

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Burana 20 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml oraalisuspensiota sisältää 20 mg ibuprofeenia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Nestemäinen maltitoli (E965)	1,4 g/5 ml
Natriummetyyliiparahydroksibentsoaatti (E219)	9,0 mg/5 ml
Natriumpropyyliiparahydroksibentsoaatti (E217)	1,0 mg/5 ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

Valkoinen, tasajakoinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Burana 20 mg/ml oraalisuspensio on tarkoitettu lasten (3 kuukauden ikäisistä ja yli 5 kg:n painoisista 12-vuotiaisiin) kuumeen ja lievien tai keskivaikeiden kiputilojen oireenmukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lääkäriin on otettava yhteyttä, jos vähintään 6 kuukauden ikäisellä lapsella tätä lääkettä on käytettävä yli 3 päivää tai jos oireet pahenevat. Jos kyseessä on 3–5 kuukauden ikäinen vauva, hakeudu lääkäriin, jos oireet pahenevat, mutta viimeistään 24 tunnin kuluttua oireiden alkamisesta, jos ne eivät häviä.

Annoksia annetaan noin 6–8 tunnin välein.

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

Pediatriset potilaat

Tätä valmistetta ei suositella alle 3 kuukauden ikäisille (5 kg:n painoisille) lapsille, koska sen ikäisten lasten ibuprofeenihoidosta ei ole riittävästi kokemusta.

Vuorokausiannos on 20–30 mg painokiloa kohden (mg/kg) pienempiin annoksiin jaettuna. Annostus toteutetaan pakkauksen sisältämän mittalusikan avulla seuraavasti:

3–6 kuukauden ikäiset imeväiset (yli 5 kg:n painoiset): Yksi 2,5 ml ibuprofeeniannos (50 mg) voidaan antaa 3 kertaa 24 tunnin aikana.

6–12 kuukauden ikäiset imeväiset (8–10 kg:n painoiset): Yksi 2,5 ml ibuprofeeniannos (50 mg) voidaan antaa 3 kertaa 24 tunnin aikana.

1–3-vuotiaat imeväiset ja lapset (10–15 kg:n painoiset): Yksi 5,0 ml ibuprofeeniannos (100 mg) voidaan antaa 3 kertaa 24 tunnin aikana.

4–6-vuotiaat (15–20 kg:n painoiset) lapset: Yksi 7,5 ml ibuprofeeniannos (150 mg) voidaan antaa 3 kertaa 24 tunnin aikana.

7–9-vuotiaat (20–30 kg:n painoiset) lapset: Yksi 10 ml ibuprofeeniannos (200 mg) voidaan antaa 3 kertaa 24 tunnin aikana.

10–12-vuotiaat (30–40 kg:n painoiset) lapset: Yksi 15,0 ml ibuprofeeniannos (300 mg) voidaan antaa 3 kertaa 24 tunnin aikana.

Aikuiset ja iäkkäät

Tämä valmiste on tarkoitettu imeväisikäisille ja lapsille, joten aikuisille ja iäkkäille ei ole annostusohjeita.

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, pienintä mahdollista annosta on käytettävä lyhyimmän mahdollisen hoitoajan, joka tarvitaan oireiden hallintaan saamiseen, ja munuaisten toimintaa on tällöin seurattava. (Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, pienintä mahdollista annosta on käytettävä lyhyimmän mahdollisen hoitoajan, joka tarvitaan oireiden hallintaan saamiseen, ja maksan toimintaa on tällöin seurattava. (Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat, ks. kohta 4.3).

Antotapa

Suun kautta. Vain lyhytaikaiseen käyttöön.

Pakkaus sisältää annostarkkuuden varmistamiseksi kaksipäisen lusikan, jonka toinen pää on 2,5 ml ja toinen pää 5 ml.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on aiemmin esiintynyt bronkospasmeja, astmaa, nuhaa tai nokkosihottumaa asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien) käytön yhteydessä.

Aktiivinen peptinen haava tai verenvuotoa tai niitä on aiemmin esiintynyt toistuvasti (kaksi tai useampia todettuja haavauma- tai verenvuotojaksoja).

Aiempi ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka liittyy aiempaan tulehduskipulääkehoitoon.

Vaikea maksan vajaatoiminta, vaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV) tai sepelvaltimotauti (ks. kohta 4.4).

Viimeinen raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).

Merkittävä elimistön kuivumistila (oksentelun, ripulin tai riittämättömän nesteensaannin seurauksena).

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän hoitajakson ajan, joka tarvitaan oireiden hallintaan saamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä ruoansulatuselimistön ja sydämen sekä verenkiertoelimistön riskit jäljempänä).

Pitkäkestoista tulehduskipulääkehoitoa saavien potilaiden on käytävä lääkärin vastaanotolla säännöllisesti, jotta haittavaikutuksia voidaan seurata.

Iäkkäät

Iäkkäillä tulehduskipulääkkeiden haittavaikutukset ovat yleisempiä, etenkin ruoansulatuselimistön verenvuoto ja perforaatiot, jotka saattavat johtaa kuolemaan.

SLE-tauti ja sekamuotoinen sidekudossairaus

SLE-tauti (systeminen *lupus erythematosus*) ja sekamuotoinen sidekudossairaus suurentavat aseptisen meningiitin riskiä (ks. kohta 4.8).

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

Muut tulehduskipulääkkeet

Burana-oraalisuspension samanaikaista käyttöä muiden tulehduskipulääkkeiden, myös syklo-oksigenaasi-2-selektiivisten estäjien, kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Ruoansulatuselimistö

Tulehduskipulääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on aiemmin ollut ruoansulatuselimistön sairaus (haavainen koliitti, Crohnin tauti), koska nämä sairaudet saattavat pahentua (ks. kohta 4.8). 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.

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.

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 lääkannoksilla.

Hoidossa on oltava varovainen, jos potilas saa samanaikaisesti haavaumien tai verenvuodon mahdollisuutta lisääviä lääkkeitä, kuten suun kautta otettavia kortikosteroideja, antikoagulantteja, esim. varfariinia, selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä tai veren hyytymistä heikentäviä lääkeaineita, kuten asetyylisalisyylihappoa (ks. kohta 4.5). Jos ibuprofeenia saavalle potilaalle ilmaantuu ruoansulatuskanavan verenvuotoa tai haavaumia, hoito on lopetettava.

Munuaiset

Munuaisten vajaatoimintaa saattaa esiintyä, koska munuaisten toiminta saattaa heikentyä edelleen (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Tulehduskipulääkkeiden, kuten ibuprofeenin, käyttö saattaa aiheuttaa annosriippuvaista munuaistoksisuutta, jos verenvirtaus potilaan munuaisissa on heikentynyt tai veritilavuus on pienentynyt, sillä munuaisissa muodostuvat prostaglandiinit tukevat munuaisperfuusion ylläpitoa. Potilaalla on tällaisen reaktion riski, jos hänen munuaistensa toiminta on heikentynyt tai hänellä on sydämen vajaatoimintaa tai maksan toimintahäiriöitä. Tämä on erityisen tärkeää hypertonian ja/tai sydämen toiminnan heikkenemisen yhteydessä, koska munuaisten toiminta saattaa heikentyä ja/tai potilaalla saattaa esiintyä nesteen kertymistä elimistöön. Ibuprofeenin käytössä tälle potilasryhmälle on siksi oltava varovainen.

Nestehukasta kärsivillä lapsilla on munuaisten vajaatoiminnan vaara.

Maksa

Maksan toimintahäiriöt (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Hengitystiet

Ibuprofeenia on käytettävä varoen, jos potilaalla on keuhkoastma tai allergiasairaus, koska potilaalla saattaa tällöin olla tulehduskipulääkkeille herkkä astma, johon on liittynyt vaikeita bronkospasmeja.

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

Hoidon aloituksessa on oltava varovainen (lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa on keskusteltava), jos potilaalla on aiemmin ollut kohonnut verenpaine ja/tai sydämen vajaatoimintaa, koska 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 valtimoveritulppatapahtumien riskiin (esim. sydäninfarkti ja aivohalvaus). Kaiken kaikkiaan epidemiologiset tutkimukset eivät viittaa siihen, että ibuprofeeni pieninä annoksina (esim. enintään 1 200 mg vuorokaudessa) liittyyisi 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).

Vaikeat ihoreaktiot

Vakavia ihoreaktioita, joista osa on johtanut kuolemaan, kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, on raportoitu hyvin harvoin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat altteimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Akuutista yleistyneestä eksantematoottisesta pustuloosista (AGEP) on ilmoitettu ibuprofeenia sisältävien tuotteiden yhteydessä. Ibuprofeenin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalle ilmaantuu ihottumaa, limakalvomutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Vesirokko voi poikkeustapauksissa aiheuttaa vakavia ihon ja pehmytkudosten tulehdusellisia jälkisairauksia. Tulehduskipulääkkeiden tällaisia infektioita edistävää vaikutusta ei ole tähän mennessä kyetty sulkemaan pois. Burana-oraalisuspension käyttöä vesirokon yhteydessä on siksi syytä välttää.

Tämä lääkevalmiste sisältää maltitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Myyntipakkaukseen tulee seuraava teksti:

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Älä anna tätä lääkettä, jos:

- lapsellasi on tai on ollut mahahaava, suolen puhkeama tai verenvuotoa.
- lapsesi on allerginen ibuprofeenille tai valmisteen muulle aineelle, asetyylisalisyylihapolle tai muille kipulääkkeille.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen lääkkeen antamista, jos lapsellasi:

- on tai on ollut astma, sokeritauti, korkea kolesterolit, korkea verenpaine, aivohalvaus tai ongelmia maksan, sydämen, munuaisten tai suoliston kanssa.

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos oireet jatkuvat tai pahenevat. Suositeltua annosta ei saa ylittää.

Burana 20 mg/ml oraalisuspensio ei sovi alle 3 kuukauden ikäisten vauvojen hoitoon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ibuprofeenin käyttöä yhdessä seuraavien lääkeaineiden kanssa on vältettävä:

Asetyyilisalisyylihappo: Ibuprofeenin ja asetyyilisalisyylihapon samanaikaista käyttöä ei yleisesti ottaen suositella, sillä se saattaa lisätä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida kilpailevasti pienen asetyyilisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihutaleiden aggregaatioon, kun valmisteita annetaan samanaikaisesti. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että ibuprofeenin säännöllinen, pitkäaikainen käyttö saattaa heikentää pieniannoksisen asetyyilisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkittävää vaikutusta (ks. kohta 5.1).

Muut tulehduskipulääkkeet, myös syklo-oksigenaasi-2-selektiiviset estäjät: Kahden tai useamman tulehduskipulääkkeen samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska tämä saattaa suurentaa haittavaikutusten vaaraa (ks. kohta 4.4).

Tiklopidiini: Tulehduskipulääkkeitä ei saa käyttää yhdessä tiklopidiin kanssa, koska tämä saattaa additiivisesti estää verihutaleiden toimintaa.

Metotreksaatti: Plasman metotreksaattipitoisuus saattaa suurentua.

Ibuprofeenin käytössä yhdessä seuraavien lääkeaineiden kanssa on oltava varovainen:

Antikoagulantit: Tulehduskipulääkkeet saattavat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin tai hepariinin, vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Verenpainelääkkeet ja diureetit: Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää näiden lääkkeiden vaikutusta. Diureetit saattavat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta.

Kortikosteroidit: Suurentunut ruoansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon vaara (ks. kohta 4.4).

Veren hyytymistä estävät lääkeaineet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet): Suurentunut ruoansulatuskanavan verenvuodon vaara (ks. kohta 4.4).

Sydänglykosidit: Tulehduskipulääkkeet saattavat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, hidastaa glomerulussuodatusnopeutta ja suurentaa sydänglykosidien pitoisuutta plasmassa.

Siklosporiini: Suurentunut munuaistoksisuuden vaara.

Mifepristoni: Tulehduskipulääkkeitä ei saa käyttää 8–12 päivään mifepristonin annon jälkeen, koska tulehduskipulääkkeet voivat vähentää mifepristonin vaikutuksia.

Takrolimuusi: Munuaistoksisuus saattaa lisääntyä, kun tulehduskipulääkkeitä käytetään samanaikaisesti takrolimuusin kanssa.

Litium: Litiumin pitoisuuden mahdollisesta suurentumisesta plasmassa on viitteitä.

Tsidovudiini: Tulehduskipulääkkeiden ja tsidovudiinin samanaikainen käyttö suurentaa hematologisen toksisuuden riskiä. HIV-positiivisilla hemofiliapotilailla, jotka saavat samanaikaisesti tsidovudiinia ja ibuprofeenia, on ollut viitteitä hemartroosien ja hematoomien vaaran suurenemisesta.

Kinoloniantibiootit: Eläinkokeet viittaavat siihen, että tulehduskipulääkkeet saattavat suurentaa kinoloniantibioottien käyttöön liittyvää kouristusten vaaraa. Tulehduskipulääkkeitä ja kinoloneja käyttävillä potilailla on suurentunut kouristusten ilmaantumisen vaara.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vaikka ibuprofeenilla ei ole osoitettu eläinkokeissa teratogeenisiä vaikutuksia, sen käyttöä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä kuuden ensimmäisen raskauskuukauden aikana.

Ibuprofeeni on vasta-aiheista kolmannen raskauskolmanneksen aikana, koska se voi aiheuttaa sikiön valtimotiehyen (*ductus arteriosus*) ennenaikaisen sulkeutumisen ja tähän liittyvän pitkäaikaisen keuhkoverenpainetaudin. Synnytyksen alkaminen voi siirtyä ja synnytys pitkittyä, mihin liittyy sekä äidin että lapsen lisääntynyt vuotoalttius (ks. kohta 4.3).

Imetys

Rajalliset tutkimukset ovat osoittaneet, että ibuprofeenia esiintyy hyvin pieninä pitoisuuksina ihmisen rintamaidossa, eikä se todennäköisesti aiheuta haitallisia vaikutuksia imetettävälle lapselle.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Koska suurempiin ibuprofeeniannoksiin saattaa liittyä keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten väsymystä ja huimausta, reaktiokyky ja kyky toimia aktiivisesti liikenteessä sekä koneidenkäyttökyky saattavat yksittäisissä tapauksissa heikentyä. Tämä koskee erityisesti samanaikaista käyttöä alkoholin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arvioinnin perustana on käytetty seuraavia esiintymistiheyksiä:

Hyvin yleiset:	$\geq 1/10$
Yleiset:	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinaiset:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinaiset:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinaiset:	$< 1/10\ 000$
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Yliherkkyysoireita on raportoitu, ja näitä voivat olla

- (a) epäspesifiset allergiset reaktiot ja anafylaksia
- (b) hengitysteiden reaktiiviteetti, esim. astma, astman paheneminen, bronkospasmi, hengenahdistus
- (c) erilaiset ihoreaktiot, esim. kutina, nokkosihottuma, angioedeema ja joissakin harvinaisemmissa tapauksissa eksfoliativiset ja rakkuloivat ihotaudit (mukaan lukien epidermaalinen nekrolyysi ja *erythema multiforme*).

Seuraavassa on lueteltu haittavaikutuksia, joita on ilmennyt ibuprofeenin lyhytaikaiseen käyttöön tarkoitetuilla itsehoitoannoksilla. Näiden haittavaikutusten lisäksi voi ilmetä muitakin silloin, kun

ibuprofeenia käytetään pitkään pitkäaikaissairauksien hoitoon.

Yliherkkyysoireet:

Melko harvinaiset: Yliherkkyysoireet, joihin liittyy ihottumaa ja kutinaa.

Hyvin harvinaiset: Vaikeat yliherkkyysoireet. Oireita voivat olla kasvojen, kielen ja kurkunpään turvotus, hengenahdistus, takykardia, hypotensio (anafylaksia, angioedeema tai vaikea sokki).

Astman paheneminen ja bronkospasmi.

Ruoansulatuselimistö:

Yleisimmin havaitut haittatapahtumat ovat luonteeltaan ruoansulatuselimistön haittoja.

Melko harvinaiset: Vatsakipu, pahoinvointi ja dyspepsia.

Harvinaiset: Ripuli, ilmavaivat, ummetus ja oksentelu.

Hyvin harvinaiset: Peptinen haavauma, perforaatio tai ruoansulatuskanavan verenvuoto, veriuloste, verioksenus; toisinaan kuolemaan johtavia, etenkin iäkkäillä. Haavainen suutulehdus, mahatulehdus. Haavaisen koliitin ja Crohnin taudin paheneminen (ks. kohta 4.4).

Hermo:

Melko harvinaiset: Päänsärky.

Hyvin harvinaiset: Aseptinen meningiitti – yksittäistapauksia on raportoitu hyvin harvoin.

Munuaiset:

Hyvin harvinaiset: Akuutti munuaisvaurio, munuaisnystykuolio, etenkin pitkäaikaishoidon yhteydessä, tilaan liittyy seerumin virtsahappopitoisuuden suureneminen ja turvotus.

Maksa:

Hyvin harvinaiset: Maksahäiriöt.

Veri:

Hyvin harvinaiset: Hematopoieesin häiriöt (anemia, leukopenia, trombosytopenia, pansytopenia, agranulosytoosi). Ensimmäisiä merkkejä ovat kuume, kurkkukipu, pinnalliset suun haavaumat, flunssan kaltaiset oireet, voimakas väsymys, selittämätön verenvuoto ja mustelmat.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Melko harvinaiset: Erilaiset ihottumat.

Hyvin harvinaiset: Vaikeita ihoreaktioita, kuten rakkulareaktiota, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää, *erythema multiforme* ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, voi ilmetä.

Tuntematon: Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS-oireyhtymä).

Tuntematon: Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

Immuunijärjestelmä:

Entuudestaan autoimmuunihäiriötä (kuten SLE-tautia [systeminen *lupus erythematosus*], sekamuotoinen sidekudossairaus) sairastavilla potilailla on havaittu ibuprofeenihoidon aikana yksittäistapauksissa aseptisen meningiitin oireita, kuten niskajäykkyyttä, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, kuumetta tai desorientaatiota (ks. kohta 4.4).

Sydän, verenkiertoelimistö ja aivoverenkierto:

Tulehduskipulääkityksen yhteydessä on raportoitu turvotusta, kohonneutta verenpainetta ja sydämen vajaatoimintaa.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä

haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Jos lapsi nielee yli 400 mg/kg, hänelle saattaa ilmaantua oireita. Aikuisilla vaste annokseen ei ole yhtä selkeä. Yliannoksen puoliintumisaika on 1,5–3 tuntia.

Oireet

Useimmille kliinisesti merkittävän tulehduskipulääkemäärän nielleille potilaille ilmaantuu vain pahoinvointia, oksentelua, ylävatsakipua tai harvemmin ripulia. Tinnitus, päänsärky ja ruoansulatuselimistön verenvuoto ovat myös mahdollisia. Vakavammassa myrkytystapauksissa on havaittu keskushermostotoksisuutta, joka ilmaantuu uneliaisuutena, toisinaan kiihtyneisyytenä ja desorientaationa tai koomana. Potilaille kehittyy toisinaan kouristuskohtauksia. Vakavissa myrkytystapauksissa saattaa esiintyä metabolista asidoosia ja protrombiiniajan/INR-ajan pitenemistä, joka johtuu todennäköisesti verenkierrossa olevien hyytymistekijöiden häiriöistä. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja maksavaurioita saattaa esiintyä. Astmapotilaiden astman paheneminen on mahdollista.

Hoito

Hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Siihen on kuuluttava ilmasteiden pitäminen avoimena sekä sydämen toiminnan ja tärkeiden elintoimintojen seuraaminen, kunnes ne saadaan vakaiksi. Lääkehiilen antamista suun kautta on harkittava, jos potilas tulee hoitoon 1 tunnin kuluessa mahdollisesti toksisen lääkemäärän nielemisestä. Jos kouristuskohtauksia esiintyy tiheästi tai ne ovat pitkäkestoisia, hoidoksi on annettava diatsepaamia tai loratsepaamia laskimoon. Astman hoitoon annetaan keuhkoputkia laajentavia lääkkeitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Ibuprofeeni on ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke (NSAID), jonka teho prostaglandiinisynteesin eston kautta on osoitettu konventionaalisten eläinkokeiden tulehdusmalleissa. Ibuprofeeni vähentää ihmisellä tulehdukseen liittyvää kipua, turvotusta ja kuumetta. Ibuprofeeni estää lisäksi kumoutuvasti ADP:n ja kollageenin indusoimaa trombosyyttiaggregaatiota.

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida kilpailevasti pienen asetyylisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihiihtaleiden aggregaatioon, kun valmisteita annetaan samanaikaisesti.

Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa asetyylisalisyylihapolla on havaittu heikentynyttä vaikutusta tromboksaanin muodostumiseen ja verihiihtaleiden aggregaatioon, kun ibuprofeenia on otettu 400 mg kerta-annoksena lääkeainetta välittömästi vapauttavaa asetyylisalisyylihappoannosta (81 mg) edeltävien 8 tunnin aikana tai sitä seuraavien 30 minuutin kuluessa. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että ibuprofeenin säännöllinen, pitkäaikainen käyttö saattaa heikentää pieniannoksen

asetyyliisovalyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu ibuprofeeni imeytyy osittain jo mahasta ja sen jälkeen täydellisesti ohutsuolesta, ja huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1–2 tuntia suun kautta tapahtuneen annon jälkeen lääkeainetta tavallisesti vapauttavan lääkemuodon käytön yhteydessä.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Ibuprofeeni metaboloituu maksassa (hydroksyloitumalla, karboksyloitumalla).

Eliminaatio

Ibuprofeeni metaboloituu maksassa kahdeksi päämetaboliitiksi, jotka erittyvät pääasiassa munuaisten kautta joko sellaisinaan tai isoina konjugaatteina. Muuttumatonta ibuprofeenia erittyy häviävän pieni määrä. Erittyminen munuaisten kautta on sekä nopeaa että täydellistä. Eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska ibuprofeeni on paljon käytetty ja käyttöön vakiintunut valmiste, sen prekliininen turvallisuus on dokumentoitu hyvin.

Ibuprofeenin subkroonista ja kroonista toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa pääasiallisia löydöksiä olivat mahan vauriot ja haavaumat. Muissa ibuprofeenin mutageenisuutta selvittäneissä *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa todettuja havaintoja ei pidetty kliinisesti merkityksellisinä.

Hiiressä ja rotilla ei myöskään havaittu karsinogeenisuutta. Ibuprofeeni estää kaniinien ovulaation ja estää eri eläinlajeilla (kaniini, rotta ja hiiri) alkion kiinnittymisen. Rotilla ja kaniineilla tehdyissä reproduktiokokeissa ibuprofeeni läpäisi istukan. Emolle toksisina annoksina käytettynä rottien jälkeläisissä lisääntyi epämuodostumien (esim. kammioväliseinän vikojen) esiintyvyys.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyseroli (E422)
Ksantaanikumi
Nestemäinen maltitoli (E965)
Polysorbaatti 80
Sakkariinatrium (E954)
Sitruunahappomonohydraatti
Natriummetyylihydroksibentsoaatti
Natriumpropyylihydroksibentsoaatti
Mansikka-aromi (sisältää propyleeniglykolia)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ruskea lasi- tai PET-pullo, joka on suljettu lapsiturvallisella avaamattomuuden osoittavalla korkilla.

Pakkauskoot: 50 ml, 100 ml, 150 ml ja 200 ml. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä. Pakkaus sisältää kaksipäisen mittalusikan, jonka toinen pää on 2,5 ml ja toinen pää 5 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28231

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.9.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Burana 20 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral suspension innehåller 20 mg ibuprofen.

Hjälpämnen med känd effekt:

Flytande maltitol (E965)	1,4 g/5 ml
Natriummetylparahydroxibensoat (E219)	9,0 mg/5 ml
Natriumpropylparahydroxibensoat (E217)	1,0 mg/5 ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension

Vit, jämnt fördelad suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Burana 20 mg/ml oral suspension är avsedd för symptomatisk behandling av feber och milda eller medelsvåra smärttillstånd hos barn (från 3 månader gamla och över 5 kg vägande barn till 12-åringar).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En läkare ska kontaktas om detta läkemedel behöver användas mer än 3 dagar eller symptomen blir värre hos ett minst 6 månader gammalt barn. Om det gäller ett 3–5 månader gammalt spädbarn, vänd dig till en läkare om symptomen blir värre, men senast 24 timmar efter att symptomen uppträtt om de inte försvinner.

Doser administreras med ca 6–8 timmars mellanrum.

Biverkningarna kan hållas så få som möjligt genom att använda den lägsta verkande läkemedelsdosen under den kortaste behandlingstiden, som håller symptomen under kontroll (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Detta preparat rekommenderas inte för barn under 3 månader (som väger 5 kg), eftersom det inte finns tillräckligt med erfarenhet av behandling av barn i denna ålder med ibuprofen.

Dygnsdosen är 20–30 mg per kilogram kroppsvikt (mg/kg), delad i mindre doser. Administreringen genomförs med hjälp av förpackningens doseringssked enligt följande:

3–6 månader gamla dibarn (som väger över 5 kg): En 2,5 ml ibuprofendos (50 mg) kan administreras 3 gånger på 24 timmar.

6–12 månader gamla dibarn (som väger 8–10 kg): En 2,5 ml ibuprofendos (50 mg) kan administreras 3 gånger på 24 timmar.

1–3 år gamla dibarn och barn (som väger 10–15 kg): En 5,0 ml ibuprofendos (100 mg) kan administreras 3 gånger på 24 timmar.

4–6 år gamla barn (som väger 15–20 kg): En 7,5 ml ibuprofendos (150 mg) kan administreras 3 gånger på 24 timmar.

7–9 år gamla barn (som väger 20–30 kg): En 10 ml ibuprofendos (200 mg) kan administreras 3 gånger på 24 timmar.

10–12 år gamla barn (som väger 30–40 kg): En 15,0 ml ibuprofendos (300 mg) kan administreras 3 gånger på 24 timmar.

Vuxna och äldre patienter

Detta preparat är avsett för dibarn och barn, så inga doseringsanvisningar finns för vuxna och äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Om patienten har mildt eller medelsvårt nedsatt njurfunktion, ska den lägsta möjliga dosen användas under den kortaste möjliga behandlingstiden som behövs för att få symptomen under kontroll, och njurarnas funktion ska i detta fall övervakas. (Patienter med svårt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Om patienten har mildt eller medelsvårt nedsatt leverfunktion, ska den lägsta möjliga dosen användas under den kortaste möjliga behandlingstiden som behövs för att få symptomen under kontroll, och leverns funktion ska i detta fall övervakas. (Patienter med svårt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Oralt. Endast för kortvarigt bruk.

Förpackningen innehåller en dubbelsked för att säkerställa exakt dosering. Den ena skeden är 2,5 ml och den andra 5 ml.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter som tidigare haft bronkialspasmer, astma, snuva eller nässelfeber i samband med användningen av acetylsalicylsyra eller andra NSAID-läkemedel.

Aktivt peptiskt sår eller blödning eller tidigare upprepad förekomst av dessa (två eller flera kända sår- eller blödningsperioder).

Tidigare blödning eller perforation i matsmältningskanalen som varit förknippad med tidigare behandling med NSAID-läkemedel.

Svårt nedsatt lever- eller njurfunktion eller svår hjärtsvikt (NYHA-klassificering IV) eller kranskärslsjukdom (se avsnitt 4.4).

Sista graviditetstrimestern (se avsnitt 4.6).

Betydande uttorkning (som en följd av kräkningar, diarré eller otillräckligt vätskeintag).

Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta denna medicin: fruktosintolerans.

4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningarna kan minskas genom att använda den lägsta verkande dosen under den kortaste behandlingstiden som behövs för att få symptomen under kontroll (se avsnitt 4.2 och riskerna gällande matsmältningskanalen och det kardiovaskulära systemet nedan).

Patienter som behandlas långvarigt med NSAID-läkemedel ska besöka läkare regelbundet så att biverkningarna ska kunna övervakas.

Äldre patienter

Biverkningar av NSAID-läkemedel är vanligare hos äldre patienter, speciellt blödningar och perforationer i matsmältningskanalen, som kan vara dödliga.

SLE och blandad bindvävssjukdom

SLE (systemisk *lupus erythematosus*) och blandad bindvävssjukdom ökar risken för aseptisk meningit (se avsnitt 4.8).

Astmapatienter ska vända sig till en läkare före användning av ibuprofen (se nedan).

Andra NSAID-läkemedel

Samtidig användning av Burana oral suspension med andra NSAID-läkemedel, inkluderande selektiva cyklooxygenas-2-hämmare, ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Matsmältningskanalen

Försiktighet ska iakttas vid administreringen av NSAID-läkemedel till patienter som tidigare haft sjukdomar i matsmältningskanalen (ulcerös kolit, Crohns sjukdom), eftersom dessa sjukdomar kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Blödningar, sår eller perforationer i matsmältningskanalen har iakttagits hos användare av alla NSAID-läkemedel. Dessa kan vara livshotande oberoende av behandlingens längd, förvarnande symptom eller tidigare förekomst av svåra biverkningar i matsmältningskanalen.

Om patienten tidigare har upplevt biverkningar i matsmältningskanalen, och speciellt om det handlar om en äldre patient, måste patienten meddela sin läkare om alla ovanliga magproblem (speciellt blödningar i matsmältningskanalen). Detta gäller speciellt om biverkningarna förekommer redan i början av behandlingen.

Risken för blödningar, sår eller perforationer i matsmältningskanalen ökar i samband med en ökad dos av NSAID-läkemedel. Risken är större för patienter som redan tidigare haft blödning eller perforation i matsmältningskanalen (se avsnitt 4.3) och för äldre patienter. Behandlingen av dessa patienter ska inledas med de lägsta tillgängliga läkemedelsdoserna.

Man bör iaktta försiktighet vid behandlingen om patienten samtidigt får läkemedel som ökar risken för sår eller blödningar, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia, t.ex. warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller läkemedel som försvagar blodkoagulationen, såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5). Om det uppträder blödningar eller sår i matsmältningskanalen hos en patient som får ibuprofen, måste behandlingen avslutas.

Njurarna

Nedsatt njurfunktion kan förekomma, eftersom njurarnas funktion kan försvagas ytterligare (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Användningen av NSAID-läkemedel, såsom ibuprofen, kan orsaka dosberoende njurtoxicitet om blodflödet i patientens njurar är försvagat eller blodvolymen har minskat, eftersom prostaglandinerna som bildas i njurarna stöder upprätthållandet av njurperfusion. Patienten löper risken för denna reaktion om patientens njurfunktion är försvagad eller patienten lider av hjärtsvikt eller störningar i leverfunktionen. Detta är speciellt viktigt i samband med hypertoni och/eller försvagad hjärtfunktion, eftersom njurarnas funktion kan försvagas och/eller det kan börja samlas vätska i kroppen hos patienten. Därför ska försiktighet iakttas vid användning av ibuprofen hos denna patientgrupp.

Barn som lider av uttorkning löper risken att utveckla njursvikt.

Lever

Störningar i leverfunktionen (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Andningsvägar

Ibuprofen ska användas försiktigt om patienten lider av astma eller allergiska sjukdomar, eftersom patienten i dessa fall kan ha NSAID-känslig astma som varit förknippad med svåra bronkialspasmer.

Inverkan på hjärtat, blodcirkulationsorganen och blodflöde i hjärnan

Försiktighet ska iakttas vid inledandet av behandlingen (patienten måste diskutera med läkare eller apotekspersonal) om patienten tidigare haft högt blodtryck och/eller hjärtsvikt, eftersom användningen av NSAID-läkemedel i rapporteringar har förknippats med ansamling av vätska i kroppen, förhöjt blodtryck och svullnad.

Klinisk forskning tyder på att användningen av ibuprofen, speciellt i höga doser (2 400 mg per dygn) kan vara förknippat med en något ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt och stroke). Allt som allt tyder epidemiologisk forskning inte på att ibuprofen i låga doser (t.ex. högst 1 200 mg per dygn) skulle vara förknippat med ökad risk för arteriella trombotiska händelser.

Om patienten har obehandlat högt blodtryck, kongestiv hjärtsvikt (NYHA-klassificering II eller III), känd ischemisk hjärtsjukdom, perifera kärlsjukdomar och/eller cerebrovasikulära sjukdomar ska användningen av ibuprofen i behandlingen övervägas noga och höga doser (2 400 mg per dygn) ska undvikas.

Inledandet av en långvarig behandling hos patienter med riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar (såsom förhöjt blodtryck, hyperlipidemi, diabetes mellitus eller rökning) ska också övervägas noga. Detta gäller speciellt om behandlingen förutsätter höga ibuprofendoser (2 400 mg per dygn).

Svåra hudreaktioner

Allvarliga och i vissa fall livshotande hudreaktioner, såsom exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats mycket sällan i samband med användningen av NSAID-läkemedel (se avsnitt 4.8). Patienter är mest mottagliga för dessa biverkningar i början av behandlingen, och den största delen av dessa biverkningar har uppträtt under den första månaden av behandlingen. Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med produkter som innehåller ibuprofen. Användningen av ibuprofen ska avslutas genast om patienten drabbas av utslag, förändringar i slemhinnorna eller andra överkänslighetsreaktioner.

Vattkoppor kan i undantagsfall orsaka allvarliga inflammatoriska följsjukdomar i hud och mjukdelar. En främjande verkan av NSAID-läkemedel på denna typ av infektioner har hittills inte kunnat uteslutas. Användning av Burana oral suspension i samband med vattkoppor ska därför undvikas.

Detta läkemedel innehåller maltitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta denna medicin: fruktosintolerans.

Följande text kommer på försäljningsförpackningen:

Läs bipacksedeln före användning.

Ge inte detta läkemedel, om:

- ditt barn har eller har haft magsår, perforation av tarmen eller blödning.
- ditt barn är allergiskt mot ibuprofen eller andra medel i preparatet, acetylsalicylsyra eller andra smärtstillande medel.

Diskutera med läkare eller apotekspersonal före administrering av läkemedlet om ditt barn:

- har eller har haft astma, diabetes, högt kolesterol, högt blodtryck, stroke eller problem med levern, hjärtat, njurarna eller tarmarna.

Kontakta läkare direkt om symptomen fortsätter eller förvärras. Den rekommenderade dosen får inte överskridas.

Burana 20 mg/ml oral suspension lämpar sig inte för behandlingen av spädbarn under 3 månader.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Användning av ibuprofen tillsammans med följande läkemedel ska undvikas:

Acetylsalicylsyra: Samtidig användning av ibuprofen och acetylsalicylsyra rekommenderas i allmänhet inte, eftersom detta kan öka på biverkningarna (se avsnitt 4.4).

Försöksdata tyder på att ibuprofen kan kompetitivt inhibera effekten av en låg dos acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation när preparaten administreras samtidigt. Det är osäkert om denna information kan extrapoleras till en klinisk situation, men den möjligheten kan ändå inte uteslutas att regelbunden, långvarig användning av ibuprofen kan försvaga den låga acetylsalicylsyradosens skyddande effekt på hjärtat. Det är osannolikt att slumpmässig användning av ibuprofen skulle ha kliniskt betydande effekt (se avsnitt 5.1).

Andra NSAID-läkemedel, även selektiva cyklooxygenas-2-hämmare: Samtidig användning av två eller flera NSAID-läkemedel ska undvikas, eftersom detta kan öka risken för biverkningar (se avsnitt 4.4).

Tiklopidin: NSAID-läkemedel får inte användas samtidigt med tiklopidin, eftersom detta kan additivt hämma trombocytverksamheten.

Metotrexat: Plasmakoncentrationen av metotrexat kan öka.

Försiktighet ska iakttas vid användning av ibuprofen tillsammans med följande läkemedel:

Antikoagulantia: NSAID-läkemedel kan förstärka effekten av antikoagulantia, såsom warfarin eller heparin (se avsnitt 4.4).

Blodtryckssänkande medel och diuretika: NSAID-läkemedel kan försvaga effekten av dessa läkemedel. Diuretika kan öka njurtoxiciteten av NSAID-läkemedel.

Kortikosteroider: Ökad risk för sår eller blödning i matsmältningskanalen (se avsnitt 4.4).

Koagulationshämmande medel och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel): Ökad risk för blödning i matsmältningskanalen (se avsnitt 4.4).

Hjärtglykosider: NSAID-läkemedel kan förvärra hjärtsvikt, fördröja glomerulär filtreringshastighet och öka plasmakoncentrationen av hjärtglykosider.

Ciklosporin: Ökad risk för njurtoxitet.

Mifepriston: NSAID-läkemedel får inte användas på 8–12 dagar efter administrering av mifepriston, eftersom NSAID-läkemedel kan minska på effekten av mifepriston.

Takrolimus: Njurtoxiciteten kan öka när NSAID-läkemedel används samtidigt med takrolimus.

Litium: Det finns tecken på en möjlig ökning i plasmakoncentrationen av litium.

Zidovudin: Samtidig användning av NSAID-läkemedel och zidovudin ökar risken för hematologisk toxicitet. Det har funnits indikationer på ökad risk för hemartros och hematom hos HIV-positiva hemofilpatienter som samtidigt får zidovudin och ibuprofen.

Kinolonantibiotika: Djurförsök tyder på att NSAID-läkemedel kan öka risken för konvulsioner som är förknippad med användningen av kinolonantibiotika. Patienter som samtidigt använder NSAID-läkemedel och kinoloner har en ökad risk för konvulsioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Även om teratogena effekter av ibuprofen inte har påvisats i djurförsök, ska dess användning undvikas, om möjligt, under de sex första månaderna av graviditeten.

Ibuprofen är kontraindicerat under den tredje graviditetstrimestern, eftersom det kan orsaka för tidig slutning av fostrets *ductus arteriosus* och relaterad kronisk pulmonell hypertension. Förlossningen kan förskjutas och förlängas, vilket är förknippat med en ökad blödningsbenägenhet hos både modern och barnet (se avsnitt 4.3).

Amning

Begränsade undersökningar har visat att ibuprofen uppträder i mycket låga halter i människans bröstmjolk, och att det sannolikt inte orsakar biverkningar hos dibarnet.

Fertilitet

Användning av ibuprofen kan försvaga kvinnans fertilitet och rekommenderas inte för kvinnor som försöker bli gravida. Man bör överväga att avsluta ibuprofenbehandlingen hos kvinnor med svårigheter att bli gravida eller kvinnor i infertilitetsprovning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom högre doser av ibuprofen kan vara förknippade med biverkningar i det centrala nervsystemet, såsom trötthet och yrsel, kan reaktionsförmågan och förmågan att agera aktivt i trafiken samt förmågan att använda maskiner försvagas i enstaka fall. Detta gäller speciellt samtidig användning med alkohol.

4.8 Biverkningar

Följande frekvensgrupper har använts som grund för bedömning av biverkningar:

Mycket vanliga:	$\geq 1/10$
Vanliga:	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Mycket sällsynta:	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats, och dessa kan vara

- (a) icke-specifika allergiska reaktioner och anafylaxi
- (b) reaktivitet i andningsvägarna, t.ex. astma, förvärrad astma, bronkialspasm, andnöd
- (c) olika hudreaktioner, t.ex. klåda, nässelfeber, angioödem och i vissa mer sällsynta fall exfoliativ dermatit och blåsutslag (inkluderande epidermal nekrolys och erythema multiforme).

Nedan finns en förteckning över biverkningar som uppträtt i samband med användningen av självmedicineringsdoser av ibuprofen, som är avsedda för kortvarigt bruk. Utöver dessa biverkningar kan även andra uppträda när ibuprofen används långvarigt vid behandlingen av kroniska sjukdomar.

Överkänslighetsreaktioner:

Mindre vanliga: Överkänslighetsreaktioner i samband med hudutslag och klåda.

Mycket sällsynta: Svåra överkänslighetsreaktioner. Symptom kan uppträda i form av svullnad i ansikte, tunga och struphuvud, andnöd, takykardi, hypotension (anafylaxi, angioödem eller svår chock).

Fövärrad astma och bronkialspasm.

Magtarmkanalen:

De mest allmänt iakttagna biverkningarna är problem i matsmältningskanalen.

Mindre vanliga: Magont, illamående och dyspepsi.

Sällsynta: Diarré, gasbesvär, förstoppning och kräkningar.

Mycket sällsynta: Peptiskt sår, perforation eller blödning i matsmältningskanalen, blodig avföring, blodiga kräkningar, i vissa fall dödliga, speciellt hos äldre patienter. Ulcerös stomatit, maginflammation. Försämring av ulcerös kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet:

Mindre vanliga: Huvudvärk.

Mycket sällsynta: Aseptisk meningit – enskilda fall har rapporterats mycket sällan.

Njurar:

Mycket sällsynta: Akut njurskada, papillär njurnekros, speciellt vid långvarig behandling. Tillståndet är förknippat med ökade serumkoncentrationer av urinsyra och svullnad.

Lever:

Mycket sällsynta: Störningar i levern.

Blodet:

Mycket sällsynta: Störningar i hematopoes (anemi, leukopeni, trombocytopeni, pancytopeni, agranulocytos). Första tecken är feber, halsont, ytliga sår i munnen, influensaliknande symptom, extrem trötthet, oförklarlig blödning och blåmärken.

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga: Olika hudutslag.

Mycket sällsynta: Svåra hudreaktioner, såsom reaktioner med blåsor, inkluderande Stevens-Johnsons syndrom, *erythema multiforme* och toxisk epidermal nekrolys, kan uppträda.

Ingen känd frekvens: Läkemedelsutslag med eosinofili (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP).

Immunsystemet:

Hos patienter med tidigare autoimmuna sjukdomar (såsom SLE [systemisk *lupus erythematosus*], blandad bindvävssjukdom) har det i enstaka fall iakttagits symptom på aseptisk meningit, såsom styv nacke, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller desorientering (se avsnitt 4.4), under ibuprofenbehandling.

Hjärtat, blodkärl och blodflöde i hjärnan:

Svullnad, förhöjt blodtryck och hjärtsvikt har rapporterats i samband med behandling med NSAID-läkemedel.

Kliniska undersökningar tyder på att användningen av ibuprofen, speciellt i höga doser (2 400 mg per dygn), kan ha en anknytning till en något förhöjd risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt och stroke) (se avsnitt 4.4).

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

Symptom kan uppträda om ett barn sväljer över 400 mg/kg. Hos vuxna är responsen till dosen inte lika tydlig. Halveringstiden för en överdosering är 1,5–3 timmar.

Symptom

Hos de flesta patienter som svält en kliniskt betydande mängd NSAID-läkemedel uppträder det endast illamående, kräkningar, smärta i övre buken eller mer sällan diarré. Tinnitus, huvudvärk och blödning i matsmältningskanalen är också möjliga. I allvarigare förgiftningsfall har det iakttagits toxicitet av det centrala nervsystemet, som uppträder som sömnhet, ibland agitation och desorientering eller koma. Ibland utvecklas det konvulsioner hos patienter. I allvarliga förgiftningsfall kan det förekomma metabol acidosis och förlängning av protrombintiden/INR-tiden, vilket sannolikt beror på störningar i blodcirkulationens koagulationsfaktorer. Akut njursvikt och leverskador kan uppträda. Förvärrad astma är möjlig hos astmapatienter.

Behandling

Behandlingen ska vara symptomatisk och stödjande av vitala funktioner. Den ska inkludera upprätthållandet av öppna luftvägar och övervakning av hjärtfunktionen och vitala funktioner tills de är stabila. Oral administrering av medicinskt kol ska övervägas, om patienten söker behandling inom en timme efter intaget av en eventuellt toxisk mängd av läkemedlet. Om patienten har tätt återkommande eller långvariga konvulsioner behandlas de intravenöst med diazepam eller lorazepam. Astma behandlas med luftrörsvidgande läkemedel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Ibuprofen tillhör de icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medlen (NSAID), vars effekt genom hämning av prostaglandinsyntes har påvisats i sedvanliga djurstudier med inflammationsmodeller. Hos människa lindrar ibuprofen inflammationsrelaterad smärta, svullnad och feber. Ibuprofen hämmar dessutom reversibelt ADP- och kollageninducerad trombocyttaggregation.

Försöksdata tyder på att ibuprofen kan kompetitivt inhibera effekten av en låg dos acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation när preparaten administreras samtidigt.

I vissa farmakodynamiska undersökningar har en försvagad effekt av acetylsalicylsyra på tromboxanbildning och trombocyttaggregation iakttagits när ibuprofen intagits som en enkeldos på 400 mg antingen 8 timmar före patienten fått en dos acetylsalicylsyra (81 mg) med omedelbar frisättning eller 30 minuter därefter. Det är osäkert om denna information kan extrapoleras till en klinisk situation, men man kan ändå inte utesluta den möjligheten att regelbunden, långvarig

användning av ibuprofen kan försvaga den låga acetylsalicylsyradosens skyddande effekt på hjärtat. Det är osannolikt att slumpmässig användning av ibuprofen skulle ha kliniskt betydelsefull effekt (se avsnitt 4.5).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oralt administrerat ibuprofen absorberas delvis redan från magen och därefter fullständigt från tunntarmen, och den maximala serumkoncentrationen uppnås 1–2 timmar efter oral administrering i samband med användningen av en läkemedelsform med normal frisättning.

Distribution

Ibuprofen distribueras snabbt i hela kroppen. Ca 99 % binder sig till plasmans proteiner.

Metabolism

Ibuprofen metaboliseras i levern (genom hydroxylering, karboxylering).

Eliminering

Ibuprofen metaboliseras i levern till två huvudmetaboliter, vilka huvudsakligen utsöndras via njurarna, antingen som sådana eller som stora konjugater. Oförändrat ibuprofen utsöndras i en försumbar mängd. Utsöndringen via njurarna är både snabb och fullständig. Halveringstiden för elimineringen är ca 2 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Eftersom ibuprofen är ett väl etablerat och allmänt använt preparat är dess prekliniska säkerhet väldokumenterad.

Skador och sår i magen var de huvudsakliga fynden i studier som utredde den subkroniska och kroniska toxiciteten av ibuprofen. Iakttagelser från andra studier som utredde mutageniteten av ibuprofen i *in vitro* och *in vivo* ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.

Karcinogenitet iaktogs inte heller hos råttor och möss. Ibuprofen hämmar ägglossning hos kaniner och embryots implantation hos olika djurarter (kanin, råtta och mus). I förökningsstudier med råttor och kaniner passerade ibuprofen placenta. Vid doser som var toxiska för modern förekom det oftare missbildningar (t.ex. defekter i kamrarnas skiljevägg) hos råttungar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol (E422)
Xantangummi
Flytande maltitol, (E965)
Polysorbat 80
Sackarinnatrium (E954)
Citronsyramonohydrat
Natriummetylhydroxibensoat
Natriumpropylhydroxibensoat
Jordgubbsarom (innehåller propylenglykol)
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glas- eller PET-flaska, som är förseglad med ett garantiförsäkrat, barnsäkert lock.

Förpackningsstorlekar: 50 ml, 100 ml, 150 ml och 200 ml. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras. Förpackningen innehåller en dubbelsked, vars ena sked är 2,5 ml och den andra 5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28231

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.9.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.7.2020