

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Burana 500 mg peräpuikko

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi peräpuikko sisältää 500 mg ibuprofeenia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Peräpuikko.

Melkein valkoinen, sileäpintainen, torpedon muotoinen peräpuikko.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Reumatoidiartriitti, juveniili reumatoidiartriitti (Stillin tauti), spondyloartropatiat, reaktiiviset artriitit ja psoriasisartriitti. Nivelrikko. Pehmytosareuma. Akuutti kihtikipu. Muut anti-inflammatorista analgeettihoidoa vaativat sidekudostaudit.

Akuutit muskuloskeletaaliset ja posttraumaattiset kivut. Postoperatiiviset kivut ja hammaskirurgisten toimenpiteiden aiheuttamat kipu- ja turvotustilat.

Kuukautiskivut. Runsaiden kuukautisvuotojen hoito kierukkaa käyttävillä naisilla.

Migreenin esto- ja kohtaushoito.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4.).

Aikuiset:

1 peräpuikko 3–6 kertaa vuorokaudessa.

Lapset ja alle 12-vuotiaat nuoret:

Vuorokausiannos on 20–40 mg/kg jaettuna 3–4 osa-annokseen. Maksimi kerta-annos on 10 mg/kg. Burana 500 mg peräpuikkoja ei pidä antaa alle 50 kg painaville lapsille tai nuorille. Yli 50 kg painaville voidaan käyttää aikuisten annostusta.

Iäkkäät potilaat:

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

Maksan vajaatoiminta:

Ibuprofeenia tulee käyttää varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.4). Ibuprofeenia 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 episodia)
- Muut ruuansulatuskanavan verenvuodoille altistavat tilat

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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:

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti potilaita, jotka sairastavat verenpainetauti ja/tai lievää tai keskivaikeaa 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. Tähän mennessä kertyneen epidemiologisen tiedon perusteella matala-annoksiseen ibuprofeenihoitoon (esim. ≤ 1200 mg/vrk) ei ole liittynyt kohonnutta sydäninfarktin riskiä.

Ibuprofeenia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat hoitamaton/ vaikeahoitoista verenpainetauti, sydämen vajaatoimintaa, diagnosoitua iskeemistä sydänsairautta, ääreisverenkierron ja/tai aivoverenkierron häiriöitä. On myös tarkoin harkittava pitkäkestoisen lääkityksen määräämistä potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi).

Seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata etenkin, jos potilaat käyttävät ACE:n estäjiä, angiotensiinireseptorin salpaajia tai kaliumia säästäviä diureetteja. Tulehduskipulääkkeet voivat

heikentää joidenkin verenpainelääkkeiden tehoa (ks. kohta 4.5).

Munuaisvaikutukset:

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, verenpainetauti tai sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja iäkkäiden potilaiden munuaisten toimintaa ja hemodynamiikkaa on seurattava ibuprofeenihoidon 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 ibuprofeenihoidon 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 lääkannoksilla. 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 verihiiutaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

Jos ilmenee ruuansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava Buranan 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 exfoliatiivista 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. Buranan 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. 4.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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-reseptorisalpaajien tai kaliumia säästävien diureettien kanssa voi ilmetä hyperkalemiaa.

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

Asetyyylisalisyylihappo syrjäyttää ibuprofeenin plasman proteiinidoksista, 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, on potilaan tilaa 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 asetyyylisalisyylihapon

verihäntäaleiden 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-annoksen (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.

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:

- verihäntäaleiden 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 ei yleensä vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Ibuprofeenin aiheuttamat haittavaikutukset ilmenevät yleensä ruoansulatuskanavan alueella tai keskushermostovaikutuksina. Tavallisimmat haittavaikutukset selittyvät ibuprofeenin farmakologisella vaikutuksella syklo-oksigenaasientsyymeihin trombosyyteissä, munuaisissa ja ruoansulatuskanavan limakalvossa. Ibuprofeeniperäpuikkojen on satunnaisesti raportoitu aiheuttavan lievää paikallista ärsytystä, kuten kirvelyä.

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–Huet -anomia, trombosytopenia, trombosytopeeninen purppura, lymfopenia, agranulosytoosi, pansytopenia, aplastinen anemia |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | | Hyperkalemia |
| Psyykkiset haitat | Mielialan lasku, uneliaisuus | Hermostuneisuus, sekavuus, painajaiset, kognitiiviset häiriöt, hallusinaatiot, paranoidiset oireet, paranoidinen psykoosi, unettomuus | Delirium (potilailla jotka saavat samanaikaisesti takriinia) |
| 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, verioksenukset, haavaisen paksu- tai peräsuolentulehduksen paheneminen, muut paksusuolentulehdukset, |

| | | | |
|---|--|--|--|
| | | | sylikirauhastulehdus, haimatulehdus |
| Maksa ja sappi | | | Maksaentsyymien nousu, keltaisuus, hepatiitti |
| Iho ja ihonalainen kudosis*) ****) | Nokkosrokko, kutina, angioödeema, kasvoturvotus, muut ihon ja limakalvojen turvotukset | | Rakkulaihottumat, erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, valoyliherkkyysreaktiot, aknen paheneminen, hiustenlähtö, psoriasis, dermatitis herpetiformis, punahukka (SLE), rakkulaihottumat joihin liittyy kuume (punahukkapotilailla), kontakti-ihottumat |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | Munuaisten vajaatoiminta, munuaistoksisuus (esim. tubulaarinen tai papillaarinen nekroosi), nefroottinen oireyhtymä, akuutti interstitiaalinefriitti, proteinuria, glomerulonefriitti |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | | Anafylaksia |

*) Aseptinen meningiitti:

Aseptista meningiittia esiintyy harvoin ja suuremmissa 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, närästystä, vatsakipua, veriulosteita, verioksenuksia, haavaista suutulehdusta ja koliitin tai Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4.) on raportoitu lääkkeen käytön jälkeen. Harvemmin on todettu gastriittia.

*****) Iho ja ihonalainen kudosis*)

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 ottamisesta. Ibuprofeenin määrän ja haittavaikutusten vakavuuden välillä ei ole selkeää korrelaatiota. Joillekin potilaille on tullut vakavia oireita 3–4 gramman yliannoksesta ja toiset ovat sietäneet oireitta 20–40 gramman yliannoksia.

Yliannostuksen oireina voi esiintyä mahakipua, pahoinvointia, oksentelua, ruuansulatuskanavan verenvuotoa, verioksentelua, tokkuraisuutta, sekavuutta, agitaatiota, huimausta, päänsärkyä, tajunnan tason laskua, koomaa, kouristuksia, kaksoiskuvia, silmävärveä, 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 vähintään 4 tunnin seuranta hoitolaitoksessa. Jos annos on yli 400 mg/kg, pitempi sairaalaseuranta on välttämätöntä. 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: M01AE01.

Ibuprofeeni on raseeminen, propionihappojohdannaisiin kuuluva, ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke. Ibuprofeenin farmakologinen teho perustuu suurimmaksi osaksi syklo-oksigenaasientsyymien ja prostaglandiinisynteesin estoon. Prostaglandiinisynteesiä estää S-enantiomeeri. R-ibuprofeeni 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.

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon verihituleiden 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 verihituleiden 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

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan n. tunnin kuluessa 500 mg:n peräpuikon antamisen jälkeen. 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. Virtsaan erittyä 80–90 %. Vain pieni määrä erittyy sappeen. Ibuprofeenin kokonaispuhdistuma on $0,75 \pm 0,20$ ml/min/kg, mistä munuaispuhdistuman osuus on n. 1 %. Ibuprofeenin 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.

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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kovarasva (Witepsol H 15).

6.2 Yhteensopimattomuus

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PE/Al-folio, 10 ja 50 peräpuikkoa.

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

8887

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.11.1984 / 3.9.2004 / 26.4.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.12.2010