

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Burana-C tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 400 mg ibuprofeenia ja 300 mg askorbiinihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Keltainen, kapselimallinen, jakourteellinen, kalvopäällysteinen tabletti.

Tabletti voidaan puolittaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Virusten aiheuttaman nuhakuumeen ja influenssan oireiden, kuten kuumeen, lihaskipujen, nivelkipujen ja päänsäryn lievittäminen.

Pitkäaikaiseen käyttöön ainoastaan lääkärin määräyksestä.

4.2 Annostus ja antotapa

Tabletit otetaan riittävän nestemäärän kera (esim. lasillinen vettä).

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret: 1 tabletti 1–3 kertaa vuorokaudessa.

Lapset:

Lasten maksimi kerta-annos on 10 mg/kg ja maksimi vuorokausiannos on 30 mg/kg.

Ikä	Paino	Annostus
4–8 vuotta	20–25 kg	1/2 tablettia enintään 3 kertaa vuorokaudessa.
8–12 vuotta	25–40 kg	1/2 tablettia enintään 4 kertaa vuorokaudessa.

Burana-C tabletit eivät sovi alle 20 kg painavien lapsipotilaiden hoitoon.

Läkkäät potilaat:

Läkkäät potilaat voivat muita potilaita herkemmin saada haittavaikutuksia tulehduskipulääkkeistä.

Näistä syistä johtuen iäkkäille potilaille suositellaan edellä kuvattuja pienempiä kerta-annoksia. Katso myös kohdat Munuaisten ja maksan vajaatoiminta sekä 4.4.

Munuaisten vajaatoiminta:

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tulee käyttää pienintä tehokasta annosta ja munuaistoimintaa 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.

4.3 Vasta-aiheet

- Viimeinen raskauskolmannes
- Astma ja allergia, jos potilas saa yliherkkysoireita asetyylisalisyylihaposta tai muista tulehduskipulääkkeistä
- Yliherkkyys ibuprofeenille tai valmisteen apuaineille
- Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta
- 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 episodiat)
- Muut ruuansulatuskanavan verenvuodoille altistavat tilat

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityistä 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 ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alempana ruuansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset).

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:

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella erityisesti suurten ibuprofeeniannosten (2400 mg/vrk) käyttöön ja pitkäkestoiseen käyttöön voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Tähän mennessä kertyneen epidemiologisen tiedon perusteella matala-annoksiseen ibuprofeenihoitoon (esim. ≤ 1200 mg/vrk) ei ole liittynyt kohonnutta sydäninfarktin riskiä.

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

Munuaisvaikutukset:

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, verenpainetautiä tai sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja iäkkäiden potilaiden munuaisten toimintaa ja hemodynaamiikkaa 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 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. 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 verihiihtaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

Jos ilmenee ruuansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava Burana-C:n 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).

Ihohaittavaikutukset:

Hyvin harvoin on raportoitu vaikeita, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, kuten exfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat altteimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Burana-C:n käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

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. kohta 4.3).

Vaikka raudankertymätautia sairastavilla potilailla C-vitamiinin ei ole todettu merkittävästi lisäävän raudan absorptiota, C-vitamiinilisää ei voida suositella henkilöille, jotka sairastavat perinnöllistä raudankertymätautia (hemokromatoosia) tai talassemiaa.

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:

Tulehduskipulääkkeet 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 tulehduskipulääkkeen 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 tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta.

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

Ibuprofeenia ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden tulehduskipulääkkeiden 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 teorissa 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: Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin vaikutusta (ks. kohta 4.4).

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

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon verihiutaleiden aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti. Koska tähän liittyvä tieto on rajallista ja nonkliinisiin tutkimustuloksiin perustuva kliinisten vaikutusten arviointi kuitenkin on epävarmaa, ei selvää johtopäätöstä voida tehdä ibuprofeenin säännöllisestä käytöstä. Ibuprofeenin satunnaisella käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta (ks. kohta 5.1).

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.

C-vitamiini lisää nonhemiraudan imeytymistä pelkistämällä ferriraudan helpommin imeytyvään ferromuotoon.

Suuret C-vitamiiniannokset voivat vaikuttaa kohottavasti estradiolin plasmapitoisuuksiin potilailla, jotka käyttävät estrogeenia sisältäviä (matala-annoksisia) ehkäisyvalmisteita. Yhteisvaikutuksella ei ole merkitystä valmisteiden ehkäisytehoon, mutta jos tässä tilanteessa C-vitamiinin saanti äkillisesti vähenee, voi seurauksena olla välivuoto.

Plasman suuret C-vitamiinipitoisuudet saattavat häiritä seerumin uraatin ja virtsan glukoosin määrittämiä ja yleensä laboratoriomäärittämiä, jotka perustuvat hapetus-pelkistysreaktioihin.

4.6 Raskaus ja imetys

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. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ibuprofeenia ei pidä käyttää ellei ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää ibuprofeenia, tulee käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

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 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.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ibuprofeeni ja C-vitamiini eivät yleensä vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleiset (>1/100), Melko harvinaiset (>1/1000 ja <1/100), Harvinaiset (<1/1000 mukaan lukien yksittäiset raportit).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Veri ja imukudos	Trombosyyttifunktion heikkeneminen mihin voi liittyä verenvuotoja		Hemolyyttinen anemia, Pelger-Hüet -anomia, trombositopenia, trombositopeninen purppura, lymfopenia, agranulosytoosi, pansytopenia, aplastinen anemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperkalemia
Psyykkiset haitat	Mielialan lasku, uneliaisuus	Hermotuneisuus, sekavuus, painajaiset, kognitiiviset häiriöt,	Delirium (potilaille jotka saavat samanaikaisesti takriinia)

		hallusinaatiot, paranoidiset oireet, paranoidinen psykoosi, unettomuus	
Hermosto	Pyörrytys, päänsärky	Parestesiat	Aseptinen meningiitti *)
Silmät			Ohimenevä näön hämärrytys, vortex-keratopatia
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus		Kuulonalenema
Sydän **)	Sydämen vajaatoiminnan paheneminen		Sepelvaltimotaudin oireiden paheneminen, rytmihäiriöt
Verisuonisto **)	Perifeeriset turvotukset		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus, astman paheneminen
Ruoansulatuselimistö ***)	Ylävatsakipu, närästys, pahoinvointi, ripuli	Ruoansulatuskanavan haavaumat ja verenvuodot, veriulosteet, suutulehdus	Ruoansulatuskanavan perforaatiot, verioksennuksset, haavaisen paksu- tai peräsuolentulehduksen paheneminen, muut paksusuolentulehdukset, sylkirauhastulehdus, haimatulehdus
Maksa ja sappi			Maksaentsyymien nousu, keltaisuus, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos ****)	Nokkosrokko, kutina, angioödeema, kasvoturvotus, muut ihon ja limakalvojen turvotukset		Rakkulaihottumat, erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, valoyliherkkyysoireet, aknen paheneminen, hiustenlähtö, psoriasis, dermatitis herpetiformis, punahukka (SLE), rakkulaihottumat joihin liittyy kuume (punahukkapotilailla), kontakti-ihottumat
Munuaiset ja virtsatie			Munuaisten vajaatoiminta, munuaistoksisuus (esim. tubulaarinen tai

			papillaarinen nekroosi), nefroottinen oireyhtymä, akuutti interstitiaalinfriitti, proteinuria, glomerulonefriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Anafylaksia

***) Aseptinen meningiitti:**

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

*****) Sydän ja verisuonisto:**

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

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella erityisesti suurten ibuprofeeniannosten (2400 mg/vrk) käyttöön ja pitkäkestoiseen käyttöön voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (ks. kohta 4.4).

******) Ruuansulatuselimistö:**

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

*******) Iho ja ihonalainen kudos:**

Rakkuloivat ihoreaktiot kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (hyvin harvinaisia).

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 oireita 20–40 gramman yliannoksia.

Yliannostuksen oireina voi esiintyä mahakipua, pahoinvointia, oksentelua, ruuansulatuskanavan 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, taky- tai bradykardiaa, shokkia, metabolista asidoosia, akuuttia palautuvaa munuaisten vajaatoimintaa, tubulaarista nekroosia ja elektrolyyttihäiriöitä.

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 dialysoidu. Aikuisille suositellaan munuaisfunktion seuranta jos annos on ollut yli 6 g. H₂-salpaaja- tai protonipumpun estäjälääkitystä voidaan myös harkita ruuansulatuskanavan komplikaatioiden ehkäisemiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Propionihappojohdokset, ATC-koodi: M01AE51.

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 konvertoituu elimistössä 60–70 prosenttisesti S-ibuprofeeniksi ja toisin päin konversiota ei tapahdu. Konversion välimetaboliitit 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 suojamekanismeihin, munuaisverenkiertoon ja trombosyyttifunktioon selittyvät niin ikään prostaglandiinisynteesin estymisellä.

C-vitamiini ja sen oksidaatiotuotteet toimivat hydroksylaatio- ja amidaatioreaktioiden kofaktorina mm. kollageenin, karnitiinin, foliinihapon, noradrenaliinin ja eräiden peptidihormonien (oksitosiini, antiidiureettinen hormoni, kolekystokiniini) biosynteesissä sekä maksan mikrosomaalisissa entsyymireaktioissa. C-vitamiini osallistuu myös lisämunuaissteroidien synteesiin. C-vitamiini edistää raudan imeytymistä pelkistämällä ferriraudan ferroraudaksi. C-vitamiini on yksi elimistön antioksidanteista.

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon verihutaleiden aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti. Tutkimuksessa, jossa annettiin yksi annos ibuprofeenia 400 mg joko 8 tuntia ennen 81 mg:n nopeasti imeytyvää asetyylisalisyylihapoannosta tai 30 minuuttia sen jälkeen, ASA:n vaikutukset tromboksaanin synteesiin ja verihutaleiden aggregaatioon heikkenivät. Koska tähän liittyvä tieto on rajallista ja nonkliinisiin tutkimustuloksiin perustuva kliinisten vaikutusten arviointi on epävarmaa, ei selvää johtopäätöstä voida tehdä ibuprofeenin säännöllisestä käytöstä. Ibuprofeenin satunnaisella käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta.

5.2 Farmakokinetiikka

Ibuprofeeni imeytyy lähes täydellisesti oraalisesti annosteltuna. Biologinen hyötyosuus on yli 80 %. Ruuan kanssa otettuna imeytyminen hidastuu mutta biologinen hyötyosuus ei heikkene. Terveillä aikuisilla huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 400 mg:n tableteilla n. 1 ½ tunnissa ja se on n. 40 mikrog/ml l. Terapeuttisena plasmapitoisuutena pidetään 10 mikrog/ml. 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 farmakokinetiikka on lineaarista aina 600 mg:n kerta-annoksiin saakka. Tätä suuremmilla annoksilla plasman proteiineihin sitoutuminen satureituu, 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 sappiin. Ibuprofeenin kokonaispuhdistuma on $0,75 \pm 0,20$ ml/min/kg, mistä munuaispuhdistuman osuus on n. 1 %. Ibuprofeenin farmakokinetiikka ei yli 3 kk:n ikäisillä lapsilla poikkea aikuisista. Ikääntymisen vaikutukset ibuprofeenin farmakokinetiikkaan ovat myös vähäiset. Munuaisten vajaatoiminnassa ibuprofeeni ei merkittävästi kumuloidu. Ibuprofeeni ei dialysoidu. Maksan vajaatoiminnassa ibuprofeenin eliminaatio hidastuu.

C-vitamiini imeytyy ohutsuolesta aktiivisella, energiaa kuluttavalla mekanismilla. Imeytyminen on annoksesta riippuvaista ja satureituvaa. Biologinen hyötyosuus alle 1 g kerta-annoksilla on yli 75 % ja yli 5 g kerta-annoksilla alle 20 %. Plasman C-vitamiinipitoisuus kohoaa maksimiinsa jo 90–150 mg päivittäisellä annostelulla. Valkosolujen ja verihiutaleiden C-vitamiinipitoisuus on korkeampi kuin punasolujen tai plasman. C-vitamiini eliminoituu oksidoitumalla dehydroaskorbaatiksi (aktiivinen metaboliitti) sekä metaboloitumalla askorbaatti-2-sulfaatiksi tai oksaalihapoksi (inaktiivisia). Nämä eritetään virtsaan. Jos C-vitamiinin saanti ylittää 200 mg vuorokaudessa, sitä alkaa erittyä virtsaan myös muuttumattomana. C-vitamiini läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon. C-vitamiini dialysoituu.

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 LD₅₀-arvot vaihtelevat lajeittain 3000–4000 mg/kg (rotta, marsu, hamsteri) kerta-annoksen jälkeen ja 636–1260 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 enneaikainen sulkeutuminen). Ibuprofeeni ei ole mutageeninen tai karsinogeeninen yhdiste.

Ibuprofeenin ja C-vitamiinin toksisuudesta samanaikaisessa käytössä ei ole tutkimustietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Tärkkelys, esigelatinoitu

Hypromelloosi

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Selluloosa, mikrokiteinen

Kroskarmelloosinatrium

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Kinoliinikeltainen (E 104)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C alkuperäispakkauksessa kuivassa paikassa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11432

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.4.1994 / 3.9.2004 / 26.4.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.12.2010