

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ardinex 400 mg/30 mg, kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää:

Vaikuttavat aineet: ibuprofeeni 400 mg ja kodeiinifosfaattihemihydraatti 30 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valmisteen kuvaus: valkoinen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, noin 17 mm x 8 mm x 6,6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ardinex on tarkoitettu lievän ja keskivaikean kivun oireenmukaiseen hoitoon aikuisille, kun kipua ei saada lievitettyä käyttämällä muita kipulääkkeitä, kuten parasetamolia tai ibuprofeenia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Aikuiset:

1 tabletti 4-6 tunnin välein. Annos ei saa ylittää 6 tablettia (2400 mg ibuprofeenia / 180 mg kodeiinia) 24 tunnin aikana.

Iäkkäät potilaat:

Annoksen muutokseen ei ole tarvetta, ellei potilaalla ole munuaisten tai maksan vajaatoimintaa tai mahdollista herkkyttä opioidien keskushermostovaikutuksille tai eturauhasen liikakasvua. Tällöin annostus tulee arvioida yksilöllisesti.

Pediatriset potilaat:

Ardinex-tabletteja ei suositella annettavaksi lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Munuaisten vajaatoiminta:

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annos tulee pitää mahdollisimman pienenä ja munuaisten toimintaa tulee tarkkailla (vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta:

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annos tulee pitää

mahdollisimman pienenä ja maksan toimintaa tulee tarkkailla (vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat ks. kohta 4.3).

Antotapa

Ruoansulatuskanavan ärsytyksen välttämiseksi tämä lääkevalmiste tulee ottaa ruokailun yhteydessä tai ruoan kanssa. Jos potilaalla on ruoansulatusvaivoja, tulisi lääkärin kanssa keskustella ennen tämän lääkkeen ottoa.

Ardinex-tabletit tulee ottaa vesilasillisen kanssa. Jotta vältetään epämukavalta tunteelta suussa ja kurkun ärsytykseltä, tabletit tulee niellä kokonaisina eikä niitä saa pureskella, rikkoa, murskata tai imeskellä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys ibuprofeenille, kodeiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Akuutti tai aiemmin sairastettu maha/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto (ainakin kaksi varmistettua erillistä haavauma- tai verenvuotoepisodia).

Aiemmin sairastettu ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.

Ardinex-tabletteja ei tule antaa potilaille, joilla asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden käyttö on aiheuttanut astmaa, urtikariaa tai muita allergisia reaktioita.

Vaikea astma tai hengitysvajaus.

Krooninen ummetus.

Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV).

Vaikea maksan vajaatoiminta.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta, glomerulussuodosnopeus alle 30 ml/min.

Tulehduksellinen suolistosairaus tai suolistoverenvuotoja.

Ardinex-tabletteja ei tule antaa potilaille, joilla on lisääntynyt verenvuototaipumus.

Viimeinen raskauskolmannes.

Imettävät naiset (ks. kohta 4.6).

Potilaat, joiden tiedetään olevan ultranopeita CYP2D6-metaboloijia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleiset varoitukset

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joiden samanaikainen lääkitys saattaa lisätä haavaumien tai verenvuodon riskiä.

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alempana ruoansulatuskanavaan ja

verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset).

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille - erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia.

Kodeiini voi aiheuttaa sekavuutta ja ylisedaatiota iäkkäillä potilailla. Näitä oireita voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi.

Ardinex-tabletteja on käytettävä varoen potilaille, joilla on matala verenpaine, hypotyreoosi, kouristustaipumus, kohonnut kallonsisäinen paine tai pään alueen vamma.

Ardinex-tabletteja on käytettävä varoen henkilöille, joilla on maksan, munuaisten tai sydämen vajaatoiminta, sillä tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttö saattaa heikentää munuaisten toimintaa. Muiden kipulääkkeiden samanaikainen käyttö lisää tätä riskiä. Potilailla, joilla on munuaisten, maksan tai sydämen vajaatoimintaa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan sekä maksan ja munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti erityisesti potilailla, joita on hoidettu pitkään (ks. kohta 4.3).

Alkoholin samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Taustalla olevien infektioiden oireiden peittyminen

Ardinex 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 Ardinex-valmistetta käytetään infektioon liittyvän kuumeen tai kivun lievittämiseen, infektiota on seurattava tiiviisti. Avohoidossa olevan potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos oireet jatkuvat tai pahenevat.

CYP2D6 metabolia

Kodeiini metaboloituu CYP2D6-maksaentsyymin välityksellä aktiiviseksi metaboliitiksi morfiiniksi. Jos potilaalla on tämän entsyymin vajaus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajaus. Jos potilas on kuitenkin voimakas tai ultranopea metaboloija, opioidimyrkytykseen liittyvien haittavaikutusten ilmenemisen riski on suurentunut jopa yleisesti käytettävillä annoksilla. Nämä potilaat muuntavat kodeiinia morfiiniksi nopeasti, jolloin morfiinin pitoisuus on odotettua suurempi.

Opioidimyrkytyksen tavallisia oireita ovat mm. sekavuus, uneliaisuus, pinnallinen hengitys, pienet pupillit, pahoinvointi, oksentelu, ummetus ja ruokahaluttomuus. Vakavissa tapauksissa potilaalla voi olla mahdollisesti henkeä uhkaavan ja erittäin harvoin kuolemaan johtavaan verenkierron tai hengityksen lamaantumiseen liittyviä oireita.

Eri populaatioissa arvioidut ultranopeiden metaboloijien osuudet on kuvattu seuraavassa:

| Populaatio | Prevalenssi % |
|-----------------------------|----------------------|
| Afrikkalaiset/etiopialaiset | 29 % |
| Afroamerikkalaiset | 3,4-6,5 % |
| Aasialaiset | 1,2-2 % |
| Valkoihoiset | 3,6-6,5 % |
| Kreikkalaiset | 6,0 % |
| Unkarilaiset | 1,9 % |
| Pohjoiseurooppalaiset | 1-2 % |

Naisten hedelmällisyys

Ardinex voi heikentää hedelmällisyyttä, eikä sitä suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Ardinex-tablettien käytön lopettamista on harkittava naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

Ruoansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot

Ruoansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, on raportoitu kaikilla tulehduskipulääkkeillä hoidon vaiheesta, ennakoivista oireista tai aiemmin ilmenneistä vaikeista ruoansulatuskanavan haittavaikutuksista riippumatta.

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.

Samanaikaisten suojaavien lääkkeiden, kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien määräämistä näille potilaille on myös harkittava kuten myös potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka voi lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. alla ja kohta 4.5).

Samanaikaista ibuprofeenin ja muiden tulehduskipulääkkeiden (NSAID), mukaan lukien syklo-oksigenaasi-2 (COX-2) selektiivisten estäjien, käyttöä tulisi välttää haavaumien ja verenvuotojen riskin suurentumisen vuoksi (ks. kohta 4.5).

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

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

Jos ruoansulatuskanavan haavaumia tai verenvuoto ilmenee, potilaan on lopetettava Ardinex-tablettien käyttö.

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

Kodeiinia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on sappitiehyen sairaus mukaan lukien akuutti haimatulehdus, sillä kodeiini voi aiheuttaa Oddin sulkijan spasmin ja vähentää sappi- ja haimaeritystä.

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, on verenpainetauti ja/tai lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita seurattava ja neuvottava asianmukaisesti.

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

Vaikutukset hengityselimiin

Koska Ardinx-tabletit sisältävät kodeiinia ja ibuprofeenia niitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on ollut keuhkoastma, pitkäaikainen nuha tai allergisia sairauksia kuten bronkospasmi, nokkosihottuma tai angioedeema. Ibuprofeeni saattaa aiheuttaa astmaoireita erityisesti sellaisille henkilöille, jotka ovat yliherkkiä asetyylisalisylihapolle. Kodeiini voi muiden opioidien tavoin lamata hengitystä. Vaikutukset vaihtelevat lievistä oireista henkeä uhkaaviin keuhkospasmeihin.

Opioidivaikutukset

Kodeiini voi aiheuttaa riippuvuutta. Pitkäaikaisessa käytössä voi kehittyä fyysinen riippuvuus, myös ristitoleranssi muihin opioideihin nähden on mahdollinen. Fyysisen riippuvuuden mahdollisuus huomioiden kodeiinin pitkäaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on aiemmin todettu lääkeaineriippuvuus.

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on riippuvuushäiriö.

Opioidien, mukaan lukien kodeiini, pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa tai pahentaa kroonista ummetusta. Vaikka suoliston toleranssi opioidivaikutukselle on kehittynyt, potilaat, jotka pitkäkestoisesti hoitavat kroonista sairauttaan kärsivät ummetuksesta.

Opioideja (esim. kodeiini) sisältävien valmisteiden ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä opioideja (esim. kodeiini) sisältäviä valmisteita samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Ihovaikutukset

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyen on raportoitu hyvin harvoin vaikeita, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, kuten ekfoliativista dermatiittia, Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat altteimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheessa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Akuutista yleistyneestä eksantematoottisesta pustuloosista (AGEP) on ilmoitettu ibuprofeenia sisältävien tuotteiden yhteydessä. Ardinx-tablettien käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Munuaisvaikutukset

Varovaisuutta tulee noudattaa aloitettaessa ibuprofeenilääkitys potilaille, jotka kärsivät huomattavasta dehydraatiosta.

Ibuprofeeni voi pitkäaikaisessa käytössä muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin aiheuttaa papillaarinekroosia tai muita munuaisvaurioita. Munuaistoksisuutta on ilmennyt myös potilailla, joilla munuaisten prostaglandiinit ovat kompensatorisesti ylläpitäneet munuaisten verenvirtausta. Näillä potilailla ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen annostelu saattaa aiheuttaa annoksesta riippuvaisen prostaglandiinien muodostumisen vähenemisen, josta seuraa munuaisten verenvirtauksen väheneminen, joka puolestaan voi jouduttaa munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä. Eniten alttiina tälle vaikutukselle ovat vanhuksset ja potilaat, joilla on munuaisten, sydämen tai maksan vajaatoiminta tai potilaat, joilla on diureetti- tai ACE:n estäjälääkitys. Ei-steroidisen tulehduskipulääkehoidon keskeyttäminen palauttaa tilanteen yleensä hoitoa edeltäneelle tasolle.

Hematologiset vaikutukset

Ibuprofeeni voi muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin estää verihutaleiden aggregaatiota ja siten pidentää vuotoaikaa.

Ardinex-tabletteja tulee käyttää varoen potilaille, joilla on antikoagulanttihoito. Protombiiniaikaa tulee seurata päivittäin muutamien päivien ajan hoidon alussa.

Aseptinen meningiitti

Aseptista meningiittiä on havaittu harvoin ibuprofeenin käytön yhteydessä. Vaikka oire todennäköisimmin ilmenee potilailla, joilla on SLE-tauti (systeminen lupus erythematosus) ja siihen liittyvä sidekudossairaus, sitä on raportoitu esiintyvän myös potilailla, joilla ei ole ollut edeltävää kroonista sairautta.

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joita hoidetaan alla mainituilla lääkeaineilla. Joidenkin potilaiden kohdalla yhteisvaikutuksia näiden lääkeaineiden välillä on raportoitu.

Diureetit, beetasalpaajat, ACE:n estäjät ja angiotensiini II-antagonistit:

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien, beetasalpaajien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. Lisäksi diureetit voivat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuuden riskiä.

Potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat) ACE:n estäjän, angiotensiini II-antagonistin tai beetasalpaajan samanaikainen käyttö syklo-oksigenaasin estäjien kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen. Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Tästä johtuen tulehduskipulääkkeiden ja ACE:n estäjien, beetasalpaajien tai angiotensiini II-antagonistien yhdistelmää tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälän hoidon aikana.

Ibuprofeenia sisältäviä valmisteita ei tule käyttää samanaikaisesti muiden ruoansulatuskanavan verenvuotoriskiä lisäävien lääkeaineiden kanssa.

Antikoagulantit: Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet: Tulehduskipulääkkeitä ei tulisi antaa yhdessä verihutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden kuten tiklodipiinin kanssa suurentuneen verihutaleiden toiminnan eston vuoksi. Lisääntynyt ruoansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät:

Sekä selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät että tulehduskipulääkkeet lisäävät verenvuotojen riskiä esim. maha-suolikanavassa. Riski suurentuu, kun näitä lääkkeitä käytetään yhtäaikaaisesti (ks. kohta 4.4). Mekanismi voi mahdollisesti olla yhteydessä verihutaleiden vähentyneeseen serotoniininottoon.

Metotreksaatti: Tulehduskipulääkkeet, mukaan lukien ibuprofeeni, voivat estää metotreksaatin tubulaarisen erityksen ja näin vähentää sen puhdistumaa.

Aminoglykosidit: Tulehduskipulääkkeet saattavat hidastaa aminoglykosidien eliminaatiota.

Sydänglykosidit: Tulehduskipulääkkeet saattavat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, alentaa glomerulussuodosnopeutta ja suurentaa sydänglykosidien pitoisuutta plasmassa.

Digoksiini: Ibuprofeeni vähentää digoksiinin munuaispuhdistumaa, jolloin digoksiinin pitoisuus seerumissa kasvaa.

Litium: Ibuprofeeni vähentää litiumin munuaispuhdistumaa, jolloin litiumin pitoisuus seerumissa kasvaa.

Siklosporiini ja takrolimuusi: Munuaistoksisuus voi lisääntyä, koska ibuprofeeni heikentää munuaisten verenkiertoa.

Kortikosteroidit: Lisääntynyt ruoansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Kolestyramiini: Kolestyramiinin ja ibuprofeenin yhtäaikainen käyttö saattaa vähentää ibuprofeenin imeytymistä maha-suolikanavasta. Kliininen merkitys on epävarma.

Neidonhiuspuu-uute (*Ginkgo biloba*): Yhteiskäyttö ibuprofeenin kanssa saattaa lisätä verenvuotojen riskiä.

Mifepristoni: Tulehduskipulääkkeiden, mukaan lukien ibuprofeeni, antiprostaglandiini-ominaisuuksista johtuen mifepristoni-valmisteiden teho voi teoriassa heikentyä. On rajallista näyttöä siitä, ettei tulehduskipulääkkeen antaminen samana päivänä prostaglandiinin kanssa haittaisi mifepristonin tai prostaglandiinin vaikutusta kohdunkaulan kypsymiseen tai kohdun supistumiseen, ja ettei lääkkeellisen raskaudenkeskeytyksen kliininen teho vähenisi.

Monoamiinioksidaasin estäjät: Opiaattiagonistit saattavat voimistaa MAO:n estäjien vaikutusta ja lisätä keskushermostovaikutusta sekä hengitystä lamaavia vaikutuksia.

CYP2D6:n estäjät: CYP2D6:n estäjät (esim. kinidiini, fluoksetiini) vähentävät morfiinin muodostumista kodeiinista. Kodeiinin analgesiavaikutus voi merkittävästi heikentyä.

Kinoloniantibiootit: Eläinkokeet ovat osoittaneet tulehduskipulääkkeiden voivan lisätä kinoloniantibioottien käyttöön liittyvää kouristusten riskiä. Tulehduskipulääkkeitä ja kinoloniantibiootteja käyttävillä potilailla voi olla suurempi riski saada kouristuksia.

Sulfonyyliureat: Tulehduskipulääkkeet saattavat voimistaa sulfonyyliureaa sisältävien lääkkeiden vaikutuksia. Hypoglykemiaa on raportoitu harvoin potilailla, jotka ovat käyttäneet ibuprofeenia sulfonyyliurealääkityksen aikana.

Tsidovudiini: Hematologisen toksisuuden riski voi lisääntyä, kun tulehduskipulääkkeitä, mukaan lukien ibuprofeeni, annetaan samanaikaisesti tsidovudiinin kanssa. HIV-positiivisilla hemofiliapotilailla on todettu suurentunut hemartroosien ja hematoomien riski, kun tsidovudiinia on annettu yhdessä ibuprofeenin kanssa.

CYP2C9:n estäjät: Ibuprofeenin ja CYP2C9:n estäjän samanaikainen käyttö voi suurentaa altistusta ibuprofeenille (CYP2C9:n substraatti). Vorikonatsolilla ja flukonatsolilla (CYP2C9-estäjiä) tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että nämä lääkeaineet suurensivat altistusta S(+)-ibuprofeenille noin 80-100 %. Kun ibuprofeenia ja voimakkaita CYP2C9-estäjiä käytetään samanaikaisesti, ibuprofeeniannoksen pienentäminen on harkittava, etenkin käytettäessä samaan aikaan suurta annosta ibuprofeenia ja joko vorikonatsolia tai flukonatsolia.

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet: Kodeiini saattaa voimistaa keskushermostoa lamaavien

lääkeaineiden (muut opiaatit, antihistamiinit, ahdistuneisuuslääkkeet, rauhoittavat lääkkeet, unilääkkeet, antipsykootit, neuroleptit sekä alkoholi) vaikutusta.

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja vastaavanlaiset lääkkeet:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioideja (esim. kodeiini) sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Antikolinergit: Antikolinergit tai muut antikolinergistä vaikutusta omaavat lääkeaineet saattavat lisätä virtsaummen ja/tai ummetuksen riskiä, kun niitä käytetään yhdessä opioidianalgeettien, mukaan lukien kodeiini, kanssa. Tämä voi johtaa suolilamaan.

Alkoholi: Voi lisätä kodeiinin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.

COX-2:n estäjät ja muut tulehduskipulääkkeet: Yhteiskäyttöä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa, mukaan lukien COX-2:n selektiiviset estäjät, tulisi välttää niiden mahdollisen additiivisen vaikutuksen johdosta.

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

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida pienen asetyyylisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihutaleiden 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 asetyyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ibuprofeenin käyttöä raskausaikana ei suositella, koska lääkkeen turvallisuusprofiilia ei ole vahvistettu.

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin esto voi vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai alkion- tai sikiönkehitykseen. Epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että prostaglandiinisynteesiä estävän aineen käyttö alkuraskauden aikana suurentaa keskenmenoriskiä sekä sydämen epämuodostumien ja gastroskiisin riskiä. Absoluuttinen sydämen epämuodostumien riski suureni alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan suurentuvan hoidon annoksen ja keston myötä.

Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesiä estävän aineen käytön on osoitettu lisäävän eläinalkioiden kuolemia sekä ennen kohdun limakalvoon kiinnittymistä että sen jälkeen ja lisäävän alkio- ja sikiökuolemia. Lisäksi eri epämuodostumien (myös sydän- ja verisuoniepämuodostumien) esiintymistiheyden on ilmoitettu suurentuneen eläimillä, jotka saivat prostaglandiinisynteesiä estävää ainetta organogeneesin aikana.

Ardinex-tabletteja ei pidä käyttää ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos nainen käyttää Ardinex-tabletteja yrittäessään tulla raskaaksi tai ensimmäisen tai toisen raskauskolmanneksen aikana, annoksen on oltava mahdollisimman pieni ja hoidon keston mahdollisimman lyhyt.

Kolmannen raskauskolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat aiheuttaa sikiölle seuraavia haittoja:

- Kardiopulmonaarinen toksisuus (valtimotiehyen enneaikainen sulkeutuminen ja pulmonaarinen hypertensio).
- Munuaistoiminnan häiriöt, jotka voivat edetä munuaisten vajaatoiminnaksi, jonka yhteydessä esiintyy lapsiveden niukkuutta.

Raskauden lopussa kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat aiheuttaa äidille ja vastasyntyneelle seuraavia haittoja:

- Verenvuotoajan mahdollinen piteneminen, aggregaatiota estävä vaikutus voi ilmetä pienilläkin annoksilla.
- Kohdun supistuksien estyminen, joka voi viivyttaa tai pidentää synnytystä.

Kodeiini voi pidentää synnytystä. Suuriannoksinen kodeiini lähellä synnytystä voi aiheuttaa vastasyntyneen hengitysvaikeuksia. Ardinex-tablettien käyttöä synnytyksen aikana ei suositella, jos lapsi on enneaikainen. Opioidianalgeetit läpäisevät istukan. Kodeiini voi aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireita, jos kodeiinia sisältävä lääkitys on annettu synnytyksestä edeltävinä päivinä. Tämän vuoksi vastasyntynyttä on tarkkailtava tarkasti, jos synnyttävä äiti on käyttänyt opiaatteja synnytyksen aikana (naloksonia saatetaan tarvita, jos hengitysvaikeudet ovat vakavia).

Tästä syystä Ardinex on vasta-aiheinen kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Imetys

Sekä ibuprofeeni että kodeiini erittyvät äidinmaitoon. Kodeiinia ei pidä käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Tavanomaisia hoitoannoksia käytettäessä rintamaidossa saattaa olla erittäin pieniä määriä kodeiinia ja sen aktiivista metaboliittia ja on epätodennäköistä, että tällä olisi haitallista vaikutusta imetettävään lapseen. Jos potilas on kuitenkin ultranopea CYP2D6-metaboloija, aktiivista metaboliittia morfinia saattaa olla rintamaidossa, mikä erittäin harvinaisissa tapauksissa saattaa aiheuttaa imeväiselle opioidimyrkytyksen oireita, jotka voivat olla kuolemaan johtavia.

Hedelmällisyys

Ardinex voi heikentää hedelmällisyyttä, eikä sitä suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Ardinex-tablettien käytön lopettamista on harkittava naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Haittavaikutukset kuten sekavuus, huimaus, heikkous ja näköhäiriöt ovat mahdollisia tulehduskipulääkkeiden oton jälkeen. Kodeiinista johtuva sedaatio ja reaktioajan muutos ovat mahdollisia. Näissä tapauksissa, potilaan ei tulisi ajaa autolla eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Ruansulatuselimistö

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruoansulatuskanavaan. Haavaumia (ulkuksia), perforaatioita tai ruoansulatuskanavan verenvuotoja voi esiintyä. Nämä voivat olla joskus hengenvaarallisia - etenkin iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, närästystä, vatsakipua, veriulosteita, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta ja koliitin tai Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4) on raportoitu lääkkeen käytön jälkeen. Harvemmin on todettu gastriittia.

Immuunijärjestelmä

Yliherkkyysoireita on raportoitu tulehduskipulääkehoidon yhteydessä. Reaktioita voivat olla (a) epäspesifinen allerginen reaktio ja anafylaksia, (b) hengitysteihin liittyvät oireet kuten astma, astman paheneminen, bronkospasmi tai dyspnea tai (c) erilaiset ihohäiriöt, mukaan lukien erityyppiset ihottumat, kutina, nokkosihottuma, purppura ja angioedeema, sekä harvemmin eksfoliativinen ja

rakkuloiva ihotauti (mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja erythema multiforme).

Infektiot

Ihoinfektiioon liittyvien tulehdusten pahenemista (esim. nekrotisoivan faskiitin kehittymistä) on kuvattu tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä. Jos infektion oireita ilmenee tai ne pahenevat ibuprofeenin käytön aikana, potilasta on kehoitettava menemään viipymättä lääkäriin.

Haittatapahtumat, jotka on todettu ainakin mahdollisesti olevan yhteydessä ibuprofeeniin on esitetty elinjärjestelmän ja MedDRA yleisyysluokituksen mukaan: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Ibuprofeenin vaikutukset

| Elinjärjestelmä | Yleisyys | Haittavaikutus |
|--|-------------------|--|
| Infektiot | Melko harvinainen | Riniitti |
| | Harvinainen | Aseptinen meningiitti |
| Veri ja imukudos | Melko harvinainen | Leukopenia, trombosytopenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia ja hemolyyttinen anemia |
| Immuunijärjestelmä | Harvinainen | Anafylaktinen reaktio |
| Psyykkiset häiriöt | Melko harvinainen | Unettomuus, ahdistuneisuus |
| | Harvinainen | Depressio, sekavuus |
| Hermosto | Yleinen | Päänsärky, huimaus |
| | Melko harvinainen | Parestesia, uneliaisuus |
| | Harvinainen | Näköhermon tulehdus |
| Silmät | Melko harvinainen | Näön heikkeneminen |
| | Harvinainen | Toksinen optikusneuropatia |
| Kuulo ja tasapainoelin | Melko harvinainen | Alentunut kuulo, tinnitus, kierto huimaus |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Melko harvinainen | Astma, bronkospasmi, dyspnea |
| Ruoansulatuselimistö | Yleinen | Dyspepsia, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ilmavaivat, ummetus, meleena, verioksenus, maha-suolikanavan verenvuoto |
| | Melko harvinainen | Gastriitti, duodenaaliulkuus, mahahaava, suun haavaumat, ruoansulatuskanavan perforaatio |
| | Hyvin harvinainen | Pankreatiitti |
| | Tuntematon | Koliitti, Crohnin tauti |
| Maksa ja sappi | Melko harvinainen | Hepatiitti, keltaisuus, maksan toimintahäiriöt |
| | Harvinainen | Maksavaurio |
| | Hyvin harvinainen | Maksan vajaatoiminta |
| Iho ja ihonalainen kudos | Yleinen | Ihottuma |
| | Melko harvinainen | Nokkosihottuma, kutina, purppura, angioedeema, valoyliherkkyys |
| | Hyvin harvinainen | Rakkuloivat ihoreaktiot kuten |

| | | |
|---|-------------------|---|
| | | Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja erythema multiforme. |
| | Tuntematon | Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS-oireyhtymä), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) |
| Munuaiset ja virtsatiet | Melko harvinainen | Interstitiaalinefriitti, nefrootinen syndrooma ja munuaisten vajaatoiminta |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Yleinen | Väsytys |
| | Harvinainen | Turvotus |
| Sydän | Tuntematon | Sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti |
| Verisuonisto | Tuntematon | Kohonnut verenpaine |

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) (ks. kohta 4.4).

Ruoansulatuskanavan haavaumat (ulkukset), perforaatiot tai verenvuodot voivat olla joskus hengenvaarallisia etenkin iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4).

Ibuprofeeni voi pidentää vuotoaikaa estämällä verihiutaleiden aggregaatiota palautuvasti.

Raportoiduista aseptisen meningiitin tapauksista suurimmassa osassa taustalla oli jonkin tyyppinen autoimmuunisairaus (erityisesti SLE sekä siihen liittyvä sidekudossairaus).

Turvotuksia, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa sekä haavaisen koliitin ja Crohnin taudin pahenemista on raportoitu tulehduskipulääkehoidon yhteydessä.

Opioidivaikutukset

Kodeiinilla voi olla tyypillisiä opioidivaikutuksia. Näiden oireiden esiintyminen ja vaikeusaste riippuvat käytetystä annoksesta, hoidon kestosta ja yksilöllisestä herkkydestä. Vaikutuksia ovat:

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Bronkospasmi, hengityslama

Psyykkiset häiriöt:

Sekavuus

Hermosto:

Yleinen: Heitehuimaus, sedaatio ja uneliaisuus

Tokkuraisuus, astenia

Ruoansulatuselimistö:

Yleinen: Ummetus, pahoinvointi ja oksentelu

Immuunijärjestelmä:

Ihottuma, urtikaria, allergiset reaktiot

Munuaiset ja virtsatiet:

Virtsaumpi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Toleranssia ja riippuvuutta saattaa kehittyä, varsinkin käytettäessä pitkäaikaisesti suuria määriä kodeiinia. Riski kodeiiniriippuvuuden kehittymiselle on pieni verrattuna morfiiniin, mutta tämä mahdollisuus tulee kuitenkin ottaa huomioon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Ibuprofeeni

Toksisuus

Toksisuuden merkkejä ja oireita ei yleensä ole esiintynyt alle 100 mg/kg annoksilla lapsilla eikä aikuisilla. Joissakin tapauksissa voidaan kuitenkin tarvita elintoimintoja tukevaa hoitoa. Lapsilla on havaittu toksisuuden merkkejä ja oireita suun kautta otetun vähintään 400 mg/kg annoksen jälkeen.

Oireet

Useimmilla huomattavia ibuprofeeniannoksia suun kautta ottaneilla potilailla esiintyy oireita 4–6 tunnin kuluessa yliannostuksesta.

Yleisimmin raportoituja ibuprofeeniyliannostuksen oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, letargia ja uneliaisuus. Yliannoksen keskushermostovaikutuksia ovat mm. päänsärky, tinnitus, heitehuimaus, kouristuskohotukset ja tajunnan menetys. Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu myös silmävärvettä, metabolista asidoosia, hypotermiaa, munuaisvaikutuksia, ruoansulatuskanavan verenvuotoa, koomaa, hengityskatkoksia ja keskushermosto- ja hengityslamaa. Myös kardiovaskulaaritoksisuutta, joka ilmenee mm. hypotensiona, bradykardiana ja takykardiana, on ilmoitettu. Huomattavissa yliannostustapauksissa voi esiintyä munuaisten vajaatoimintaa ja maksavaurioita.

Kodeiini

Akuutin kodeiinin yliannostuksen yhteydessä raportoidut oireet ovat: kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, somnolenssi, uneliaisuus, päänsärky, kouristukset, muutokset verenpaineessa, rytmihäiriöt, takykardia, ihottumat, mioosi, kuiva suu, maha-suolikanavan oireet, pahoinvointi, oksentelu, kutina, ataksia ja ihon turvotus. Hengitysvajausta ja kuolemantapauksia on myös raportoitu.

Hoito

Ibuprofeenia ja kodeiinia sisältävien tablettien yliannostuksen hoitoon pätevät yleiset lääkemyrkytyksen hoito-ohjeet lääkehiiltä käyttäen. Mahan tyhjennystä ja supportiivista hoitoa suositellaan, jos edeltävän tunnin aikana nielty ibuprofeenimäärä ylittää annoksen 400 mg/kg. Jos tarpeen, seerumin elektrolyyttitasapaino tulee korjata. Ibuprofeenin yliannostukseen ei ole spesifistä vastalääkettä. Kodeiinin yliannostuksessa voidaan parenteraalista naloksonia antaa elvytyksen yhteydessä, jos vakava hengitys- ja/tai verenkiertolama esiintyy. Ajantasaisia tietoja saa Myrkytystietokeskuksesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Opioidien ja muiden analgeettien yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: N02AJ08

Ibuprofeeni on propionihapon johdannainen, jolla on analgeettisia, antipyreettisiä ja anti-inflammatorisia vaikutuksia. Sen uskotaan vaikuttavan perifeerisesti estämällä prostaglandiinisynteesiä ja vaikuttamalla kivun kemiallisiin välittäjäaineisiin.

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida pienen asetyylisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihutaleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa asetyylisalisyylihapolla on havaittu heikentynyttä vaikutusta tromboksaanin muodostumiseen ja verihutaleiden 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).

Kodeiini on keskushermostoon vaikuttava heikko kipulääke. Kodeiini vaikuttaa μ -opioidireseptorien kautta, vaikka kodeiinilla on heikko affiniteetti näihin reseptoreihin ja sen kipua lievittävä vaikutus perustuu kodeiinin muuntumiseen morfiiniksi. Noin 10 % kodeiinista metaboloituu morfiiniksi. Kodeiini vapauttaa histamiinia enemmän kuin morfiini.

Kodeiini on osoitettu tehokkaaksi akuutin nosiseptiivisen kivun lievityksessä erityisesti silloin, kun sitä käytetään yhdessä muiden kipulääkkeiden, kuten parasetamolin, kanssa.

Erityyppisten vaikutusmekanismien vuoksi ibuprofeenin ja kodeiinin yhteiskäyttö mahdollistaa paremman kivunlievityksen.

5.2 Farmakokineetiikka

Ibuprofeeni on rasemaatti ja vaikutus perustuu S(+)-muotoon.

Imeytyminen

Ibuprofeeni imeytyy nopeasti mahasuolikanavasta ja sen hyötyosuus on 80–90 %. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 2 tunnin (mediaani) kuluessa, kun Ardinex otetaan runsasrasvaisen aterian jälkeen.

Kodeiini ja sen suolat imeytyvät mahasuolikanavasta, myös rektaalista imeytymistä on raportoitu. Runsa rasvaisen aterian jälkeen suun kautta otetun Ardinex-tablettien huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1.75 tunnissa (mediaani).

Ardinex-tablettien vertailevat kliiniset yhteisvaikutus- ja hyötyosuustutkimukset osoittivat, että ibuprofeeni–kodeiini-yhdistelmävalmisteella on sama hyötyosuus kun vaikuttavilla aineilla erikseen otettuina. Nämä tutkimukset osoittivat, että näiden kahden aineen yhdistelmän farmakokineetiikka ja hyötyosuus eivät eroa niiden yksilöllisestä farmakokineetikasta ja hyötyosuudesta.

Jakautuminen

Ibuprofeeni sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (99 %). Ibuprofeenin jakautumistilavuus on pieni, noin 0,12–0,2 l/kg aikuisilla.

Kodeiini sitoutuu plasman proteiineihin vähäisessä määrin, 7–25 %. Sen jakautumistilavuus on keskimäärin 2,6 l/kg, osoittaen runsaan jakautumisen kudoksiin. Kodeiini läpäisee veri-aivoesteen. Pitoisuus plasmassa ei ole suorassa yhteydessä pitoisuuteen aivoissa eikä kivunlievitykseen.

Biotransformaatio

Ibuprofeeni metaboloituu nopeasti maksassa sytokromi P450:n, erityisesti CYP2C9:n, kautta kahdeksi inaktiiviseksi metaboliitiksi (2-hydroksi-ibuprofeeni ja 3-karboksi-ibuprofeeni). Hieman alle 90 % suun kautta otetusta ibuprofeenin annoksesta voidaan havaita virtsasta oksidatiivisena metaboliittina tai niiden glukuronikonjugaatteina. Erittäin pieni määrä ibuprofeenia erittyy muuttumattomana virtsaan.

Kodeiini metaboloituu maksassa. N-glukuronidaatio on tärkein reitti. O-demetylaatio morfiiniksi välittyy CYP2D6:n kautta ja N-demetylaatio norkodeiiniksi välittyy CYP3A4:n kautta. Muita metaboliitteja ovat normorfiini ja hydrokodoni.

Eliminaatio

Ibuprofeenin erittyminen munuaisten kautta on nopeaa ja täydellistä. Eliminaation puoliintumisaika on noin kaksi tuntia. Ibuprofeeni on eliminoitunut käytännössä kokonaan 24 tuntia viimeisen annoksen jälkeen.

Kodeiini ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan munuaisten kautta pääasiassa konjugoituneena glukuronidihappoon. Puoliintumisajan plasmassa on raportoitu olevan 3–4 tuntia suun kautta tai lihakseen tapahtuneen annostelun jälkeen.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Sikäli kun munuaisten vajaatoimintaa ei esiinny, vanhuksilla ja nuorilla on vain pieni kliinisesti merkityksetön ero farmakokineettisessä profiilissa ja ibuprofeenin erittymisessä virtsaan.

Kodeiinin kliininen teho ei näytä muuttuvan iän myötä. Vanhukset altistuvat kuitenkin suuremmassa määrin tietyille haittavaikutuksille (ks. kohta 4.4).

Muut erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten lievää vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on raportoitu suurempi vapaan (S)-ibuprofeenin osuus, suurempi (S)-ibuprofeenin AUC-arvo ja suurempi enantiomeerien AUC:n (S/R)-suhde kuin terveillä verrokeilla.

Dialyysihoitoa saavilla loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla vapaan ibuprofeenin osuus oli noin 3 % verrattuna terveiden vapaaehtoisten noin 1 %:iin. Vaikea munuaisten vajaatoiminta voi johtaa ibuprofeenin metaboliittien kertymiseen elimistöön. Tämän merkitys ei ole tiedossa. Metaboliitit voidaan poistaa hemodialyysin avulla (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Kodeiinin puoliintumisaika suurentui 13 tuntiin dialyysihoitoa saavilla loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla verrattuna terveiden vapaaehtoisten 4 tuntiin ilman muutosta farmakodynamiikkaan. Vaikea munuaisten vajaatoiminta voi suurentaa kodeiinin ja sen metaboliittien pitoisuuksia. Glukuronimetaboliitit voidaan poistaa hemodialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta

Alkoholiperäinen maksasairaus, johon liittyi lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta ei aiheuttanut merkittäviä farmakokineettisiä muutoksia.

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla kirroosipotilailla (Child–Pughin pisteet 6–10), joita hoidettiin raseemisella ibuprofeenilla, todettiin keskimäärin kaksinkertainen puoliintumisaika ja

enantiomeerien AUC:n (S/R)-suhde oli huomattavasti pienempi kuin terveillä verrokeilla. Tämä osoittaa heikentynyttä metabolista inaktiivisen (R)-ibuprofeenin muuntumista aktiiviseksi (S)-enantiomeeriksi (ks. kohdat 4.2, 4.3, ja 4.4).

Kodeiinin käyttöä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu; siksi farmakokinetiikka tässä potilasryhmässä ei ole tiedossa. Koska oksidatiivinen entsyymikapasiteetti voi olla huonontunut maksakirroosia sairastavilla potilailla, voidaan olettaa, ettei kodeiini ole kovinkaan tehokas näille potilaille.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ardinex, kalvopäällysteiset tabletit sisältävät seuraavia apuaineita:

Ydin:

Natriumtärkkelysglykolaatti
Silikoitu mikrokiteinen selluloosa
L-leusiini
Talkki

Päällyste:

Metakryylihapo -etyyliakrylaatti kopolymeeri (1:1) dispersio 30%
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 6000
Simetikoniemulsio
Natriumkarboksimeetylluloosa

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ardinex, kalvopäällysteiset tabletit on pakattu PVDC/alumiini- PVC/PVDC läpipainopakkausiin, pahisen laatikon sisään. Jokainen laatikko sisältää 30 kalvopäällystettyä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36
Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31035

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.12.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.10.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.9.2020