

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Burana 40 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml oraalisuspensiota sisältää 40 mg ibuprofeenia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Nestemäinen maltitoli	4,25 g/5 ml
Natriumbentsoaatti (E211)	10 mg/5 ml
Propyleeniglykoli (E1520)	5,2 mg/5 ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

Mansikanmakuinen valkoinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Alle 12-vuotiaat lapset

Burana 40 mg/ml oraalisuspensio on tarkoitettu reuma- tai lihaskipuihin, päänsärkyyn, hammassärkyyn, kuumeeseen (rokotuksen jälkeinen kuume mukaan lukien), nuhakuumeeseen ja influenssan oireisiin.

Yli 12-vuotiaat

Burana 40 mg/ml oraalisuspensio on tarkoitettu reuma- tai lihaskipuihin, ei-vakaviin niveltulehdussairauksiin liittyvään kipuun, selkäkipuun, hermosärkyyn, migreeniin, päänsärkyyn, hammassärkyyn, kuukautiskipuihin, kuumeeseen, nuhakuumeeseen ja influenssan oireisiin.

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

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

Annosten välin on oltava vähintään neljä tuntia eikä 24 tunnin aikana saa ottaa suositeltua suurempaa annosta.

Tätä valmistetta ei saa antaa alle 5 kg:n painoisille imeväisikäisille.

Lapsille vuorokausiannos on 20–30 mg painokiloa kohden (mg/kg) pienempiin annoksiin jaettuna.

Annostus toteutetaan pakkauksen sisältämän mittalusikan avulla seuraavasti:

3–6 kuukauden ikäiset (yli 5 kg:n painoiset): 1,25 ml (50 mg) enintään 3 kertaa 24 tunnin aikana.

6–12 kuukauden ikäiset (8–10 kg:n painoiset): 1,25 ml (50 mg) enintään 3–4 kertaa 24 tunnin aikana.

1–4-vuotiaat (10–15 kg:n painoiset): 2,5 ml (100 mg) enintään 3 kertaa 24 tunnin aikana.

4–7-vuotiaat (15–20 kg:n painoiset): 3,75 ml (150 mg) enintään 3 kertaa 24 tunnin aikana.

7–12-vuotiaat (20–40 kg:n painoiset): 5 ml (200 mg) enintään 3 kertaa 24 tunnin aikana.
Yli 12-vuotiaat: 5–10 ml (200–400 mg) enintään 3 kertaa 24 tunnin aikana (enintään 1200 mg vuorokaudessa).

Pikkulasten rokotuksen jälkeinen kuume

1,25 ml kerta-annoksena, joka toistetaan tarvittaessa 6 tunnin kuluttua.

Enintään 2 annosta 24 tunnin aikana.

Pienintä mahdollista annosta tulee käyttää lyhyimmän mahdollisen hoitoajan, joka tarvitaan oireiden lievittämiseen.

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).

Jos oireet pitkittyvät tai pahenevat, käänny lääkärin puoleen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys ibuprofeenille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Aiempi ruoansulatuselimistön verenvuoto tai perforaatio, joka liittyy aiempaan tulehduskipulääkehoitoon.

Viimeinen raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).

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

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän hoitojakson ajan, joka tarvitaan oireiden hallintaan saamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä ruoansulatuselimistön ja kardiovaskulaariset 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.

Muut tulehduskipulääkkeet

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

SLE-tauti ja sekamuotoinen sidekudossairaus

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

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

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 toimintahäiriötä. Tämä on erityisen tärkeää hypertension 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 ja nuorilla on munuaisten vajaatoiminnan vaara.

Maksa

Maksan toimintahäiriöt (ks. kohta 4.3 ja 4.8).

Vaikutukset sydämeen ja verisuonistoon sekä aivoverisuonistoon

Hoidon aloituksessa on oltava varovainen (lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa on keskusteltava), jos potilaalla on aiemmin ollut hypertensiota ja/tai sydämen vajaatoimintaa, koska tulehduskipulääkehoitoon on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön, hypertensiota ja turvotusta.

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2 400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppatapauksien riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus). Kaiken kaikkiaan epidemiologiset tutkimukset eivät viittaa siihen, että ibuprofeeni pieninä annoksina (esimerkiksi enintään 1 200 mg vuorokaudessa) liittyy kohonneeseen valtimoveritulppatapauksien 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).

Kounisin oireyhtymän tapauksia on raportoitu ibuprofeenihoitoa saaneilla potilailla. Kounisin oireyhtymän määritelmänä ovat sydämen ja verisuoniston oireet, jotka johtuvat allergisesta reaktiosta tai yliherkkyysoireyhtymästä, johon liittyy sepelvaltimoiden supistumista ja joka johtaa mahdollisesti sydäninfarktiin.

Hengitystiet

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

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 käytön yhteydessä on missä tahansa hoidon vaiheessa ja toisinaan ilman varoittavia oireita tai aiempia vakavia ruoansulatuselimistön haittoja raportoitu ruoansulatuselimistön verenvuotoa, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat johtaa kuolemaan.

Jos potilaalla, etenkin iäkkäällä potilaalla, on aiemmin esiintynyt ruoansulatuselimistön haittoja, potilaan on ilmoitettava kaikista epätavallisista vatsaoireista (etenkin ruoansulatuselimistön verenvuodosta) erityisesti hoidon alkuvaiheessa.

Ruoansulatuselimistön verenvuodon, haavaumien tai perforaatioiden vaara on suurempi suurempien tulehduskipulääkeannosten yhteydessä sekä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt haavaumia, etenkin jos niihin on liittynyt komplikaatioina verenvuotoa tai perforaatioita (ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä potilailla. Näiden potilaiden hoito on aloitettava pienimmällä käytettävissä olevalla annoksella.

Yhdistelmähoitoa ruoansulatuselimistöä suojaavilla lääkeaineilla (esim. misoprostolilla tai protonipumpun estäjillä) on harkittava näillä potilailla samoin kuin potilailla, jotka tarvitsevat samanaikaista pieniannoksista asetyylisalisyylihappohoitoa tai hoitoa muilla ruoansulatuselimistön haittojen vaaraa todennäköisesti lisäävillä lääkkeillä (ks. jäljempänä ja kohta 4.5).

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 ruoansulatuselimistön verenvuotoa tai haavaumia, hoito on lopetettava.

Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset

Ibuprofeenin käytön yhteydessä on raportoitu vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia, mukaan lukien eksfoliatiivista dermatiittia, *erythema multiforme*, Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN), lääkeyliherkkysoireyhtymää (DRESS-oireyhtymää) ja akuuttia yleistynyttä eksentematoottista pustuloosia (AGEP), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä tai oireita ilmenee, ibuprofeenihoito on lopetettava heti ja harkittava jotakin vaihtoehtoista hoitoa (tarpeen mukaan).

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

Taustalla olevien infektioiden oireiden peittyminen

Burana voi peittää infektion oireita, jolloin asianmukaisen hoidon aloittaminen voi viivästyä, mikä pahentaa infektion seurauksia. Näin on havaittu tapahtuvan bakteeriperäisen, sairaalan ulkopuolella saadun keuhkokuumeen ja vesirokon bakteeriperäisten komplikaatioiden yhteydessä. Kun Burana-valmistetta käytetään infektiin liittyvän kuumeen tai kivun lievittämiseen, infektiota on seurattava tiiviisti. Ibuprofeenin käyttöä tulee välttää vesirokon yhteydessä, sillä se voi mahdollisesti pahentaa vakavia ihon ja pehmytkudosten tulehduksellisia jälkisairauksia (ks. ”*Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset*” edellä). Avohoidossa olevan potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos oireet jatkuvat tai pahenevat.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumbentsoaattia. Bentsoatti voi lisätä vastasyntyneen (enintään 4 viikon ikäisen) ihon ja silmien keltaisuutta. Bilirubiinin albumiinista syrjäytymisestä johtuva bilirubinemian lisääntyminen voi lisätä vastasyntyneiden ikterusta, joka voi kehittyä kernikterukseksi (konjugoimattoman bilirubiinin kertyminen aivokudokseen).

Tämä lääkevalmiste sisältää propyleeniglykolia. Jos lapsesi on alle 4 viikon ikäinen, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen antoa, erityisesti jos lapselle annetaan muita propyleeniglykolia tai alkoholia sisältäviä lääkkeitä. Yhtäaikaista anto alkoholidihydrogenaasin substraatin kuten etanolin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vastasyntyneille.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per 5 ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ibuprofeenin käyttöä yhdessä seuraavien lääkeaineiden kanssa on vältettävä:

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

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

Muut tulehduskipulääkkeet, myös syklo-oksigenaasi-2-selektiiviset estäjät: Kahden tai useamman tulehduskipulääkkeen samanaikaista käyttöä on vältettävä niiden synergististen vaikutusten vuoksi, koska tämä saattaa suurentaa haittavaikutusten vaaraa (ks. kohta 4.4). Ibuprofeenin samanaikaista käyttöä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa on siksi vältettävä (ks. kohta 4.4).

Tiklopidiini: Tulehduskipulääkkeitä ei saa käyttää yhdessä tiklopidiin kanssa, koska tämä saattaa estää additiivisesti verihituleiden 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). Jos niitä käytetään samanaikaisesti, potilaan hyytymisarvojen seuraamista suositellaan.

Diureetit, ACE:n estäjät, beetasalpaajat ja angiotensiini II -antagonistit: Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden vaikutusta. Osalla potilaista, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt (esim. potilaat, joilla oli elimistön kuivumistila, tai iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt), ACE:n estäjien, beetasalpaajien tai angiotensiini II -antagonistien ja syklo-oksigenaasia estävien lääkeaineiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen entisestään, myös mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä korjautuva. Sen vuoksi tällaista yhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäillä potilailla. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten

toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.

Ibuprofeenin ja kaliumia säästävien diureettien samanaikainen käyttö saattaa johtaa hyperkalemiaan.

Sulfonyyliureat: Kliinisissä tutkimuksissa on todettu yhteisvaikutuksia tulehduskipulääkkeiden ja diabeteslääkkeiden (sulfonyyliureoiden) välillä. Vaikka yhteisvaikutuksia ibuprofeenin ja sulfonyyliureoiden välillä ei ole tähän mennessä kuvattu, verensokeripitoisuuden tarkistamista suositellaan varotoimenä näiden lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä.

Probenesidi ja sulfiinipyratsoni: Probenesidiä tai sulfiinipyratsonia sisältävät lääkevalmisteet saattavat hidastaa ibuprofeenin erittymistä.

Kortikosteroidit: Saattavat suurentaa ruoansulatuselimistöön kohdistuvien haittavaikutusten vaaraa (ks. kohta 4.4).

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

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

Siklosporiini: Suurentunut munuaistoksisuuden vaara.

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

Litium, fenytoiini: Näiden vaikuttavien aineiden pitoisuuden mahdollisesta suurenemisesta plasmassa on viitteitä. Seerumin litiumpitoisuudet on tarkistettava ja seerumin fenytoiinipitoisuudet suositellaan tarkistamaan.

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 saattaa olla suurentunut kouristusten ilmaantumisen vaara.

Ritonaviiri: Tulehduskipulääkkeiden pitoisuus plasmassa saattaa suurentua.

Moklobemidi: Voimistaa ibuprofeenin vaikutusta.

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

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

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

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

Baklofeeni: Baklofeenin toksisuus lisääntyy.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen.

Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon ja 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 verenkiertoelimestön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesin inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

Ibuprofeenin käyttö 20. raskausviikosta alkaen voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydramnionia. Tämä voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja se on yleensä korjaantuvaa, kun hoito lopetetaan. Lisäksi on ilmoitettu valtimotiehyen kuroumaa raskauden toisella kolmanneksella tapahtuneen hoidon jälkeen. Suurin osa tapauksista korjaantui, kun hoito lopetettiin. Täten raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ibuprofeenia ei pitäisi käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää ibuprofeenia, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti. Oligohydramnionin ja valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaa, kun ibuprofeenille on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Ibuprofeenin käyttö on lopetettava, mikäli oligohydramnion tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- verenkierto- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen kurouma/sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle (ks. yllä olevat tiedot).

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

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

Tämän vuoksi ibuprofeenin käyttö on vasta-aiheista raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys:

Rajalliset tutkimukset ovat osoittaneet, että ibuprofeenia esiintyy hyvin pieninä pitoisuuksina rintamaidossa eikä se todennäköisesti aiheuta haitallisia vaikutuksia imetettävälle lapselle. Jos pitkäkestoinen hoito kuitenkin määrätään, lapsen varhaista vieroittamista rintaruokinnasta on harkittava.

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

Suositteluina annoksina ja hoitoina käytettynä vaikutuksia ei odoteta esiintyvän.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arvioinnin perustana on käytetty seuraavia esiintymistiheyksiä:

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

Seuraavien haittavaikutusten yhteydessä on huomioitava, että ne ovat pääasiassa annosriippuvaisia ja vaihtelevat yksilöstä toiseen.

Yleisimmin esiintyvät haittavaikutukset ovat luonteeltaan ruoansulatuselimistön haittoja. Peptisiä haavoja, perforaatioita tai ruoansulatuselimistön verenvuotoa, joka saattaa toisinaan johtaa kuolemaan, saattaa esiintyä etenkin iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4). Lääkkeen annon jälkeen on raportoitu pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, ruoansulatusvaivoja, vatsakipua, veriripulia, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta, koliitin ja Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4). Harvemmin on havaittu gastriittia.

Ruoansulatuskanavan verenvuodon vaara on erityisesti riippuvainen käytetystä annoksesta ja hoidon kestosta.

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

Tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu turvotusta, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa.

Seuraava luettelo haittavaikutuksista sisältää kaikki ibuprofeenihoidon yhteydessä havaitut haittavaikutukset, myös sellaiset, jotka ovat esiintyneet reumapotilailla suurten annosten pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Mainitut esiintymistiheydet, hyvin harvinaisia raporteja lukuun ottamatta, viittaavat suun kautta otettavien lääkemuotojen lyhytkestoisesti käytettyihin enintään 1 200 mg:n ibuprofeenivuorokausiannoksiin ja peräpuikkoihin enintään 1 800 mg:n annoksina (= enintään 60 ml ibuprofeenia vuorokaudessa oraalisuspensionä aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille).

Infektiot:

Hyvin harvinaiset: infektioon liittyvien tulehdusten pahenemista (esim. nekrotisoivan faskiitin kehittymistä) on kuvattu esiintyneen samaan aikaan tulehduskipulääkkeiden käytön kanssa. Tämä saattaa liittyä tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismeihin.

Jos infektioon viittaavia oireita ilmaantuu tai ne pahenevat tämän valmisteen käytön aikana, potilasta kehoitetaan menemään viipymättä lääkäriin. Infektiolääkkeen/antibiotioidon aiheellisuus on selvitettävä.

Hyvin harvinaiset: Ibuprofeenihoidon aikana on havaittu aseptisen meningiitin oireita, kuten niskajäykkyyttä, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, kuumetta tai tajuttomuutta. Autoimmuunisairauksia (SLE-tautia, sekamuotoista sidekudostautia) sairastavat potilaat vaikuttavat olevan tälle alttiita.

Veri ja imukudos:

Hyvin harvinaiset: hematopoeesin häiriöt (anemia, leukopenia, trombosytopenia, pansytopenia ja agranulosytoosi). Ensimmäisiä oireita ovat: kuume, kurkkukipu, suun pinnan haavaumat, flunssan kaltaiset oireet, voimakas väsymys, selittämätön verenvuoto ja mustelmat. Potilasta on kehoitettava tällaisessa tilanteessa lopettamaan lääkkeen käyttö välittömästi ja välttämään itsehoitoon tarkoitettujen kipu- tai kuumelääkkeiden käyttöä ja kääntymään lääkärin puoleen.

Verenkuvaa on seurattava säännöllisesti pitkäaikaishoidon yhteydessä.

Immuunijärjestelmä:

Melko harvinaiset: yliherkkyysoireet, joihin liittyy ihottumaa ja kutinaa, sekä astma- ja allergiat (joihin liittyy verenpaineen laskua).

Potilasta on neuvottava ilmoittamaan tällaisesta heti lääkärille ja lopettamaan ibuprofeenin käytön.

Hyvin harvinaiset: vaikeat yleiset yliherkkyysoireet.

Ne saattavat ilmaantua kasvojen turvotuksena, kielen turpoamisena, kurkunpään sisäpuolen turvotuksena ja siihen liittyvänä hengitysteiden ahtaumisena, hengitysvaikeuksina, sydämentykytyksenä, sekä verenpaineen laskuna hengenvaaralliseen srokkiin saakka.

Välitön lääkarinhoito on tarpeen, jos jokin näistä oireista ilmaantuu (niitä voi ilmaantua jo ensimmäisen käyttökerran yhteydessä).

Psyykkiset häiriöt:

Hyvin harvinaiset: psykoottiset reaktiot, masennus.

Hermosto:

Melko harvinaiset: keskushermoston häiriöt, kuten päänsärky, huimaus, unettomuus, agitaatio, ärtyisyys tai väsymys.

Silmät:

Melko harvinaiset: näköhäiriöt.

Kuulo ja tasapainoelin:

Harvinaiset: tinnitus.

Sydän:

Hyvin harvinaiset: sydämentykytykset, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti.

Tuntematon: Kounisin oireyhtymä.

Verisuonisto:

Hyvin harvinaiset: valtimoperäinen hypertensio.

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: ruoansulatuselimistön vaivat, kuten närästys, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat, ripuli, ummetus ja vähäinen verenvuoto maha-suolikanavasta, joka saattaa poikkeuksellisissa tapauksissa aiheuttaa anemiaa.

Melko harvinaiset: ruoansulatuselimistön haavaumat, mahdollinen verenvuoto ja perforaatio. Haavainen suutulehdus, koliitti ja Crohnin taudin paheneminen (ks. kohta 4.4), gastriitti.

Hyvin harvinaiset: esofagiitti, haimatulehdus, väliseinän kaltaisten suoliston kuroumien muodostuminen.

Potilasta on kehoitettava lopettamaan lääkkeen käyttö ja menemään heti lääkäriin, jos hänelle ilmaantuu voimakasta ylävatsakipua tai veripulua tai verioksenuksia.

Maksa ja sappi:

Hyvin harvinaiset: maksan toimintahäiriöt, maksavaurio, etenkin pitkäaikaisen hoidon yhteydessä, maksan vajaatoiminta, akuutti maksatulehdus.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Melko harvinaiset: erilaiset ihottumat, valoyliherkkyys.

Hyvin harvinaiset: vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset (mukaan lukien *erythema multiforme*, eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi),

alopesia.

Vaikeita ihoinfektioita ja pehmytkudosten komplikaatioita saattaa esiintyä poikkeustapauksissa vesirokon yhteydessä (ks. myös Infektiot).

Tuntematon: lääkeyliherkkysoireyhtymä (DRESS-oireyhtymä), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), valoyliherkkyysreaktiot.

Munuaiset ja virtsatiet:

Harvinaiset: munuaiskudoksen vaurio (munuaisnystykuolio) etenkin pitkäaikaishoidon yhteydessä, suurentunut seerumin virtsahappopitoisuus veressä.

Hyvin harvinaiset: virtsanerityksen väheneminen ja turvotuksen kehittyminen, etenkin jos potilaalla on valtimoperäistä hypertensiota tai munuaisten vajaatoimintaa, nefroottinen oireyhtymä, interstitiaalinen nefriitti, johon saattaa liittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta.

Munuaisten toimintaa on siksi seurattava säännöllisesti.

Tutkimukset:

Harvinaiset: suurentuneet veren ureatyyppi-, seerumin transaminaasi- ja alkalisen fosfataasin pitoisuudet, pienentyneet hemoglobiini- ja hematokriittiarvot, verihütaaleaggregaation estyminen, vuotoajan piteneminen, pienentynyt seerumin kalsiumpitoisuus, suurentunut seerumin virtsahappopitoisuus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

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.

Yliannostuksen oireet

Useimmille kliinisesti merkityksellisen 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 saattaa johtua verenkierron olevien hyytymistekijöiden häiriöistä. Akuutteja munuaisten toimintahäiriöitä ja maksavaurioita saattaa esiintyä. Astmapotilaiden astman paheneminen on mahdollista.

Yliannostuksen hoito

Hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Siihen on kuuluttava hengitysteiden pitäminen avoimena sekä sydämen toiminnan ja tärkeiden elintoimintojen seuraaminen, kunnes ne saadaan vakaaiksi. Lääkkeiden 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 pienen asetyylisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihiutaleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa asetyylisalisyylihappolla on havaittu heikentynyttä vaikutusta tromboksaanin muodostumiseen ja verihiutaleiden aggregaatioon, kun ibuprofeenia on otettu yksittäisenä 400 mg:n annoksena joko 8 tuntia ennen kuin henkilö on saanut lääkeainetta välittömästi vapauttavan asetyylisalisyylihappoannoksen (81 mg) tai 30 minuuttia sen jälkeen. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että ibuprofeenin säännöllinen, pitkäaikainen käyttö saattaa heikentää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu ibuprofeeni imeytyy osittain jo mahasta ja sen jälkeen täydellisesti ohutsuoleasta. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1–2 tuntia suun kautta tapahtuneen annon jälkeen, kun kyseessä on lääkeainetta tavallisesti vapauttava lääkemuoto.

Jakaantuminen

Ibuprofeeni jakautuu nopeasti koko elimistöön. Plasman proteiineihin sitoutuminen on noin 99-prosenttista.

Metabolia

Ibuprofeeni metaboloituu maksassa (hydroksyloitumalla, karboksyloitumalla).

Eliminaatio

Ibuprofeeni metaboloituu maksassa kahdeksi pääasialliseksi metaboliitiksi ja erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Ibuprofeeni erittyy joko muuttumattomana aineena tai pääasiallisina konjugaatteina yhdessä vähäisen määrän kanssa muuttumatonta ibuprofeenia. Erittyminen munuaisten kautta on nopeaa ja 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.

Hiirillä ja rotilla ei myöskään havaittu karsinogeenisuutta.

Ibuprofeeni estää kaniinien ovulaation ja heikentää eri eläinlajeilla (kaniini, rotta ja hiiri) alkion kiinnittymistä. Rotilla ja kaniineilla tehdyissä reproduktiokokeissa ibuprofeeni läpäisi istukan. Emolle toksisina annoksina käytettynä rottien jälkeläisten epämuodostumien (esim. kammioväliseinän vikojen) esiintyvyys lisääntyi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyseroli
Ksantaanikumi
Nestemäinen maltitoli
Polysorbaatti 80
Sakkariinatrium
Sitruunahappomonohydraatti (pH:n säätöön)
Magnesiumalumiinisilikaatti
Natriumbentsoaatti (E211)
Mansikka-aromi (sisältää propyleeniglykolia)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.
Käytönaikainen kesto aika: 12 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ruskea lasipullo, joka on suljettu lapsiturvallisella avaamattomuuden osoittavalla korkilla.
Pakkauskoot: 60 ml, 80 ml, 100 ml, 150 ml ja 200 ml.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.
Pakkaus sisältää kaksipäisen mittalusikan, jonka mitat ovat 1,25 ml, 2,5 ml tai 5 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ravista hyvin ennen käyttöä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28530

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.11.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.10.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Burana 40 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral suspension innehåller 40 mg ibuprofen.

Hjälpämnen med känd effekt

Flytande maltitol	4,25 g/5 ml
Natriumbensoat (E211)	10 mg/5 ml
Propylenglykol (E1520)	5,2 mg/5 ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension (suspension).
Vit suspension med jordgubbssmak.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Barn under 12 år

Burana 40 mg/ml oral suspension är avsedd för reumatiska smärtor eller muskelsmärter, huvudvärk, tandvärk, feber (inkluderande feber efter vaccinering), förkylning och influensasymptom.

Över 12-åringar

Burana 40 mg/ml oral suspension är avsedd för reumatiska smärtor eller muskelsmärter, smärta i samband med icke-allvarliga inflammatoriska ledsjukdomar, ryggsmärta, nervsmärta, migrän, huvudvärk, tandvärk, menstruationssmärta, feber, förkylning och influensasymptom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Oralt.

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).

Det måste vara minst fyra timmar mellan varje dos och den rekommenderade dygnsdosen får inte överskridas.

Detta preparat får inte administreras till dibarn som väger mindre än 5 kg.

Dygnsdosen för barn 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 patienter (som väger över 5 kg): 1,25 ml (50 mg) högst 3 gånger på 24 timmar.

6–12 månader gamla patienter (som väger 8–10 kg): 1,25 ml (50 mg) högst 3–4 gånger på 24 timmar.

1–4 år gamla patienter (som väger 10–15 kg): 2,5 ml (100 mg) högst 3 gånger på 24 timmar.

4–7 år gamla patienter (som väger 15–20 kg): 3,75 ml (150 mg) högst 3 gånger på 24 timmar.

7–12 år gamla patienter (som väger 20–40 kg): 5 ml (200 mg) högst 3 gånger på 24 timmar.
Patienter över 12 år: 5–10 ml (200–400 mg) högst 3 gånger på 24 timmar (högst 1200 mg per dygn).

Feber hos småbarn efter vaccinering

1,25 ml som enkeldos, som vid behov kan upprepas efter 6 timmar.

Högst 2 doser på 24 timmar.

Den lägsta möjliga dosen ska användas under den kortaste möjliga behandlingstiden som behövs för att lindra symptomen.

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).

Vänd dig till en läkare om symptomen kvarstår eller blir värre.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den ibuprofen 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.

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

Sista graviditetstrimestern (se avsnitt 4.6).

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

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

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

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

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.

Andra NSAID-läkemedel

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

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).

Njurar

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 hypertension och/eller försvagad hjärtfunktion, eftersom njurarnas funktion kan försvagas och/eller det kan börja samlas vätska i kroppen hos patienten. Därför ska försiktighet iaktas vid användning av ibuprofen hos denna patientgrupp.

Barn och unga som lider av uttorkning löper risken att utveckla njursvikt.

Lever

Störningar i leverfunktionen (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Inverkan på hjärtat, blodkärl och blodflöde i hjärnan

Försiktighet ska iaktas vid inledandet av behandlingen (patienten måste diskutera med läkare eller apotekspersonal) om patienten tidigare haft hypertension och/eller hjärtsvikt, eftersom användningen av NSAID-läkemedel har förknippats med ansamling av vätska i kroppen, hypertension 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 eller 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 cerebrovasculära sjukdomar ska användning 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).

Fall av Kounis syndrom har rapporterats hos patienter som behandlas med ibuprofen. Kounis syndrom har definierats som kardiovaskulära symtom sekundärt till en allergisk reaktion eller överkänslighetsreaktion och är förknippat med koronar artärkonstriktion som potentiellt kan leda till hjärtinfarkt.

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.

Matsmältningskanalen

Försiktighet ska iaktas vid administreringen av NSAID-läkemedel till patienter som tidigare haft sjukdomar i matsmältningskanalen (ulcerös kolit, Crohns sjukdom), eftersom dessa sjukdomar kan

förrärras (se avsnitt 4.8).

Blödningar, sår eller perforationer i matsmältningskanalen, som kan vara dödliga, har rapporterats hos användare av alla NSAID-läkemedel i vilket skede av behandlingen som helst och ibland utan förvarnande symptom eller tidigare allvarliga skador 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 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 sår i matsmältningskanalen, speciellt med komplikationer såsom blödningar eller perforationer (se avsnitt 4.3), och för äldre patienter. Behandlingen av dessa patienter ska inledas med den lägsta tillgängliga dosen.

En kombinationsbehandling med läkemedel som skyddar matsmältningskanalen (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) ska övervägas hos dessa patienter såväl som med patienter som behöver samtidig acetylsalicylsyrabehandling med låga doser eller behandling med andra läkemedel som ökar risken för skador i matsmältningskanalen (se nedan och avsnitt 4.5).

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.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR), inklusive exfoliativ dermatit, *erythema multiforme*, Stevens–Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom) samt akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med användning av ibuprofen (se avsnitt 4.8). De flesta av dessa reaktioner inträffade inom den första månaden.

Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska behandlingen med ibuprofen omedelbart upphöra och en alternativ behandling tas under övervägande (i tillämpliga fall).

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.

Maskering av symtom på underliggande infektioner

Burana kan maskera symtom på infektioner, vilket kan leda till att insättning av lämplig behandling fördröjs och därmed till sämre utfall av infektionen. Detta har iakttagits vid samhällsförvärvade bakteriella lunginflammationer och bakteriella komplikationer av varicella. När Burana administreras mot feber eller för smärtlindring vid infektioner rekommenderas övervakning av infektionen. Användning av ibuprofen i samband med vattkoppor ska undvikas på grund av att det eventuellt kan förvärra allvarliga inflammatoriska följsjukdomar i hud och mjukdelar (se ”Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)” ovan). Om patienten inte är inlagd på sjukhus ska denne kontakta läkare om symtomen kvarstår eller förvärras.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller natriumbensoat. Bensoat kan öka risken för gulsot (gulaktig hud och ögon) hos nyfödda (upp till 4 veckors ålder). Ökning av bilirubinemi p.g.a. bortträngning (displacement) från

albumin, kan öka neonatal gulsot som kan utvecklas till kärnikterus (ickekonjugerat bilirubin som ansamlas i hjärnvävnad).

Detta läkemedel innehåller propylenglykol. Om ditt barn är yngre än 4 veckor, kontakta läkare eller apotekspersonal innan barnet använder läkemedlet, särskilt om barnet använder andra läkemedel som innehåller propylenglykol eller alkohol. Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas så som etanol kan inducera allvarliga biverkningar hos nyfödda.

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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 hämma effekten av en låg dos acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation när preparaten intas 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 på grund av deras synergistiska effekter, eftersom detta kan öka risken för biverkningar (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av ibuprofen med andra NSAID-läkemedel ska därför undvikas (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 användningen av ibuprofen tillsammans med följande läkemedel:

Antikoagulantia: NSAID-läkemedel kan förstärka effekten av antikoagulantia, såsom warfarin eller heparin (se avsnitt 4.4). Om dessa används samtidigt, rekommenderas övervakning av patientens koagulationsvärden.

Diuretika, ACE-hämmare, betablockerare och angiotensin II-antagonister: NSAID-läkemedel kan försvaga effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande medel. Hos en del patienter, vars njurfunktion är försvagad (t.ex. dehydrerade patienter, eller äldre patienter med försvagad njurfunktion) kan samtidig användning av ACE-hämmare, betablockerare, eller angiotensin II-antagonister och cyklooxygenashämmare leda till ytterligare försvagad njurfunktion, även eventuell akut njursvikt, som oftast är reversibel. På grund av detta ska denna kombination användas försiktigt, speciellt hos äldre patienter. Patienternas lämpliga rehydrering ska säkerställas och övervakning av njurarnas funktion ska övervägas vid inledandet av samtidig behandling och tidvis därefter.

Samtidig användning av ibuprofen och kaliumsparande diuretika kan leda till hyperkalemi.

Sulfonylureor: Interaktioner mellan NSAID-läkemedel och diabetesläkemedel (sulfonylureor) har konstaterats i kliniska undersökningar. Även om interaktioner mellan ibuprofen och sulfonylureor inte

hittills har beskrivits, rekommenderas kontroller av blodsockerhalten som en säkerhetsåtgärd under samtidig användning av dessa läkemedel.

Probenecid och sulfipyrazon: Läkemedel som innehåller probenecid eller sulfipyrazon kan fördröja utsöndringen av ibuprofen.

Kortikosteroider: Kan öka risken för biverkningar 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 njurtoxicitet.

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

Litium, fenytoin: Det finns tecken som tyder på eventuell ökning av plasmakoncentrationerna av dessa aktiva substanser. Serumkoncentrationerna av litium ska kontrolleras och kontroll av serumkoncentrationerna av fenytoin rekommenderas.

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 använder NSAID-läkemedel och kinoloner kan ha en ökad risk för konvulsioner.

Ritonavir: Plasmakoncentrationen av NSAID-läkemedel kan öka.

Moklobemid: Förstärker effekten av ibuprofen.

Kaptopril: Försöksdata tyder på att ibuprofen upphäver den främjande effekten av kaptopril på natriumutsöndring.

Aminoglykosider: NSAID-läkemedel kan fördröja elimineringen av aminoglykosider och öka deras toxicitet.

Kolestyramin: Samtidig användning av kolestyramin och ibuprofen leder till förlängd och minskad absorption (25 %) av ibuprofen. Dessa läkemedel ska administreras med minst en timmes mellanrum.

Alkohol, bisfosfonater och oxpentifyllin (pentoxifyllin): Kan förstärka biverkningarna i matsmältningskanalen och öka risken för sår och blödningar.

Baklofen: Toxiciteten av baklofen ökar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Hämning av prostaglandinsyntes kan ha skadliga effekter på graviditet och/eller embryots/fostrets utveckling. Epidemiologiska studier tyder på att användning av prostaglandinsynteshämmare i början av graviditeten ökar risken för missfall samt hjärtmisbildning och gastroschis hos fostret. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från under 1 % till ca 1,5 %. Risken tros öka med högre dos och behandlingens längd. I djurförsök har det påvisats att användningen av prostaglandinsynteshämmare leder till ökad förstörelse av äggceller (både före och efter implantation)

och ökad fosterdödlighet. I djurförsök har dessutom ökad förekomst av (bl.a. kardiovaskulära) missbildningar rapporterats när en prostaglandinsynteshämmare använts under organogenes.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av ibuprofen orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har konstriktion av *ductus arteriosus* efter behandling under den andra graviditetstrimestern rapporterats. Största delen av dessa fall var reversibla efter avslutad behandling. Ibuprofen bör därför inte användas under den första och andra graviditetstrimestern om det inte är absolut nödvändigt. Om en kvinna som försöker bli gravid eller en kvinna i den första/andra graviditetstrimestern använder ibuprofen, ska dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och konstriktion av *ductus arteriosus* vid exponering för ibuprofen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Ibuprofen ska utsättas, om oligohydramnios eller konstriktion av *ductus arteriosus* upptäcks.

Användning av prostaglandinsynteshämmare under den sista graviditetstrimestern utsätter fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertension)
- störd njurfunktion (se ovan).

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

- hämning av trombocytaggregation och möjligtvis förlängd blödningstid, som också kan förekomma vid låga doser
- svagare livmodersammandragningar, som kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Av dessa orsaker är ibuprofen kontraindicerat under den sista graviditetstrimestern (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning:

Begränsade undersökningar har visat att ibuprofen uppträder i mycket låga halter i människans bröstmjolk, och att det sannolikt inte orsakar biverkningar hos dibarnet. Om en långvarig behandling ändå förskrivs ska barnets tidiga avvänjning från amning övervägas.

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

Inga effekter förväntas uppträda vid användning med rekommenderade doser och behandlingstider.

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

I samband med följande biverkningar ska det beaktas att de är huvudsakligen dosberoende och varierar från en individ till en annan.

De mest allmänna biverkningarna har att göra med matsmältningskanalen. Peptiska sår, perforationer

eller blödningar i matsmältningskanalen, som i vissa fall kan vara dödliga, kan uppträda speciellt hos äldre patienter (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, gasbesvär, förstoppning, matsmältningsproblem, magont, blodig diarré, blodiga kräkningar, ulcerös stomatit och försämring av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter administrering av läkemedlet. Gastrit har sällan iakttagits.

Risken för blödningar i matsmältningskanalen är speciellt beroende av dosen och behandlingens längd.

Kliniska undersökningar tyder på att användning 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 eller stroke) (se avsnitt 4.4).

Svullnad, hypertension och hjärtsvikt har rapporterats i samband med användning av NSAID-läkemedel.

Den följande förteckningen innehåller alla biverkningar som iakttagits under ibuprofenbehandling, även de som uppträtt hos reumatiska patienter i samband med långvarig användning med höga doser. De nämnda frekvenserna, bortsett från mycket sällsynta rapporteringar, syftar på oralt intagna läkemedelsformer för kortvarigt bruk med dygnsdoser av ibuprofen på högst 1 200 mg och på stolpiller med doser på högst 1 800 mg (= högst 60 ml ibuprofen per dygn som oral suspension till vuxna och barn över 12 år).

Infektioner och infestationer:

Mycket sällsynta: försämring av infektionsrelaterade inflammationer (t.ex. utveckling av nekrotiserande fascit) har enligt beskrivningar uppträtt under användning av NSAID-läkemedel. Detta kan ha att göra med verkningsmekanismen av NSAID-läkemedel.

Om symptom som tyder på en infektion uppträder eller förvärras under användningen av detta preparat, uppmanas patienten att omedelbart söka sig till en läkare. Behovet för infektionsmedel/antibiotikabehandling ska utredas.

Mycket sällsynta: symptom på aseptisk meningit, såsom styv nacke, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller medvetlöshet har iakttagits under ibuprofenbehandling. Patienter med autoimmuna sjukdomar (SLE, blandad bindvävssjukdom) verkar vara mottagliga för detta.

Blodet och lymfsystemet:

Mycket sällsynta: störningar i hematopoes (anemi, leukopeni, trombocytopeni, pancytopeni och agranulocytos). Första symptom är: feber, halsont, ytliga sår i munnen, förkylningsliknande symptom, extrem trötthet, oförklarlig blödning och blåmärken. Patienten ska i denna situation uppmanas att omedelbart avsluta användningen av läkemedlet, undvika användning av smärtstillande eller febernedsättande medel för självmedicinering, och vända sig till en läkare.

Blodbilden ska kontrolleras regelbundet vid långvarig behandling.

Immunsystemet:

Mindre vanliga: överkänslighetsreaktioner i samband med hudutslag och klåda samt astmaattacker (som kan vara förknippade med minskat blodtryck).

Patienten ska rådas att genast meddela om detta till sin läkare och avsluta användningen av ibuprofen.

Mycket sällsynta: svåra allmänna överkänslighetsreaktioner.

De kan uppträda i form av svullnad i ansikte, tunga och insidan av struphuvudet och relaterade trånga andningsvägar, andnöd, hjärtklappningar, och minskat blodtryck ända ner till livshotande chocktillstånd.

Omedelbar medicinsk behandling är nödvändig, om något av dessa symptom uppträder (de kan uppträda redan i samband med den första användningen).

Psykiska störningar:

Mycket sällsynta: psykotiska reaktioner, depression.

Centrala och perifera nervsystemet:

Mindre vanliga: störningar i det centrala nervsystemet, såsom huvudvärk, yrsel, sömnlöshet, agitation, irritabilitet eller trötthet.

Ögon:

Mindre vanliga: synrubbningar.

Öron och balansorgan:

Sällsynta: tinnitus.

Hjärtat:

Mycket sällsynta: hjärtklappningar, hjärtsvikt, hjärtinfarkt.

Ingen känd frekvens: Kounis syndrom.

Blodkärl:

Mycket sällsynta: arteriell hypertension.

Magtarmkanalen:

Vanliga: problem i matsmältningskanalen, såsom halsbränna, magont, illamående, kräkningar, gasbesvär, diarré, förstoppning och lindrig blödning i magtarmkanalen, som i undantagsfall kan orsaka anemi.

Mindre vanliga: sår i matsmältningskanalen, möjlig blödning och perforation. Ulcerös stomatit, försämring av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4), gastrit.

Mycket sällsynta: esofagit, pankreatit, bildning av mellanväggsliknande förträngningar i tarmarna.

Patienten ska uppmanas att avsluta användningen av läkemedlet och genast besöka läkare om det uppträder stark smärta i övre buken eller blodig diarré eller blodiga kräkningar.

Lever och gallvägar:

Mycket sällsynta: störningar i leverfunktionen, leverskador, speciellt vid långvarig behandling, nedsatt leverfunktion, akut leverinflammation.

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga: olika hudutslag, ljuskänslighet.

Mycket sällsynta: allvarliga kutana biverkningar (SCAR) (inklusive *erythema multiforme*, exfoliativ dermatit, Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys), alopeci.

Svåra hudinfektioner och komplikationer i mjukdelar kan förekomma i undantagsfall i samband med vattkoppor (se även Infektioner och infestationer).

Ingen känd frekvens: läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), ljuskänslighetsreaktioner.

Njurar och urinvägar:

Sällsynta: skador i njurvävnaden (papillär njurnekros), speciellt vid långvarig behandling, ökad serumkoncentration av urinsyra i blodet.

Mycket sällsynta: minskad urinutsöndring och utveckling av svullnad, speciellt om patienten lider av arteriell hypertension eller nedsatt njurfunktion, nefrotiskt syndrom, interstitiell nefrit, som kan vara förknippad med akut njursvikt.

Njurarnas funktion ska därför övervakas regelbundet.

Undersökningar:

Sällsynta: ökade koncentrationer av blodurea samt serumkoncentrationer av transaminas och alkaliskt fosfatas, minskade hemoglobin- och hematokritvärden, hämning av trombocyttaggregation, förlängd blödningstid, minskad serumkoncentration av kalcium, ökad serumkoncentration av urinsyra.

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 på en överdosering

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 matsmältningssystemet 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 patienterna. I allvariga förgiftningsfall kan det förekomma metabol acidosis och förlängning av protrombintiden/INR-tiden, vilket kan bero på störningar i blodcirkulationens koagulationsfaktorer. Akuta störningar i njurfunktionen och leverskador kan uppträda. Förvärrad astma är möjlig hos astmapatienter.

Behandling av en överdosering

Behandlingen ska vara symptomatisk och stödja 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 ska de behandlas intravenöst med diazepam eller lorazepam. Astma behandlas med luftvägsvidgande 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 hämma effekten av en låg dos acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation när preparaten intas 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 huvudsakliga metaboliter och utsöndras huvudsakligen via njurarna. Ibuprofen utsöndras antingen oförändrat eller som huvudsakliga konjugater tillsammans med en liten mängd oförändrat ibuprofen. Utsöndringen via njurarna är både snabb och fullständig. Elimineringens halveringstid 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 av den subkroniska och kroniska toxiciteten av ibuprofen. Iakttagelser från andra studier som utredde mutageniteten av ibuprofen *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, råttor och mus). I reproduktionsstudier 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 rättungar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol
Xantangummi
Flytande maltitol
Polysorbat 80
Sackarinnatrium
Citronsyramonohydrat (för justering av pH)
Magnesiumaluminiumsilikat
Natriumbensoat (E211)
Jordgubbsarom (innehåller propylenglykol)
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Varaktighet under användningstid: 12 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasflaska, som är förseglad med ett garantiförsäkrat, barnsäkert lock.

Förpackningsstorlekar: 60 ml, 80 ml, 100 ml, 150 ml och 200 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Förpackningen innehåller en tudelad doseringssked, vars mått är 1,25 ml, 2,5 ml eller 5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Omskakas väl före användning. 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

28530

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.11.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 30.10.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.12.2023