter ventrikeltömning allvarlig intoxikation. 8 g till 16-åring och 12 g i kombination med alkohol till tonåring resulterade i akut tubulär nekros.

Överdoser på upp till 48 gram har tolererats väl av friska vuxna.

*Symtom:* Illamående, buksmärtor, kräkningar (ev. blodtillblandade). Huvudvärk, tinnitus, omtöckning, medvetlöshet, kramper. Nystagmus, dimsyn. Bradykardi, blodtrycksfall. Metabolisk acidosis, hypernatremi, hyponatremi, hyperkalemi med arytmier. Njurpåverkan, hematuri, slutligen försämring av leverfunktion. Hypotermi och koma. ARDS i enstaka fall.

*Behandling:* Hos vuxna och barn är understödjande behandling tillräckligt om den intagna dosen är mindre än 100 mg/kg. Om dosen är större än 100 mg/kg bör aktivt kol ges. Ventrikeltömning är sällan, om någonsin, indicerad då ibuprofen absorberas snabbt och allvarlig förgiftning mycket sällsynt. Antacida vid behov. Vid blodtrycksfall, vätska i.v., vid behov inotropiskt stöd. Sörj för god diures. Korrektion av syrabas- och elektrolytrubbningar.

### Kodein

Huvudsymtomen är samma som vid morfin intoxikation, minskat medvetande, andnings depression, mios, hypotension, takykardi, rodnad, trötthet. I synnerhet hos barn kan kramper, erytem och ansiktsödem förekomma. Vid högre doser kan hypoxi, andningsstillestånd, medvetandeförlust, cirkulationskollaps och lungödem utvecklas.

*Toxicitet:* Stora individuella skillnader. Utveckling av tolerans. Små barn och äldre är speciellt känsliga. En letal dos för vuxna uppskattas vara (0,5) 0,8-1 gram. Tillförsel av 20 mg under 24 timmar till ett barn på 3 kg gav svår förgiftning. Tillförsel av 30 mg till en 11 månaders gammalt barn gav en mild förgiftning. Vid doser större än 5 mg/kg finns det en risk för allvarlig andningsdepression hos barn. Hos en vuxen gav 640 mg en allvarlig förgiftning.

*Behandling:* Behandlingen är symtomatisk och syftar till att säkra andningen. Naloxon är antidot och motverkar andningsdepression. Vid svår andningsdepression kan inte naloxon ersätta assisterad ventilation.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Opioider i kombination med icke-opioida analgetika, kodein och ibuprofen. ATC-kod: N02AJ08.

Burana Comp är ett analgetiskt kombinationspreparat som innehåller ibuprofen och kodein som är två analgetiska substanser med olika verkan.

Ibuprofen tillhör gruppen icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID: Det innehåller 2-(4-isobutylfenyl) propionsyra med det generiska namnet ibuprofen. Ibuprofen har antiinflammatoriska, analgetisk och antipyretisk effekt. Den antiinflammatoriska effekten är jämförbar med acetylsalicylsyra och indometacin. De farmakologiska egenskaperna hos ibuprofen tros bero på dess egenskaper att minska prostaglandinsyntesen. Ibuprofen förlänger blödningstiden genom reversibel hämning av trombocyttaggregationen.

Ibuprofen hämmar den renala prostacyklinsyntesen. Hos patienter med normal njurfunktion är denna effekt utan väsentlig betydelse. Hos patienter med kronisk njurinsufficiens, hjärtinsufficiens eller leverinsufficiens samt tillstånd med förändringar i plasmavolymen kan den hämmade prostaglandinsyntesen leda till akut njurinsufficiens, vätskeretention och hjärtsvikt (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Experimentella data tyder på att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser av acetylsalicylsyra på trombocyttaggregationen kompetitivt när de doseras tillsammans. Vissa farmakodynamiska studier har visat att en minskad effekt av acetylsalicylsyra på tromboxanbildning och trombocyttaggregation förekommer när enkeldoser av ibuprofen 400 mg togs inom 8 timmar före eller inom 30 min efter dosering av acetylsalicylsyra med omedelbar frisättning (81 mg). Även om det finns osäkerheter kring extrapolering av dessa data till den kliniska situationen går det inte att utesluta möjligheten att regelbunden långvarig användning av ibuprofen eventuellt minskar den hjärtskyddande effekten av låga doser acetylsalicylsyra. Ingen klinisk relevant effekt anses sannolik vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 4.5).

Kodein är ett centralt verkande svagt analgetikum. Kodein utövar sin effekt genom  $\mu$ -opioidreceptorer, fastän kodein har låg affinitet till dessa receptorer och den analgetiska effekten beror på omvandlingen till morfin. Kodein, särskilt i kombination med andra analgetika såsom paracetamol, har visats sig effektivt vid akut nociceptiv smärta.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### *Absorption*

Ibuprofen absorberas snabbt ifrån magtarmkanalen med en biotillgänglighet på 80-90 %. Maximal plasmakoncentration uppnås 1–2 timmar efter administrering av formuleringar med omedelbar frisättning. Studier inkluderande en standardiserad måltid visar att mat inte påtagligt påverkar den totala biotillgängligheten.

Kodein absorberas lätt från mag-tarmkanalen. Även rektal absorption har absorberats. Maximal plasmakoncentration uppnås inom en timme efter oral tillförsel.

#### *Distribution*

Ibuprofen är bundet i hög grad till plasmaproteiner (99 %). Ibuprofen har en liten distributionsvolym på cirka 0,12–0,2 l/kg hos vuxna.

Kodein har låg plasmaproteinbindning med 7-25 % bundet till plasmaproteiner. Kodein har rapporterats ha en skenbar distributionsvolym på 3-6 l/kg vilket tyder på en omfattande distribution ut i vävnaderna.

### ***Biotransformation***

Ibuprofen metaboliseras snabbt i levern via cytokrom P450, framförallt CYP2C9, till två primära inaktiva metaboliter. 2-hydroxyibuprofen och 3-karboxyibuprofen. Efter oralt intag av läkemedlet kan lite mindre än 90 % av den orala dosen ibuprofen påträffas i urinen som oxidativa metaboliter och dess glukoroniderade konjugat. Mycket lite ibuprofen utsöndras oförändrat i urinen.

Kodein metaboliseras i levern. Cirka 5-10 % av en tillförd dos ombildas till morfin via CYP2D6 och omkring 10 % ombildas till norkodein via CYP3A4 och omkring 70-80 % metaboliseras till kodein-6-glukurenid av UDP-glukuronosyltransferas 2B7 och 2B4 effekter. Morfin-3-glukurenid och morfin-6-glukurenid är glukurenidmetaboliter av morfin. Morfin och morfin-6-glukurenid är kända för att ha en analgetisk effekt. Den analgetiska effekten av kodein-6-glukurenid hos människa är okänd. Norkodein och morfin-3-glukurenid anses inte besitta analgetiska egenskaper.

Beroende på polymorfism hos CYP2D6 kan vissa individer vara ultrasnabba metaboliserare av kodein.

Hos dessa individer ombildas kodein till sin aktiva metabolit, morfin snabbare och fullständigare än hos andra vilket således ger en ökad analgetisk effekt. Prevalensen av ultra-snabba metaboliserare varierar och uppskattas till 0,5-1 % hos kineser, japaner samt "hispanic" etnicitet, 1-10 % hos kaukasier, 3 % hos afrikansk-amerikansk etnicitet samt 16-28 % hos nordafrikaner, etiopier och araber. Personer som saknar fungerande CYP2D6 gener är långsamma metaboliserare av kodein och kan få en försämrad analgetisk effekt. Prevalensen hos kaukasier av långsamma metaboliserare är 5-10 %.

### ***Eliminering***

Utsöndring via njurarna av ibuprofen är både snabb och fullständig. Halveringstiden är cirka i 2 timmar. Utsöndringen är i det närmaste fullständig inom 24 timmar.

Kodein och dess metaboliter utsöndras i det närmaste fullständigt av njurarna i huvudsak som konjugat med glukuronidsyra. Omkring 10 % av kodeinet utsöndras icke metaboliserat.

Halveringstiden i plasma för kodein och dess metaboliter är 3-4 timmar vid oral eller intramuskulär tillförsel men förlängd hos patienter med försämrad njurfunktion och hos äldre.

Kodein passerar placentarriären och går över till fostrets cirkulation. Efter höga kodein doser utsöndras kodein i bröstmjölk i farmakologiskt signifikanta koncentrationer.

### ***Särskilda populationer***

#### ***Äldre***

Förutsatt att ingen nedsatt njurfunktion föreligger är det bara små kliniskt icke signifikanta skillnader i den farmakokinetiska profilen och urinutsöndringen mellan yngre och äldre.

#### ***Barn***

Den systemiska exponeringen av ibuprofen efter viktjusterad terapeutisk dosering (5mg/kg till 10 mg/kg kroppsvikt) hos barn i åldrarna 1 år eller äldre, verkar liknande den hos vuxna.

Barn mellan 3 månader till 2,5 år verkade ha en högre distributionsvolym (l/ kg) och clearance (l/ kg/ h) av ibuprofen än barn > 2,5 till 12 års ålder.

#### ***Nedsatt njurfunktion***

Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion har ökade obundet (S)-ibuprofen, högre AUC-värden för (S) - ibuprofen och ökade enantiomeriska AUC (S/R) förhållanden rapporterats jämfört med friska kontrollpersoner.

I slutstadiet av njursjukdom var medelvärdet för den fria fraktionen av ibuprofen cirka 3 % hos patienter som får dialys jämfört med 1 % hos friska frivilliga. Gravyt nedsatt njurfunktion kan leda till

ansamling av ibuprofen metaboliter. Betydelsen av denna effekt är okänd. Metaboliterna kan avlägsnas genom hemodialys (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Renal clearance för kodein och dess metaboliter är signifikant minskad hos patienter i slutstadiet av njursjukdom med regelbunden hemodialys.

### ***Nedsatt leverfunktion***

Alkoholrelaterad leversjukdom med mild till måttligt nedsatt leverfunktion resulterade inte i väsentligt förändrade farmakokinetiska parametrar för ibuprofen.

Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh poäng 6-10) som behandlades med racemiskt ibuprofen observerades en genomsnittlig tvåfaldig förlängning av halveringstiden. Det enantiomeriska AUC-förhållandet, (S/ R) var signifikant lägre jämfört med friska kontroller vilket tyder på en försämring av metabolisk omvandling av (R)-ibuprofen till den aktiva (S)-enantiomeren (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Inga formella studier har utförts med kodein på patienter med nedsatt leverfunktion. Emellertid genomgår kodein en biotransformation till aktiva metaboliter i levern och det kan därför förväntas att halten av kodein påverkas vid nedsatt leversjukdom.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Det finns ingen preklinisk information som bedöms vara av betydelse för den kliniska säkerheten utöver den information som ges i andra delar av produktresumén.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna:*

Mikrokristallin cellulosa  
Povidon (k 90)  
Karmelloskalcium  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Stearinsyra

#### *Filmdragering:*

Hypromellos (E464)  
Titandioxid (E 171)  
Talk  
Paraffin, fast

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/Aluminiumblister i kartong  
Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 50 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

200 mg/30 mg: 31294  
400 mg/60 mg: 31295

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

Datum för det första godkännandet: 10.1.2014  
Datum för den senaste förnyelsen: 28.4.2020

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.10.2020