

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Burana-Caps 400 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 400 mg ibuprofeenia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kapseli sisältää sorbitolia 110,4 mg ja Ponceau 4R:ää (E 124) 0,9 mg. Voi sisältää jäämiä soijalesitiinistä (E 322).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Pehmeä kapseli.

Kirkas, punainen, soikea, pehmeä liivatekapseli, joka sisältää kirkasta, viskoosia nestettä. Kapselin pituus n. 15 mm ja leveys n. 10 mm. Merkintä BURANA.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Reumatoidiartriitti, juveniili reumatoidiartriitti (Stillin tauti), spondyloartropatiat, reaktiiviset artritit ja psoriartriitti. 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

Annostus

Haittavaikutukset voi pitää mahdollisimman vähäisinä käyttämällä pienintä vaikuttavaa lääkeannosta lyhimmän ajanjakson, jolla oireet pysyvät hallinnassa (ks. kohta 4.4).

Aikuiset

Annostus on yksilöllinen. Useimmissa käyttöaiheissa riittävä annostus on 400 mg 3–4 kertaa vuorokaudessa. Vaikeammissa tapauksissa ja akuuttihoitossa voidaan käyttää 800 mg 3 kertaa vuorokaudessa.

Kuukautiskipujen hoidossa suositeltava annostus 400 mg 3 kertaa vuorokaudessa. Kierukkaa

käyttävillä naisilla runsaiden kuukautisvuotojen hoidossa käytetään samaa annostusta niinä vuotopäivinä, jolloin vuodon odotetaan olevan runsasta.

Migreenin estohoidossa ibuprofeenia käytetään yleensä 400 mg 3 kertaa vuorokaudessa. Akuutissa migreenikohtauksessa alkuannos on 400–800 mg heti oireiden ilmaantuessa ja tämän jälkeen tarpeen mukaan 400–800 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa.

Tilapäisten kipu- ja kuumetilojen hoidossa suositusannostus on 400 mg 3 kertaa vuorokaudessa.

Missään käyttöaiheessa kerta-annos ei saa ylittää 1600 mg. Yleensä 2400 mg:n vuorokausiannos on riittävä ja 3200 mg:n vuorokausiannosta ei saa ylittää.

Pediatriset potilaat

Alle 12-vuotiaiden vuorokausiannos on 20–40 mg/kg jaettuna 3–4 osa-annokseen. Maksimi kerta-annos on 10 mg/kg. Burana-Caps 400 mg kapseleita ei pidä antaa alle 40 kg painaville lapsille tai nuorille. 40–50 kg painaville annostus on 1 kapseli 3–4 kertaa vuorokaudessa. 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 kuvatuista 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). Ibuprofeenin käyttöä tulee välttää mikäli mahdollista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai kirroottinen maksasairaus.

Antotapa

Kapselit otetaan riittävän nestemäärän kera (esim. lasillinen vettä) pystyasennossa. Kapselia ei saa pureskella. Mikäli potilaalla on nielemisvaikeuksia, tulee harkita muiden Burana-lääkemuotojen (esim. tablettien tai peräpuikkojen) käyttöä.

4.3 Vasta-aiheet

- Viimeinen raskauskolmannes
- Astma ja allergia, jos potilas saa yliherkkysoireita asetyylisalisyylihaposta tai muista tulehduskipulääkkeistä
- Yliherkkyys ibuprofeenille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Maapähkinä- tai soija-allergia (valmiste saattaa sisältää soijalesitiinijäämiä)
- Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV)
- 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 verenpainetautia ja/tai lievää tai keskivaikeaa 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). Kaiken kaikkiaan epidemiologiset tutkimukset eivät viittaa siihen, että ibuprofeeni pieninä annoksina (esimerkiksi enintään 1 200 mg vuorokaudessa) liittyy i 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).

Seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata etenkin niiltä potilailta, jotka 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, verenpainetautia tai sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja iäkkäiden potilaiden munuaisten toimintaa ja hemodynaamiikkaa 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.

Nestehukasta kärsivillä lapsilla ja nuorilla on munuaisten vajaatoiminnan vaara.

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 häirtävaikutuksista.

Ibuprofeeni heikentää trombosyyttiaktiivatiota ja -aggregaatiota, mutta vaikutus on ohimenevä ja se kestää kerta-annoksen jälkeen alle 24 tuntia. Tämä on syytä huomioida hoidettaessa niitä postoperatiivisia potilaita, joilla on lisääntynyt vuotoriski, antikoagulanttihoitoa saavia potilaita (ks. kohta 4.5), hemofiliapotilaita tai muita potilaita, joilla on hyytymisjärjestelmän toimintaa heikentävä sairaus tai trombosytopenia. Ruuansulatuskanavan verenvuodon vaara lisääntyy myös tällä mekanismilla.

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

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavaan kohdistuneita häirtävaikutuksia 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 verihutaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

Jos ilmenee ruuansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava Burana-Caps:n käyttö.

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

Vaikeat ihoreaktiot:

Hyvin harvoin on raportoitu vaikeita, joskus hengenvaarallisia ihoreaktioita, kuten exfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat altteimpia näille häirtävaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä häirtävaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Akuutista yleistyneestä eksantematoottisesta pustuloosista (AGEP) on ilmoitettu ibuprofeenia sisältävien tuotteiden yhteydessä. Burana-Caps:n käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

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

Tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa joidenkin astmapotilaiden oireita (ks. kohta 4.3).

Valmiste sisältää apuaineena sorbitolia. Valmiste ei sovi potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi.

Valmiste sisältää apuaineena atsoväriä Ponceau 4R (E 124).

Valmiste voi sisältää soijalesitiinijäämiä (E 322). Potilaiden, joilla on maapähkinä- tai soija-allergia, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Alumiini- tai magnesiumhydroksidia sisältävät antasidit sekä natriumbikarbonaatti nopeuttavat ja tehostavat ibuprofeenin imeytymistä. Sukralfaatti hidastaa hieman ibuprofeenin imeytymistä, mutta ei vaikuta imeytymisen määrään.

Resiinit (kolestyramiini ja kolestipoli) voivat vähentää ibuprofeenin imeytymistä. Ne tulisi ottaa eri aikoina.

Yhteiskäyttö diureettien, ACE:n estäjien sekä angiotensiini II-antagonistien kanssa:

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. ACE:n estäjän/angiotensiini II-antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen ja ACE:n estäjän/angiotensiini II-antagonistin yhdistelmää tulee käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulee olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulee harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana. Diureetit voivat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta.

Tulehduskipulääkkeet heikentävät furosemidin tehoa myös sydämen vajaatoiminnan hoidossa.

Yhteiskäytössä ACE:n estäjien, AT-reseptorisalpaajien tai kaliumia säästävien diureettien kanssa voi ilmetä hyperkalemiaa.

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

Asetyylisalisyylihappo syrjäyttää ibuprofeenin plasman proteiinisidoksista, mikä nopeuttaa ibuprofeenin eliminaatiota.

CYP-450-isoentsyymien 2C8- ja 2C9-induktorit, kuten fenytoiini, fenobarbitaali ja rifampisiini voivat teoriassa nopeuttaa ibuprofeenin eliminaatiota (ja mahdollisesti vaikuttaa ibuprofeenin tehoa heikentävästi). Näiden entsyymien inhibiitorit, 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).

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

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida pienen asetyylisalisyylihappoannoksen 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 pieniannoksen asetyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (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.

Neidonhiuspuu (ginkgo biloba) saattaa suurentaa tulehduskipulääkkeisiin liittyvää verenvuotoriskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydän ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

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

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

Imetys

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

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

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleiset (>1/100), Melko harvinaiset (>1/1000 ja <1/100), Harvinaiset (<1/1000 mukaan lukien yksittäiset raportit), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos	Trombosyyttifunktion heikkeneminen mihin voi liittyä verenvuotoja		Hemolyyttinen anemia, Pelger-Hüet -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	Pyöräytys, päänsärky	Parestesiat	Aseptinen meningiitti *)	
Silmät			Ohimenevä näön hämärtyminen, 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, verioksennuukset, haavaisen paksu- tai peräsuolentulehduksen paheneminen, muut paksusuolentulehdukset, sylkirauhastulehdus, haimatulehdus	
Maksa ja sappi			Maksaentsyymien nousu, keltaisuus, hepatiitti	
Iho ja ihonalainen kudos ****)	Nokkosrokko, kutina, angioödeema, kasvoturvotus, muut ihon ja limakalvojen turvotukset		Rakkulaihottumat, erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, valoyliherkkyysoireyhtymät, aknen paheneminen, hiustenlähtö, psoriasis, dermatitis herpetiformis, punahukka (SLE), rakkulaihottumat joihin liittyy kuume (punahukkapotilailla), kontakti-ihottumat	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS-oireyhtymä), Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten vajaatoiminta, munuaistoksisuus (esim. tubulaarinen tai papillaarinen nekroosi), nefroottinen oireyhtymä, akuutti interstitiaalinenfriitti, 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.

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2 400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppatautiin riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus) (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, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta ja koliitin tai Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4.) on raportoitu lääkkeen käytön jälkeen. Harvemmin on todettu gastriittia.

****) Iho ja ihonalainen kudokset:

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

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

Ibuprofeenin yliannostuksen aiheuttamat vakavat myrkytykset ovat harvinaisia. Useimmissa tapauksissa haittavaikutukset ilmenevät alle 4 tunnin kuluessa yliannoksen nauttimisesta. Ibuprofeenin määrän ja haittavaikutusten vakavuuden välillä ei ole selkeää korrelaatiota. Joillekin potilaille vakavia oireita on tullut 3–4 gramman yliannoksesta ja toiset ovat oireita sietäneet 20–40 gramman yliannoksia.

Yliannostuksen oireina voi esiintyä mahakipua, pahoinvointia, oksentelua, ruuansulatuskanavan verenvuotoa, verioksentelua, tokkuraisuutta, sekavuutta, agitaatiota, huimausta, päänsärkyä, tajunnan tason laskua, koomaa, kouristuksia, kaksoiskuvia, silmävärvettä, korvien sointia, lihasvapinaa, hikoilua, paleltamista, hypotermiaa, kalpeutta, ihottumaa, kutinaa, limakalvojen turvotusta, muita turvotuksia, hengitysvaikeutta, hyperventilaatiota, verenpaineen nousua tai laskua, taky- tai bradykardiaa, shokkia, akuuttia palautuvaa munuaisten vajaatoimintaa, tubulaarista nekroosia ja elektrolyyttihäiriöitä. Vaikea-asteisissa myrkytystiloissa voi ilmetä metabolista asidoosia.

Lapsille riittää kotiseuranta jos annos on ollut alle 100 mg/kg. 100–400 mg/kg annostuksen jälkeen suositellaan lääkehiilen antamista ja vähintään 4 tunnin seuranta hoitolaitoksessa. Jos annos on yli 400 mg/kg, lääkehiilen anto ja pitempi sairaalaseuranta ovat välttämättömiä. Aikuispotilaille suositellaan mahan tyhjennystä jos yliannoksen nauttimisesta on alle kaksi tuntia. Potilaalle annetaan lääkehiiltä ibuprofeenin imeytymisen estämiseksi. Suolenhuuhtelulla voidaan nopeuttaa ibuprofeenin poistumista. Muilta osin yliannostuksen hoito on supportiivista. Ibuprofeeni ei dialysoidu. Aikuisille suositellaan munuaisfunktion seuranta jos annos on ollut yli 6 g. H₂-salpaaja- tai protonipumpun estäjälääkitystä voidaan myös harkita ruuansulatuskanavan komplikaatioiden ehkäisemiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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 suojausmekanismeihin, munuaisverenkiertoon ja trombosyyttifunktioon selittyvät niin ikään prostaglandiinisynteesin estymisellä.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Ibuprofeeni imeytyy lähes täydellisesti oraalisesti annosteltuna. Biologinen hyötyosuus on yli 80 %. Ruuan kanssa otettuna imeytyminen hidastuu mutta biologinen hyötyosuus ei heikkene. Huippupitoisuus plasmassa (45 mikrog/ml) saavutetaan ibuprofeeninestekapseleilla n. 30 minuutissa. Tehokkaana pidetty plasmapitoisuus (10 mikrog/ml) saavutetaan n. 20 minuutissa 400 mg kerta-annoksen jälkeen. 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 saturoituu, vapaan ibuprofeenin pitoisuus plasmassa kasvaa ja sen eliminaatio nopeutuu. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 2–3 tuntia ja nivelnesteessä sekä aivo-selkäydinnesteessä 4–6 tuntia. Ibuprofeeni metaboloituu maksassa CYP-450 isoentsyymien 2C8 ja 2C9 katalysoimana. Näiden entsyymien aktiivisuuden yksilöllinen vaihtelu voi heijastua ibuprofeenin metaboliaan. Päämetaboliitit ovat (2-hydroksi)- ja karboksi-ibuprofeeni. Muodostuu myös vähäisiä määriä (1-hydroksi)- ja (3-hydroksi)-ibuprofeenia. 4–10 % ibuprofeenista glukuronikonjugoituu. Metaboliitit eivät ole farmakologisesti aktiivisia, ja ne sekä pieni määrä muuttumatonta ibuprofeenia erittyvät virtsaan. Oraalisesta annoksesta virtsaan erittyy 80–90 %. Vain pieni määrä erittyy 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 ennenaikainen sulkeutuminen). Ibuprofeeni ei ole mutageeninen tai karsinogeeninen yhdiste.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Makrogoli 600
Kaliumhydroksidi
Puhdistettu vesi

Kapselin kuori

Liivate
Sorbitoli, nestemäinen, osittain dehydratoitu
Ponceau 4R (E 124)
Soijalesitiini (E 322)
Kookosöljy, puhdistettu

Merkintämuste

Propyleeniglykoli
Titaanidioksidi (E 171)
Polyvinyylisetaattiftalaatti
Makrogoli 400
Ammoniumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaus; 30 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11333

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.12.1993

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.4.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.5.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Burana-Caps 400 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 400 mg ibuprofen.

Hjälpämnen med känd effekt:

En kapsel innehåller 110,4 mg sorbitol och 0,9 mg Ponceau 4R (E 124). Kan innehålla spår av sojalecitin (E 322).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Mjuk kapsel.

Klar, röd, oval, mjuk gelatinkapsel, som innehåller klar och viskos vätska. Kapselns längd är ca 15 mm och bredd ca 10 mm. Märkning BURANA.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit, juvenil reumatoid artrit (Stills sjukdom), spondylartropatier, reaktiva artrit och psoriasisartrit. Artros. Mjukdelsreumatism. Akut giktsmärta. Andra bindvävssjukdomar som kräver antiinflammatoriska analgetika.

Akuta muskuloskeletal och posttraumatiska smärtor. Postoperativa smärtor och smärt- och svullnadstillstånd på grund av tandkirurgiska ingrepp.

Menstruationsmärtor. Behandling av rikliga menstruationsblödningar hos kvinnor som använder spiral.

I preventivt syfte och vid behandling av migränanfall.

Tillfälliga smärt- och febertillstånd såsom av virus förorsakade förkylnings- och influensasymtom, muskel- och ledsmärtor, huvudvärk och tandvärk.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Biverkningar kan minimeras genom att använda den lägsta effektiva dosen under den kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Vuxna

Doseringen är individuell. Vid de flesta indikationerna räcker en dosering på 400 mg 3–4 gånger per dygn. I svårare fall och vid akutbehandling kan 800 mg 3 gånger per dygn användas.

Vid behandling av menstruationssmärter är den rekommenderade dosen 400 mg 3 gånger per dygn. Vid behandling av rikliga menstruationsblödningar hos kvinnor som använder spiral används samma dosering de dagar som blödningen förväntas vara riklig.

Vid prevention av migrän används vanligtvis 400 mg ibuprofen 3 gånger per dygn. Vid akuta migränanfall är den initiala dosen 400–800 mg genast då symtomen gjort sig tillkänna och efter detta enligt behov 400–800 mg 2–3 gånger per dygn.

Vid behandling av tillfälliga smärt- och febertillstånd är den rekommenderade dosen 400 mg 3 gånger per dygn.

Enkeldosen får aldrig överstiga 1600 mg för någon indikation. Vanligtvis är en dygnsdos på 2400 mg tillräcklig och en dygnsdos på 3200 mg får inte överskridas.

Pediatrisk population

Hos barn under 12 år är dygnsdosen 20–40 mg/kg uppdelat på 3–4 deldoser. Den maximala enkeldosen är 10 mg/kg. Burana-Caps 400 mg kapslar ska inte ges till barn och ungdomar som väger mindre än 40 kg. För patienter som väger 40–50 kg är dosen 1 kapsel 3–4 gånger per dygn. För patienter som väger mer än 50 kg kan dosen för vuxna användas.

Äldre patienter

Äldre patienter kan lättare än andra patienter få biverkningar av antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel. För äldre patienter rekommenderas därför lägre enkeldoser än vad som anges ovan. Se även avsnitten Nedsatt njurfunktion och Nedsatt leverfunktion samt avsnitt 4.4.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med lätt nedsatt njurfunktion ska den minsta effektiva dosen användas och njurarnas funktion övervakas. Ibuprofen ska undvikas om möjligt hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50–30 ml/min eller S-Krea 160–565 µmol/l) eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min eller S-Krea >565 µmol/l) (se avsnitt 4.4.).

Nedsatt leverfunktion

Ibuprofen ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Ibuprofen ska om möjligt undvikas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion eller cirrhotisk leversjukdom.

Administreringssätt

Kapslarna tas med tillräckligt med vätska (t.ex. ett glas vatten) i upprätt ställning. Kapseln får inte tuggas. Om patienten har svårigheter att svälja, ska användning av andra läkemedelsformer av Burana övervägas (t.ex. tabletter eller suppositorier).

4.3 Kontraindikationer

- Sista trimestern av graviditeten
- Astma och allergi, ifall patienten får överkänslighetssymtom vid intag av acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel
- Överkänslighet mot ibuprofen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Jordnöts- eller sojaallergi (preparatet kan innehålla spår av sojalecitin)
- Svår hjärtsvikt (NYHA-klass IV)
- Tidigare gastrointestinal blödning eller perforation i samband med behandling med antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel
- Akut mag-/duodenalsår eller därtill relaterade blödningar eller återkommande episoder (minst två bekräftade separata episoder) i anamnesen
- Andra tillstånd som predisponerar för gastrointestinal blödning

4.4 Varningar och försiktighet

Ibuprofen ska inte användas tillsammans med andra antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel inklusive COX-2-specifika antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel, dvs. coxiber.

Läkemedlets biverkningar kan minskas genom att använda den minsta effektiva dosen under kortast möjliga tid för att behandla symtomen (se avsnitt 4.2 samt varningarna nedan beträffande magtarmkanalen och det kardiovaskulära systemet).

Äldre patienter:

Antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel förorsakar lättare biverkningar hos äldre patienter; speciellt blödningar eller perforation i magtarmkanalen, vilka kan vara livshotande (se avsnitt 4.2).

Effekter på hjärtat, det kardiovaskulära systemet och hjärnans blodcirkulation:

Eftersom användning av antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel har rapporterats vara förknippad med ansamling av vätska i kroppen och svullnad, ska patienter med hypertoni och/eller lätt eller måttlig hjärtsvikt övervakas och instrueras på lämpligt sätt.

Kliniska studier tyder på att användning av ibuprofen, speciellt i stora doser (2 400 mg per dygn), kan ha samband med en något ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Sammantaget tyder epidemiologiska studier inte på att låga doser ibuprofen (t.ex. upptill 1 200 mg per dygn) är förknippade med ökad risk för arteriella trombotiska händelser.

Hos patienter med obehandlat förhöjt blodtryck, kongestiv hjärtsvikt (NYHA-klass II eller III), etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom ska användningen av ibuprofen noggrant övervägas och höga doser (2 400 mg per dygn) undvikas.

Likaså ska man noga överväga att inleda långtidsbehandling med ibuprofen hos patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. förhöjt blodtryck, hyperlipidemi, diabetes mellitus eller rökning), särskilt om behandlingen kräver höga doser ibuprofen (2 400 mg per dygn).

Kaliumkoncentrationen i serum ska övervakas speciellt hos patienter som använder ACE-hämmare, angiotensinreceptorantagonister eller kaliumsparande diuretika. Antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel kan försvaga effekten hos en del blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.5).

Njureffekter:

Hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, hypertoni eller hjärtsvikt och hos äldre patienter ska njurfunktionen och hemodynamiken övervakas under behandling med ibuprofen. Ibuprofen ska undvikas om möjligt hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion samt hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Uttorkning under behandling med ett antiinflammatoriskt smärtstillande läkemedel ökar risken för akut njursvikt och patientens eventuella uttorkning ska därför behandlas innan behandling med ibuprofen påbörjas.

Hos patienter med signifikant uttorkning ska ibuprofenbehandlingen påbörjas försiktigt. Liksom andra antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel har långvarig behandling med ibuprofen förorsakat papillär njurnekros och andra patologiska njurförändringar.

Barn och ungdomar som lider av vätskebrist löper risk för njursvikt.

Njurtoxicitet har också observerats hos patienter hos vilka prostaglandiner upprätthåller blodcirkulationen i njurarna. Behandling med antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel kan leda till dosberoende minskning av prostaglandinbildningen hos dessa patienter, vilket leder till minskad blodcirkulation i njurarna. Detta kan leda till njursvikt. Störst risk löper äldre patienter, patienter som behandlas med diuretika eller ACE-hämmare samt patienter som har nedsatt njur- eller leverfunktion

eller hjärtsvikt. Efter att behandlingen avbrutits återgår patientens tillstånd vanligtvis till nivån före behandling.

Gastrointestinal blödning, sår och perforation:

Gastrointestinal blödning, sår eller perforation, som kan vara livshotande, har rapporterats vid behandling med alla typer av antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel, oavsett behandlingens längd, varningssymtom eller tidigare allvarliga gastrointestinala biverkningar.

Ibuprofen försämrar trombocytaktiveringen och -aggregationen, men effekten är övergående och den varar mindre än 24 timmar efter en enkeldos. Detta ska beaktas vid behandling av postoperativa patienter med ökad risk för blödning, patienter som behandlas med antikoagulantia (se avsnitt 4.5), patienter med hemofili eller andra patienter med koagulationshämmande sjukdom eller trombocytopeni. Denna mekanism ökar även risken för gastrointestinala blödningar.

Risk för gastrointestinal blödning, sår eller perforation ökar med ökad dosering av antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel och den är större hos patienter som tidigare haft gastrointestinal blödning eller perforation (se avsnitt 4.3) samt hos äldre patienter. Hos dessa patienter ska behandlingen påbörjas med den lägsta tillgängliga dosen. Man bör också överväga att förskriva skyddande läkemedel såsom misoprostol eller protonpumpshämmare till dessa patienter, liksom till patienter som samtidigt använder låga doser av acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

Hos patienter som tidigare haft gastrointestinala biverkningar och särskilt om det gäller äldre patienter, ska alla ovanliga buksymtom (speciellt gastrointestinala blödningar) rapporteras, framförallt om de uppkommer redan i början av behandlingen. Patienter ska varnas om andra läkemedel som kan öka risken för sår eller blödning, såsom kortikosteroider, antikoagulantia (som warfarin), selektiva serotoninåterupptagshämmare och trombocytaggregationshämmare (som acetylsalicylsyra) (se avsnitt 4.5).

Om det uppstår gastrointestinala sår eller blödningar, måste patienten avsluta användningen av Burana-Caps.

Antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel ska ges med försiktighet till patienter med gastrointestinala sjukdomar, såsom ulcerös kolit eller Crohns sjukdom, eftersom sjukdomssymtomen kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Allvarliga hudreaktioner:

Allvarliga hudreaktioner, varav vissa livshotande, inräknat exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i mycket sällsynta fall vid användning av NSAID-preparat (se avsnitt 4.8). Patienter verkar löpa störst risk för dessa reaktioner tidigt under behandlingen, då reaktionen oftast uppträder inom behandlingens första månad. Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med läkemedel som innehåller ibuprofen. Användning av Burana-Caps ska omedelbart avbrytas om hudutslag, slemhinneförändringar eller andra överkänslighetssymtom förekommer.

Användning av ibuprofen kan minska fertiliteten hos kvinnor och rekommenderas inte för kvinnor som försöker bli gravida. Avbrytande av behandling med ibuprofen ska övervägas hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsundersökningar.

Antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel kan förvärra symtomen hos en del astmapatienter (se avsnitt 4.3).

Läkemedlet innehåller sorbitol som hjälpämne. Läkemedlet lämpar sig inte för patienter med ärftlig fruktosintolerans.

Läkemedlet innehåller azofärgämnet Ponceau 4R (E 124) som hjälpämne.

Läkemedlet kan innehålla spår av sojalecitin (E 322). Patienter som är allergiska för jordnötter eller soja ska inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antacider som innehåller aluminium- och magnesiumhydroxid samt natriumbikarbonat påskyndar och förstärker absorptionen av ibuprofen. Sukralfat fördröjer absorptionen av ibuprofen något, men påverkar inte mängden absorberat ibuprofen.

Resiner (kolestyramin och kolestipol) kan minska absorptionen av ibuprofen. De bör tas vid olika tidpunkter.

Samtidig användning med diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister:

Antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel kan minska den blodtryckssänkande effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel. Samtidig administrering av ACE-hämmare/angiotensin II-antagonister med cyklooxygenashämmare kan leda till nedsatt njurfunktion hos patienter med befintlig njurfunktionsstörning (t.ex. patienter med vätskebrist eller äldre patienter). Detta kan leda till akut njursvikt, som i allmänhet är reversibel. Kombinationen av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel och ACE-hämmare/angiotensin II-antagonister ska användas med försiktighet, särskilt hos äldre patienter. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och övervakning av njurfunktionen ska övervägas när kombinationsbehandling inleds och med jämna mellanrum under behandlingen. Diuretika kan öka njurtoxiciteten hos antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel.

Antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel minskar effekten av furosemid även vid behandling av hjärtsvikt. Hyperkalemi kan uppstå vid samtidig användning med ACE-hämmare, angiotensin-receptorblockerare eller kaliumsparande diuretika.

Ibuprofen ska inte användas samtidigt med andra antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel, eftersom biverkningarna kan öka.

Acetylsalicylsyra tränger undan ibuprofen från plasmaproteinbindningarna, vilket påskyndar elimineringen av ibuprofen.

Inducerare av CYP-450 isoenzymerna 2C8 och 2C9, såsom fenytoin, fenobarbital och rifampicin, kan i teorin påskynda elimineringen av ibuprofen (och eventuellt minska effekten av ibuprofen). Hämmare av dessa enzymer, t.ex. flukonazol, kan fördröja elimineringen av ibuprofen (och eventuellt utsätta patienten för biverkningar av ibuprofen).

Även klofibrat kan fördröja metabolismen av ibuprofen, men den kliniska relevansen av denna interaktion är okänd.

Kortikosteroider: Ökad risk för gastrointestinala sår eller blödningar (se avsnitt 4.4). Om dessa läkemedel används samtidigt ska patientens tillstånd observeras noggrant.

Antikoagulantia: Antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel kan förstärka effekten av antikoagulantia, såsom warfarin (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som hämmar trombocyttaggregation samt selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI): Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

Acetylsalicylsyra: Samtidig användning av ibuprofen och acetylsalicylsyra rekommenderas generellt inte, eftersom det kan öka biverkningarna.

Experimentella data tyder på att ibuprofen möjligen inhiberar den effekt en låg dos acetylsalicylsyra har på trombocyttaggregationen när preparaten tas samtidigt. Det är osäkert om dessa data kan extrapoleras till kliniska situationer, men möjligheten att regelbunden, långvarig användning av ibuprofen kan minska den hjärtskyddande effekten av lågdos acetylsalicylsyra kan heller inte uteslutas.

Det är inte sannolikt att tillfällig användning av ibuprofen har kliniskt relevanta effekter (se avsnitt 5.1).

Signifikanta interaktioner mellan ibuprofen och perorala diabetesläkemedel eller epilepsiläkemedel är osannolika.

Hos digitaliserade patienter med nedsatt njurfunktion är det skäl att övervaka koncentrationen av digoxin i serum och vid behov justera dosen av digoxin om ibuprofen läggs till eller avlägsnas från behandlingen.

Ibuprofen fördröjer elimineringen av litium. Koncentrationen av litium i serum ska övervakas och dosen av litium vid behov justeras om ibuprofen läggs till eller avlägsnas från behandlingen.

Ibuprofen kan fördröja elimineringen av metotrexat, ciklosporin och aminoglykosidantibiotika (direkt beroende av glomerulär filtration) och öka deras toxicitet. Interaktionen är dock osannolik vid behandling med metotrexat i låg dos (doser som används för behandling av reumatiska sjukdomar). Ibuprofen kan i likhet med andra antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel utsätta patienten för njurtoxicitet vid samtidig administrering med takrolimus eller sirolimus. Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering och om möjligt ska doserna justeras på basen av koncentrationsanalyser i serum.

Gingko biloba kan öka blödningsrisken som är förknippad med antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha skadliga effekter på graviditeten och/eller fostrets utveckling. Data från epidemiologiska studier tyder på att användning av prostaglandinsynteshämmare i början av graviditeten ökar risken för missfall, hjärtmissbildningar hos fostret samt risken för gastroschisis. Den absoluta risken för kardiovaskulära missbildningar ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med ökad dos och med förlängd användning av läkemedlet.

I djurstudier har användning av prostaglandinhämmare visats leda till ökad förstöring av äggceller (både före och efter implantation) och ökad fosterdödlighet. Djurstudier har dessutom visat en ökad förekomst av olika missbildningar (inklusive kardiovaskulära missbildningar) efter administrering av en prostaglandinsynteshämmare under organogenes. Under graviditetens första och andra trimester ska ibuprofen användas endast då det är absolut nödvändigt. Om ibuprofen används av en kvinna som försöker bli gravid eller av en kvinna som befinner sig i den första/andra trimestern av graviditeten, ska den lägsta möjliga dosen användas och behandlingstiden vara så kort som möjligt.

Användning av prostaglandinsynteshämmare i den sista trimestern av graviditeten utsätter fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig förslutning av ductus arteriosus och ökat lungartärtryck)
- njurdysfunktion som kan leda till njursvikt och minskad mängd fostervatten

Användning av prostaglandinsyntesinhibitorer i slutet av graviditeten utsätter modern och den nyfödda för:

- hämning av trombocytaggregation och eventuellt förlängning av blödningstiden, som kan uppträda även med små doser
- försvagade livmodersammandragningar, vilket kan leda till fördröjd eller förlängd förlossning.

På grund av detta är ibuprofen kontraindicerat under graviditetens sista trimester.

Amning

Ibuprofen utsöndras endast i små mängder i bröstmjölken. Ibuprofen kan vid behov användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ibuprofen har oftast ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar förorsakade av ibuprofen förekommer oftast i magtarmkanalen eller som påverkan på det centrala nervsystemet. De vanligaste biverkningarna förklaras av den farmakologiska effekten av ibuprofen på cyklooxygenaszymer i trombocyter, njurar och i slemhinnorna i magtarmkanalen.

Överkänslighetsreaktioner, anafylaxi och förvärrad astma är möjliga, men sällsynta biverkningar (se avsnitt 4.3).

Frekvenskategorierna för biverkningar definieras på följande sätt:

Vanliga (>1/100), mindre vanliga (>1/1 000, <1/100), sällsynta (<1/1 000 inklusive enstaka rapporter), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Nedsatt trombocytfunktion som kan vara förknippad med blödning		Hemolytisk anemi, Pelger-Hüet-anomali, trombocytopeni, trombocytopen purpura, lymfopeni, agranulocytos, pancytopeni, aplastisk anemi	
Metabolism och nutrition			Hyperkalemi	
Psykiska störningar	Sänkt sinnesstämning, sömnhighet	Nervositet, förvirring, mardrömmar, kognitiva störningar, hallucinationer, paranoidea symtom, paranoid psykos, sömnlöshet	Delirium (patienter som samtidigt får takrin)	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk	Parestesi	Aseptisk hjärnhinneinflammation *)	
Ögon			Övergående dimsyn, vortex-keratopati	
Öron och balansorgan	Tinnitus		Nedsatt hörsel	
Hjärtat **)	Förvärrad hjärtsvikt		Exacerbation av symtom på kranskärlsjukdom, arytm	
Blodkärl **)	Perifera svullnader			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Andfäddhet, förvärrad astma	
Magtarmkanalen ***)	Övre buksmärta, halsbränna, illamående, diarré	Gastrointestinala sår och blödningar, blodavföring, stomatit	Gastrointestinal perforation, blodkräkningar, förvärring av ulcerös tjocktarms- eller ändtarmsinflammation, andra	

			tjocktarmsinflammationer, salivkörtelsinflammation, pankreatit	
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymmer, gulsot, hepatit	
Hud och subkutan vävnad ****)	Nässelfeber, klåda, angioödem, ansiktsödem, andra svullnader i hud och slemhinnor		Bullösa utslag, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, ljusöverkänslighetsreaktioner, förvärrad akne, håravfall, psoriasis, dermatitis herpetiformis, systemisk lupus erythematosus (SLE), bullösa utslag med feber (hos patienter med systemisk lupus erythematosus), kontaktutslag	Biverkningar med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Njurar och urinvägar			Nedsatt njurfunktion, njurtoxicitet (t.ex. tubulär eller papillär nekros), nefrotiskt syndrom, akut interstitiell nefrit, proteinuri, glomerulonefrit	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Anafylaxi	

*) Aseptisk hjärnhinneinflammation:

Aseptisk hjärnhinneinflammation förekommer sällan och patienter med SLE eller någon annan bindvävssjukdom verkar löpa störst risk. Aseptisk hjärnhinneinflammation har även rapporterats hos patienter utan kronisk sjukdom.

***) Hjärtat och blodkärl:

Vid bruk av antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel har svullnad, blodtryckshöjning och hjärtsvikt rapporterats.

Kliniska studier tyder på att användning av ibuprofen, speciellt vid höga doser (2 400 mg per dygn) kan ha samband med en något ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

****) Magtarmkanalen:

De vanligaste observerade biverkningarna berör magtarmkanalen. Sår (ulkus), perforation eller gastrointestinala blödningar kan förekomma. Dessa kan ibland vara livshotande – speciellt för äldre patienter (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, halsbränna, buksmärter, blod i avföringen, blodkräkningar, ulcerös stomatit och försämring av kolit eller Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter användning av läkemedlet. Gastrit har rapporterats mer sällan.

*****) Hud och subkutan vävnad:

Bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynta).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Allvarliga förgiftningar förorsakade av överdosering av ibuprofen är sällsynta. I de flesta fall uppträder biverkningarna inom mindre än 4 timmar efter intag av överdos. Det finns ingen tydlig korrelation mellan mängden ibuprofen och biverkningarnas allvarlighetsgrad. Vissa patienter har fått svåra symtom vid en överdos på 3–4 gram, medan andra har tolererat doser på 20–40 gram utan symtom.

Symtom vid överdosering kan vara magsmärtor, illamående, kräkningar, gastrointestinala blödningar, blodkräkningar, dåsighet, förvirring, agitation, yrsel, huvudvärk, minskad medvetandegrad, koma, kramper, dubbelseende, nystagmus, ringningar i öronen, muskeldarrningar, svettning, frusenhet, hypotermi, blekhet, hudutslag, klåda, ödem i slemhinnorna, andra ödem, andningssvårigheter, hyperventilering, förhöjt eller sänkt blodtryck, takykardi eller bradykardi, chock, akut reversibel njursvikt, tubulär nekros och elektrolytstörningar. Metabolisk acidosis kan förekomma vid svåra förgiftningstillstånd.

För barn räcker det med hemövervakning om dosen varit under 100 mg/kg. Efter en dos på 100–400 mg/kg rekommenderas aktivt kol och minst 4 timmars uppföljning på vårdinrättning. Om dosen överstigit 400 mg/kg, är aktivt kol och längre uppföljning på sjukhus nödvändig. För vuxna patienter rekommenderas magtömning om intag av överdos skett mindre än 2 timmar tidigare. Patienten ges aktivt kol för att förhindra absorption av ibuprofen. Genom tarmsköljning kan elimineringen av ibuprofen påskyndas. I övrigt är behandling av överdosering stödande. Ibuprofen dialyseras inte. För vuxna rekommenderas uppföljning av njurfunktionen om dosen överskridit 6 g. H₂-blockerare eller behandling med protonpumpshämmare kan även övervägas för att undvika komplikationer i magtarmkanalen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel, propionsyraderivat, ATC-kod: M01AE01.

Ibuprofen är ett racemiskt NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) som tillhör propionsyraderivat. Den farmakologiska effekten av ibuprofen grundar sig främst på hämning av cyklooxygenaszymer och prostaglandinsyntesen. Prostaglandinsyntesen hämmas av S-enantiomeren. 60–70 % av R-ibuprofen omvandlas i kroppen till S-ibuprofen och omvandlingen är irreversibel. Mellanprodukterna i omvandlingen är också farmakologiskt aktiva substanser. De antiinflammatoriska effekterna som förmedlas via ibuprofens hämmande effekt på leukocyter är inte bundna till stereoisomerin. Effekten av ibuprofen på feber börjar långsammare än dess effekt på smärta, vilket i sin tur korrelerar med absorptions hastigheten av ibuprofen. Effekterna av ibuprofen på magslemhinnans skyddsmekanismer, njurcirkulationen och trombocytfunktionen förklaras med hämning av prostaglandinsyntesen.

Experimentella data tyder på att ibuprofen kan hämma effekten av en låg dos acetylsalicylsyra på trombocyttaggregationen vid samtidig administrering. I vissa farmakodynamiska studier har en minskad effekt av acetylsalicylsyra på tromboxanbildning och trombocyttaggregation observerats när ibuprofen administrerades som en engångsdos på 400 mg ibuprofen antingen 8 timmar före eller 30 minuter efter administrering av en dos acetylsalicylsyra (81 mg) med omedelbar frisättning. Det är osäkert om dessa data går att extrapolera till den kliniska situationen, men det går inte att utesluta att regelbunden, långvarig användning av ibuprofen kan försämra den hjärtskyddande effekten av låg dos av acetylsalicylsyra. Det är inte sannolikt att tillfällig användning av ibuprofen har kliniskt relevanta effekter (se avsnitt 4.5).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ibuprofen absorberas nästan fullständigt vid oral administrering. Biotillgängligheten överskrider 80 %. Absorptionen fördröjs när ibuprofen administreras med mat, men biotillgängligheten minskar inte. Maximal koncentration i plasma (45 mikrog/ml) uppnås på ca 30 minuter med ibuprofenkapslar. En effektiv plasmakoncentration (10 mikrog/ml) uppnås på ca 20 minuter efter en engångsdos på 400 mg. Ibuprofen binder starkt till plasmaproteiner (>99 %), huvudsakligen till albumin, och distributionsvolymen är 0,1–0,2 l/kg. Ibuprofen distribueras i terapeutiska koncentrationer till ledvätska och till ryggmärgsvätska, där den maximala koncentrationen uppnås långsammare än i plasma. Farmakokinetiken för ibuprofen är linjär upptill engångsdoser på 600 mg. Vid högre doser än detta mätas bindningen till plasmaproteiner, koncentrationen av fritt ibuprofen i plasma ökar och det elimineras fortare. I plasma är halveringstiden för eliminering 2–3 timmar och i ledvätska och ryggmärgsvätska 4–6 timmar. Ibuprofen metaboliseras i levern via CYP-450-isoenzymerna 2C8 och 2C9. Dessa enzyms aktivitet varierar individuellt och kan återspeglas i ibuprofens metabolism. Huvudmetaboliten är (2-hydroxi)- och karboxi-ibuprofen. Det bildas även små mängder av (1-hydroxi)- och (3-hydroxi)-ibuprofen. 4–10 % av ibuprofen glukuronidkonjugeras. Metaboliterna är inte farmakologiskt aktiva, och de samt små mängder oförändrat ibuprofen utsöndras med urinen. 80–90 % av en oral dos utsöndras i urinen. Endast en liten andel utsöndras i gallan. Total clearance av ibuprofen är $0,75 \pm 0,20$ ml/min/kg, varav andelen njurclearance är ca 1 %. Farmakokinetiken hos barn äldre än 3 månader skiljer sig inte från den hos vuxna. Åldrandet har också begränsande effekter på farmakokinetiken för ibuprofen. Nedsatt njurfunktion leder inte till någon signifikant ackumulering av ibuprofen. Ibuprofen dialyseras inte. Vid nedsatt leverfunktion fördröjs elimineringen av ibuprofen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet av ibuprofen har yttrat sig hos försöksdjur i form av gastrointestinala biverkningar, kräkningar, sår och blödningar. Njurskador kan också uppkomma och har yttrat sig som albuminuri. Dessa skadliga effekter observerades hos hundar efter oral administrering på 125 mg/kg men inte efter en dosnivå på 20–50 mg/kg. De orala LD₅₀-värdena varierar mellan olika djurslag och är 3000–4000 mg/kg (råtta, marsvin, hamster) efter en engångsdos och 636–1260 mg/kg/dygn (mus, råtta) vid administrering i 7–14 dygn. Vid långtidsadministrering har toxicitet visat sig som likadana fynd även med kliniskt relevanta dosnivåer. Användning av ibuprofen hos försöksdjur under graviditet har lett till kardiovaskulära biverkningar (för tidig förslutning av *Ductus arteriosus*). Ibuprofen är inte en mutagen eller karcinogen förening.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Makrogol 600

Kaliumhydroxid

Renat vatten

Kapselns hölje

Gelatin
Sorbitol, flytande, partiellt dehydratiserad
Ponceau 4R (E 124)
Sojalecitin (E 322)
Kokosolja, renad

Märkningsbläck
Propylenglykol
Titandioxid (E 171)
Polyvinylacetatftalat
Makrogol 400
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Al-blistert: 30 och 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11333

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.12.1993

Datum för den senaste förnyelsen: 26.4.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.5.2020