

## 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 ”11”. 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 ”1” 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.

Haittavaikutukset voi pitää mahdollisimman vähäisinä käyttämällä pienintä vaikuttavaa lääkeannosta lyhimmän ajanjakson, jolla oireet pysyvät hallinnassa (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.

## **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 verenkiertoelimestöön liittyvät varoitukset). Tämän vuoksi pienin tehokas annos on määritettävä kullekin potilaalle yksilöllisesti.

#### *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 verihutaleiden aggregaatiota estäviä lääkkeitä, 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 ibuprofeenihoidon 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*

Asiamukainen 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) liittyy 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-/prostaglaniinisynteesiä 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 liikakasvu, obstruktiivinen tai tulehduksellinen suolistosairaus, sappitesairaus 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 (ks. myös yleiset annossuositukset kohdassa 4.2).

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).

*Ihoreaktiot*

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 alttiimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Burana Comp -valmisteen käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia 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 vajuus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajuus. 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 verihutaleiden 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 tiklopidiinin kanssa additiivisen verihutaleiden 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 CYP 2C9-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-entsyymin vaikutuksesta. Tiedetyt 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 yhtäaikaaisesti 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 verihitaisiin (ks. kohta 4.4).

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

#### **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 prostaglandiinituotantoa 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:  
- verihäiriöiden aggregaation estoon ja mahdolliseen vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin.  
- kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Säännöllinen kodeiinin 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.

*Imety:* 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 imetetävään 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 kodeiinin 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 kodeiinin 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 arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys:			
	Yleiset ( $>1/100$ )	Melko harvinaiset ( $1/100 -1/1000$ )	Harvinaiset ( $< 1/1000$ )	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, pyörtäminen
Silmät		Näköhäiriöt	Toksinen heikkonäköisyys	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuuloon kohdistuvat vaikutukset	Tinnitus	Kiertohuimaus
Sydän			Sydämen vajaatoiminta	
Verisuonisto			Hypertensio	Vasodilataatio, asentohypotonia
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina		Astma, nuha		
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu, ripuli, mahakipu, dyspepsia, pahoinvointi, ummetus	Verenvuodot, ulkus, haavainen suutulehdus	Perforaatio, haimatulehdus, verioksenus, veriulosteet, koliitti, haavaisen koliitin ja Crohnin taudin paheneminen, mahatulehdus, ilmavaivat	Närästys, vatsan turpoaminen, täysinäisyyden tunne ruoansulatuskanavassa
Maksa ja sappi		Sappiteiden toimintahäiriö	Maksan toimintahäiriöt, maksan vajaatoiminta, maksatulehdus, keltaisuus ja maksaentsyymiarvojen kohoaminen	
Iho ja ihonalainen kudos	Ekseema	Angioedeema, nokkosihottuma, purppura, kutina	Rakkulareaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), erythema multiforme, valoyliherkkyys, hiustenlähtö	Dermatitis herpetiformis (rokahtusihottuma), lääkeainehottuma, makulopapulaarinen ihottuma, hikoilu, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS-oireyhtymä)
Luusto, lihakset ja sidekudos				SLE-oireyhtymä, lihasjäykkyys
Munuaiset ja virtsatiet			Akuutti munuaisten vajaatoiminta ja	Nefroottinen oireyhtymä,

			interstitiaalinen nefriitti, munuaisnystykuolio, munuaisten toiminnan heikkeneminen	verivirtsaisuus, proteinuria, virtsarakon toimintahäiriö
Sukupuolielimet ja rinnat				Sukupuolitoimintojen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys		Edeema, nesteen kertyminen elimistöön	Kuume
Tutkimukset				Suurentunut seerumin kreatiinipitoisuus

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).

Yliherkkyysoireiden riski on suurentunut, jos potilaalla on todettu allergia tai astma.

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

Ibuprofeeni saattaa pidentää vuotoaikaa estämällä verihutaleiden 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](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, pyöräytyminen, 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-estäsasapainon 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: Kodeiini, yhdistelmävalmisteet, ATC code: 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-isobutyryylifenyyli) 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 verihituleiden 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 asetyylisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihutaleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa asetyylisalisyylihappolla on havaittu heikentynyttä vaikutusta tromboksaanin muodostumiseen ja verihutaleiden aggregaatioon, kun ibuprofeenia on otettu yksittäisenä 400 mg:n annoksena joko 8 tuntia ennen kuin henkilö on saanut lääkeainetta välittömästi vapauttavan asetyylisalisyylihappoannoksen (81 mg) tai 30 minuuttia sen jälkeen. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että ibuprofeenin säännöllinen, pitkäaikainen käyttö saattaa heikentää pienannoksisen 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 standardiaterian 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 glukuronihappokonjugaateiksi. 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

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.2.2019