

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Burana 400 mg jauhe oraaliliuosta varten, annospussit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annosjauhepussi sisältää 512 mg ibuprofeeninatriumdihydraattia vastaten 400 mg ibuprofeenia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi annospussi sisältää natriumia 48 mg ja rikkidioksidia (E220) 0,075 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraaliliuosta varten, annospussi.

Vaalean punainen mustaherukantuoksuinen irtonainen jauhe, joka liukenee lämpimään veteen violetinpunaiseksi liukseksi.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Pitkäaikaiseen käyttöön vain lääkärin määräyksestä.

4.2 Annostus ja antotapa

Haittavaikutukset voi pitää mahdollisimman vähäisinä käyttämällä pienintä vaikuttavaa lääkannosta lyhyimmän ajanjakson, jolla oireet pysyvät hallinnassa (ks. kohta 4.4). Tämä valmiste on tarkoitettu vain lyhytaikaiseen käyttöön enintään 3 päivän ajan kuumeen hoitoon ja 5 päivää kivunhoitoon. Jos oireet pitkittyvät tai pahenevat, on syytä kääntyä lääkärin puoleen. Jos tätä lääkettä on käytettävä nuorella yli kolmen päivän ajan tai jos oireet pahenevat, on otettava yhteys lääkäriin.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret (≥ 40 kg): 1 annospussi 1–3 kertaa vuorokaudessa. Annostus migreenin hoitoon on 1 annospussi kerta-annoksena heti oireiden ilmaantuessa. Tarvittaessa annoksen voi uusia 4–6 tunnin välein kuitenkin ylittämättä päivittäistä enimmäisannosta 1 200 mg:aa.

Alle 12-vuotiaille vain lääkärin ohjeen mukaan.

Primaari dysmenorrea

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Yksi annospussi (400 mg) tarvittaessa 1–3 kertaa vuorokaudessa 4–6 tunnin välein tarpeen mukaan. 1 200 mg:n vuorokausiannosta ei saa ylittää.

Antotapa

Annosjauhe tulee liuottaa lasilliseen lämmintä vettä (n. 200 ml).

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4). Tämä valmiste on tarkoitettu vain lyhytaikaiseen käyttöön enintään 3 päivän ajan kuumeen hoitoon ja 5 päivän ajan kivun hoitoon. Jos oireet pitkittyvät tai pahenevat, on syytä kääntyä lääkärin puoleen.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- aiempi yliherkkyysreaktio (esim. astma, nuha, nokkosihottuma tai angioedeema) asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä
- aiemmin sairastettu ruoansulatuselimistön verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt aiempaan tulehduskipulääkehoitoon
- aktiivinen peptinen haava tai verenvuotoa (kaksi tai useampia todettuja haavauma- tai verenvuotojaksoja) tai niitä on aiemmin esiintynyt toistuvasti
- vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)
- vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV) tai sepelvaltimotauti (ks. kohta 4.4)
- viimeinen raskauskolmannes (ks. kohta 4.6)
- merkittävä elimistön kuivumistila (oksentelu, ripulin tai riittämättömän nesteensaannin seurauksena)
- aivoverenvuotoa tai muu aktiivinen verenvuoto
- hematopoeesin häiriöt, joiden alkuperää ei tunneta
- alle 12-vuoden ikä (< 40 kg).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

- ensimmäinen tai toinen raskauskolmannes
- imetys.

Seuraavissa tapauksissa on oltava erityisen varovainen:

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

Ruoansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot

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

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

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

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

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

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

Iäkkäät

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

Vaikutukseen sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

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

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

siihen, että ibuprofeeni pieninä annoksina (esimerkiksi enintään 1 200 mg vuorokaudessa) liittyy kohonneeseen valtimoveritulppataapahtumien 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).

Ihoreaktiot

Hyvin harvoin on raportoitu vaikeita, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat alteimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Ibuprofeenin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalle ilmaantuu ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Munuaisvaikutukset

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

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, ibuprofeenin pitkäaikainen käyttö elämällä on aiheuttanut papillaarista nekroosia ja muita patologisia munuaismuutoksia. Ihmisillä on raportoitu akuuteista interstitiaalisista nefriiteistä, joihin on liittynyt hematuriaa, proteinuriaa ja toisinaan myös nefrootista oireyhtymää. Munuaistoksisuutta on ilmennyt myös potilailla, joilla prostaglandiinit ovat kompensatorisesti ylläpitäneet munuaisten verenvirtausta. Näille potilaille tulehduskipulääkkeiden käyttö voi aiheuttaa annoksesta riippuvaisen prostaglandiinien muodostumisen vähenemisen, josta seuraa munuaisverenkierron heikkeneminen, mikä puolestaan voi joututtaa munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä. Potilaat, joilla on munuaisten, sydämen tai maksan vajaatoiminta, tai joilla on diureetti- ja ACE:n estäjä -lääkitys, tai jotka ovat iäkkäitä, ovat suurimmassa riskissä saada näitä reaktioita. Tulehduskipulääkehoidon keskeyttäminen palauttaa yleensä tilanteen hoitoa edeltäneelle tasolle.

Nestehukasta kärsivillä nuorilla on munuaisten vajaatoiminnan vaara.

Muut varotoimet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tämä lääkevalmiste sisältää 48 mg natriumia per annospussi, joka vastaa 2,4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Burana 400 mg jauhe oraaliliuosta varten sisältää rikkidioksidia (E220). Rikkidioksidi voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireita ja bronkospasmeja.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

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

Moklobemidi: Voimistaa ibuprofeenin vaikutusta.

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

CYP-450-isoentsyymien 2C8- ja 2C9-induktorit, kuten fenytoiini, fenobarbitaali ja rifampisiini voivat 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.

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

Diureetit ja verenpainelääkkeet: Diureetit ja ACE:n estäjät saattavat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta. Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää diureettien ja verenpainelääkkeiden, mukaan lukien ACE:n estäjien ja beetasalpaajien, tehoa. Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. potilaat, joilla on elimistön kuivumistila, tai iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt) ACE:n estäjien ja angiotensiini II estäjien samanaikainen käyttö syklo-oksigenaasia estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa heikentää munuaisten toimintaa entisestään ja johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan. Tämä on yleensä korjautuvaa. Tällaisia yhdistelmiä on siksi käytettävä vain varoen, etenkin iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Potilasta on kehoitettava juomaan riittävästi nestettä, ja munuaisarvojen säännöllistä seuranta on harkittava heti yhdistelmähoidon aloittamisesta lähtien.

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

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

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

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

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

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

Takrolimuusi: Munuaistoksisuuden vaara on suurentunut.

Tsidovudiini: HIV-positiivisilla hemofiliapotilailla, jotka saavat samanaikaisesti tsidovudiinia ja ibuprofeenia, on ollut viitteitä hemartroosin ja hematooman vaaran suurenemisesta. Hematotoksisuuden

vaara saattaa olla suurentunut tsidovudiinin ja tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä. Verenkuva suositellaan määrittämään 1–2 viikon kuluttua näiden lääkkeiden yhteiskäytön aloittamisesta.

Ritonaviiri: Tulehduskipulääkkeiden pitoisuus plasmassa saattaa suurentua.

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

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

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

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

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

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

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

Baklofeeni: Baklofeenin toksisuus lisääntyy.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

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

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 prosentista noin 1,5 prosenttiin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantumisuuden on raportoitu lisääntyvän kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ibuprofeenia ei saa käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää ibuprofeenia, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

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:

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

Tämän vuoksi ibuprofeeni on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ibuprofeeni ei yleensä vaikuta haitallisesti ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Koska suurten annosten yhteydessä saattaa kuitenkin esiintyä haittavaikutuksia, kuten väsymystä, uneliaisuutta, kiertoaiheutusta (yleinen) ja näköhäiriöitä (melko harvinainen), ajokyky ja koneiden käyttökyky saattavat yksittäisissä tapauksissa heiketä. Samanaikainen alkoholin käyttö voimistaa tällaista vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

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

Haittavaikutukset arvioidaan tavallisesti seuraavien esiintyvyyksien perusteella:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos					hematopoiesin häiriöt (anemia, leukopenia, trombositopenia,	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
					pansytopenia, agranulosytoosi). Ensimmäisiä oireita voivat olla: kuume, kurkkukipu, pinnalliset haavaumat suussa, flunssan kaltaiset oireet, vaikea-asteinen väsymys, nenä- ja ihoverenvuodot	
Immuunijärjestelmä			yliherkkyysoireet, kuten nokkosihottuma, kutina, purppura ja eksanteema, sekä astmakohtaukset (joihin liittyy toisinaan hypotensiota)	lupus erythematosus -oireyhtymä	vaikea-asteiset yliherkkyysoireet. Oireita voivat olla: kasvojen turvotus, kielen turvotus, kurkunpään sisäinen turvotus, joka ahtauttaa hengitysteitä, hengenahdistus, takykardia, verenpaineen lasku aina hengenvaaralliseen sokkitilaan saakka.	
Psyykkiset häiriöt				masennus, sekavuus, aistiharhat		
Hermosto		päänsärky, uneliaisuus, kierto huimaus, väsymys, agitaatio, huimaus, unettomuus, ärtyisyys			aseptinen meningiitti	
Silmät			näköhäiriöt	toksinen amblyopia		
Kuulo ja tasapainoelin					tinnitus	
Sydän					sydämentykytys, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, akuutti keuhkoedeema, edeema	
Verisuonisto					hypertensio	
Hengityselimet, rintakehä ja			nuha, bronkospasmi			

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
välikarsina						
Ruoansulatuselimi- stö	ruoansulatu- s-elimistön häiriöt, kuten näristys, ruoansulatu- s-vaivat, vatsakipu ja pahoinvoin- ti, oksentelu, ilmavaivat, ripuli, ummetus	ruoansulatus- elimistön haavaumat, toisinaan verenvuoto ja perforaatio (ks. kohta 4.4), piilevä verenhukka, josta voi aiheutua anemia, veriripuli, verioksennus, haavainen suutulehdus, koliitti, tulehduksellise- n suolistosairaud- en paheneminen, koolonin divertikkeli- komplikaatiot (perforaatio, fistelit)	gastriitti		esofagiitti, haimatulehdus, suoliston kuroumat	
Maksa ja sappi					maksan toimintahäiriöt, maksavaurio, etenkin pitkäaikais- käytössä, maksan vajaatoiminta, akuutti hepatiitti, ikterus	
Iho ja ihonalainen kudos			valoyliherkky- ys		vaikeat ihoreaktiot (erythema multiforme, kesivä ihottuma, rakkulareaktiot, kuten Stevens- Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, hiustenlähtö, nekrotisoiva faskiitti	yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS- oireyhtymä)
Munuaiset ja virtsatiet			edeeman kehittyminen, etenkin potilaille, joilla on korkea		papillaarinen nekroosi erityisesti pitkäaikaisessa käytössä	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
			valtimoverenpaine tai munuaisten vajaatoimintaa, nefroottinen oireyhtymä, interstitiaalinen nefriitti, johon saattaa liittyä munuaisten vajaatoimintaa			
Tutkimukset			veren urea-, seerumin transaminaasi- ja alkalisin fosfataasin pitoisuuksien suureneminen, hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen pieneneminen, trombosyyttien aggregaation estyminen, vuotoajan piteneminen, seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen, seerumin virtsahappopitoisuuden suureneminen			

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Useimmille potilaille, jotka ovat ottaneet kliinisesti merkittäviä määriä tulehduskipulääkkeitä, kehittyi yliannostuksen oireina pahoinvointia, oksentelua, sydäntalouden kipua tai harvoissa tapauksissa ripulia.

Tinnitusta, päänsärkyä, pyöräytystä, huimausta ja ruoansulatuskanavan verenvuotoja on myös todettu.

Vaikea-asteisimmissa myrkytystapauksissa on esiintynyt keskushermostoon kohdistuvaa toksisuutta.

Keskushermostotoksisuuden oireita ovat olleet uneliaisuus, ajoittainen kiihtymys ja sekavuus tai kooma. Satunnaisesti potilaat kärsivät kouristuksista. Lapsilla voi esiintyä myokloonisia kouristuksia. Vaikeasteisissa myrkytystapauksissa voi ilmetä metabolista asidoosia ja protrombiiniaika/INR voi pidentyä, mikä johtuu todennäköisesti verenkierrossa olevista hyytymistekijöistä. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, maksavaurioita, matalaa verenpainetta, hengitystoiminnan lamaantumista ja syanoosia voi ilmetä. Astmaatikoilla astma voi pahentua.

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida pienen asetyylisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihituleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa asetyylisalisyylihappolla on havaittu heikentynyttä vaikutusta tromboksaanin muodostumiseen ja verihituleiden 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 pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Ibuprofeeni imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta, ja huippupitoisuus seerumissa saavutetaan alle puolessa tunnissa liuoksen nauttimisen jälkeen paasto-olosuhteissa.

Jakautuminen

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

Metabolia

Ibuprofeeni metaboloituu maksassa (hydroksylaatio, karboksylaatio).

Eliminaatio

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Sukraloosi (E955)
Natriumkarbonaatti, vedetön

Mustaherukkauute:

Makuaineet
Glyseryylitriasettaatti (E1518)
Trietyylisitraatti (E1505)
Ammoniumsulfittimenetelmän sokerikulööri (E150d)

Mansikansävyinen väriaine (E162):

Punajuurikonsentraatti
Maltodekstriini
Sitruunahappo (E330)

Väriaine E163:

Viinirypäleenkuoruuute
Maltodekstriini
Parkkihapot
Sitruunahappo (E330)
Rikkidioksidi (E220)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

10 ja 20 annospussia (paperi/alumiini/muovi) pahvikotelossa.

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

31665

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.07.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.11.2018