

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibuxin 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Ibuxin 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää ibuprofeenia 200 mg tai 400 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

*Ibuxin 200 mg:* Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija 9,1 mm.

*Ibuxin 400 mg:* Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa poikki painettavissa oleva jakouurre toisella puolella, halkaisija 12,1 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tilapäiset kuume- ja kiputilat, kuten nuhakuumeeseen tai influenssaan liittyvät oireet, lihas- ja nivelkivut, päänsärky, reumasärky, kuukautiskivut ja hammassärky.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

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

Tabletti otetaan riittävän nestemäärän, esim. lasillisen vettä kera.

Pitkäaikaiseen käyttöön vain lääkärin määräyksestä.

*Ibuxin 200 mg:*

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

1-2 tablettia tarvittaessa 1-3 kertaa vuorokaudessa.

Lapset (alle 12 vuotta):

Lasten maksimi kerta-annos on 10 mg/kg ja maksimi vuorokausiannos on 30 mg/kg.

- 4-8 vuotta (20-25 kg): 1 tabletti enintään 3 kertaa vuorokaudessa.
- 8-12 vuotta (25-30 kg): 1 tabletti enintään 4 kertaa vuorokaudessa.

*Ibuxin 400 mg:*

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

½-1 tablettia tarvittaessa 1-3 kertaa vuorokaudessa.

#### Lapset (alle 12 vuotta):

Lasten maksimi kerta-annos on 10 mg/kg ja maksimi vuorokausiannos on 30 mg/kg.

- 4-8 vuotta (20-25 kg): ½ tablettia enintään 3 kertaa vuorokaudessa.
- 8-12 vuotta (25-30 kg): ½ tablettia enintään 4 kertaa vuorokaudessa.

#### Pediatriset potilaat

Jos lapsi tai nuori tarvitsee tätä lääkevalmistetta pidempään kuin 3 vuorokauden ajan tai jos hänen oireensa pahenevat, on käännyttävä lääkärin puoleen.

#### Erityispotilasryhmät

##### Iäkkäät potilaat:

Iäkkäillä potilailla on muita potilaita suurempi riski haittavaikutusten vakaville seuraamuksille. Jos tulehduskipulääkkeen käyttöä pidetään välttämättömänä, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja mahdollisimman lyhyttä hoitoaikaa. Tulehduskipulääkehoidon aikana potilaan tilaa on seurattava säännöllisin välein mahdollisten ruoansulatuskanavan verenvuotojen varalta (ks. kohta 4.4). Jos potilaan munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt, on annosta säädettävä yksilöllisesti.

##### Munuaisten vajaatoiminta:

Lievän tai kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ibuprofeenin käytössä on syytä varovaisuuteen. Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, on hoidossa käytettävä pienintä tehokasta annosta ja mahdollisimman lyhyttä hoitoaikaa. Annosta on säädettävä yksilöllisesti (vaikean munuaisten vajaatoiminnan osalta, ks. kohta 4.3).

##### Maksan vajaatoiminta:

Lievässä tai kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa ibuprofeenin käytössä on syytä varovaisuuteen. Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, on hoidossa käytettävä pienintä tehokasta annosta ja mahdollisimman lyhyttä hoitoaikaa. Annosta on säädettävä yksilöllisesti (vaikean maksan vajaatoiminnan osalta, ks. kohta 4.3).

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineille..
- Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV) (ks. kohta 4.4).
- Viimeinen raskauskolmannes (raskausviikot 28-40, ks. kohta 4.6).
- Valmistetta ei pidä antaa potilaille, jotka ovat saaneet bronkospasmeja, astmaoireita, nuhaa, angioedeemaa tai urtikariaa asetyylisalisyylihaposta tai muista anti-inflammatorisista analgeeteista.
- Ruoansulatuskanavan verenvuodolle altistava tila (esim. antikoagulanttihoitoa saavat, hemofiliapotilaat, trombosytopeniaa tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat).
- Aiemmin sairastettu ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio tulehduskipulääkehoidon yhteydessä.
- Akuutti maha/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodtia).
- Veren muodostumiseen liittyvät häiriöt, joiden syitä ei ole selvitetty.
- Vaikea munuaisten ja maksan vajaatoiminta tai vaikeat, kontrolloimattomat sydämeen liittyvät vaivat.
- Serebrovaskulaariset tai muut aktiiviset verenvuodot.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet**

Ibuprofeenia ei pidä käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa mukaan lukien COX-2-spesifiset tulehduskipulääkkeet eli koksibit.

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

### Iäkkäät potilaat:

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.2).

### Ruuansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot:

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä on todettu ruuansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista tai aiemmin ilmenneistä vaikeista ruuansulatuskanavan haittavaikutuksista.

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

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuodosta) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa. Potilaita on varoitettava muista lääkkeistä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten kortikosteroideista, antikoagulanteista (kuten varfariini), selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä (SSRI:t) ja verihituleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

Jos ilmenee ruuansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava *Ibuxin* -tablettien käyttö.

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

Ibuprofeeni saattaa peittää infektion oireet ja löydökset (kuume, kipu ja turvotus).

### Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon:

Eriyiseen harkintaan on syytä ennen hoidon aloittamista potilaille, joilla on joskus ilmennyt hypertensiota ja/tai sydämen vajaatoimintaa, sillä nesteen kertymistä elimistöön, hypertensiota ja turvotuksia on raportoitu NSAID-lääkitysten yhteydessä.

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

### Ihohaittavaikutukset:

Hyvin harvoin on raportoitu vaikeita, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, kuten eksfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiiä liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat alttiimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. *Ibuxin* -tablettien käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Erityiseen varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on:

- systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja sekamuotoinen sidekudossairaus (ks. kohta 4.8)
- synnynnäinen porfyriinimetabolian häiriö (esim. akuutti intermittiivinen porfyria)
- heikentynyt munuaisten toiminta (sillä akuuttia munuaistoiminnan heikentymistä voi ilmetä potilailla, joilla on jokin munuaissairaus jo ennestään)
- heikentynyt maksan toiminta
- jokin allergia (esim. ihoreaktiot muille lääkeaineille, astma, heinänuha), nenän limakalvojen krooninen turvotustila, restriktiivinen hengitystiesairaus,
- tai hoidettaessa potilaita, joille juuri on tehty jokin suurempi leikkaustoimenpide.

Muut varoitukset:

Pitkäaikainen, suurin annoksin toteutettu ja ohjeiden vastainen kipulääkehoito voi johtaa päänsärkyyn, jota ei pidä hoitaa vielä suuremmin kipulääkeannoksin.

Yleisesti ottaen kipulääkkeiden tapakäyttäminen ja etenkin useiden eri kipulääkkeiden samanaikainen käyttö, voi johtaa pysyvään munuaisvaurioon ja aiheuttaa munuaisten vajaatoiminnan riskin (analgeettinen nefropatia).

Vaikeita akuutteja yliherkkyysoireita (esim. anafylaktinen sokki) on harvoissa tapauksissa havaittu. Hoito on keskeytettävä heti ensimmäisten yliherkkyyteen viittaavien merkkien ilmetessä. Terveystieteiden henkilöstön on vastattava yliherkkyysoireiden hoitoon tarvittavista asianmukaisista hoitotoimista.

Vaikeasti kuivuneen potilaan tulisi välttää hoitoa ibuprofeenilla.

Ibuprofeeni saattaa hidastaa veren hyytymistä. Ibuprofeenia tulee käyttää varoen astmapotilaiden hoidossa lisääntyneen astmaohtausvaaran vuoksi. Hoidettaessa potilaita, joilla on sydämen vajaatoiminta, munuais- tai maksasairaus ja joita samanaikaisesti hoidetaan diureeteilla, pitää mahdollinen nesteretentio- ja munuaisten toiminnan heikkeneminen ottaa huomioon.

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

Pediatriiset potilaat

Kuivuneilla lapsilla ja nuorilla on olemassa munuaisten vajaatoiminnan riski.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tulehduskipulääkkeet:

Tavallista suurempi ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen riski.

Ibuprofeenia ei pidä käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa, sillä yhteiskäytössä haitat lisääntyvät.

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 verihiutaleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta

ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että ibuprofeenin säännöllinen, pitkäaikainen käyttö saattaa heikentää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

#### Diureetit, ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat:

Tulehduskipulääkkeet voivat estää loop-diureettien, kuten furosemidin ja bumetanidin diureettista vaikutusta prostaglandiinisynteesin eston kautta.

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää myös beetasalpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Diureetin, ACE:n estäjän tai angiotensiini II reseptorisalpaajan käyttö ibuprofeenin kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät tai iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuvaa. Erityisesti iäkkäiden potilaiden tulee käyttää varoen ibuprofeenia ja ACE:n estäjää tai angiotensiini II reseptorinsalpaajaa.

Potilaiden tulee olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulee harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määräväleihin hoidon aikana. Munuaisvaikutusten, kuten hyperkalemian, riski voi olla tavallista suurempi. Ibuprofeenin ja kaliumia säästävien diureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalemiaan.

#### Antikoagulantit:

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

#### Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI):

Lisääntynyt ruuansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4). Tulehduskipulääkkeitä ei tule yhdistää tiklopidiiniin tai klopidogreeliin, sillä tällöin trombosyyttien toiminnan esto voi tehostua liikaa.

#### Kortikosteroidit:

Lisääntynyt ruuansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

#### Digoksiini, fenytoiini, litium:

Tulehduskipulääkkeiden ja sydänglykosidien samanaikainen käyttö voivat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, riski suurenee sydänglykosidi pitoisuuden noustessa.

Ibuprofeeni pienentää digoksiinin ja litiumin munuaispuhdistumaa, jonka seurauksena seerumin digoksiini- ja/tai litiumipitoisuudet voivat kohota. Seerumin digoksiinipitoisuutta on syytä seurata säännöllisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla digitalisoiduilla potilailla.

Ibuprofeenin ja litiumin yhdistelmää tulee välttää, jos seerumin litiumipitoisuutta ei voida seurata säännöllisesti eikä litiumannosta voida pienentää tarvittaessa.

Ibuprofeenin ja fenytoiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa fenytoiinipitoisuutta plasmassa.

Fenytoiinipitoisuuden seuraamista seerumista ei yleensä tarvita ohjeidenmukaisen ibuprofeenin käytön yhteydessä (enintään 4 päivää).

#### Metotreksaatti:

Ibuprofeeni voi hidastaa metotreksaatin eliminaatiota (suoraan riippuvaista glomerulusfiltraatiosta).

Ibuprofeenin käyttö alle 24 tunnin sisällä ennen tai jälkeen metotreksaatin oton saattaa suurentaa metotreksaatin pitoisuutta seerumissa, ja voi näin lisätä sen toksisia vaikutuksia.

Tulehduskipulääkkeiden käyttöä tulisi välttää niinä päivinä kun potilas käyttää metotreksaattia.

#### Tsidovudiini:

Hemartroosin ja hematoonan suurentuneeseen riskiin viittaavia merkkejä on nähty HIV-positiivisilla hemofiliapotilailla samanaikaisen tsidovudiinin ja ibuprofeenin käytön yhteydessä.

Hematologisen toksisuuden riski voi olla suurentunut, jos tsidovudiinia käytetään samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa.

#### Siklosporiini:

Ibuprofeeni voi hidastaa siklosporiinin eliminaatiota (suoraan riippuvaista glomerulusfiltraatiosta) ja lisätä sen toksisuutta. Mahdollisesta munuaistoksisuusriskiä lisäävästä interaktiosta on olemassa rajalliset viitteet.

#### Sulfonyyliureat:

Kliinisissä tutkimuksissa on nähty NSAID-lääkkeiden ja diabeteslääkkeiden (sulfonyyliureat) välisiä yhteisvaikutuksia. Hypoglykemiaa on raportoitu harvoissa tapauksissa kun sulfonyyliureoita on käytetty samaan aikaan ibuprofeenin kanssa. Veren sokeritason seuranta suositellaan samanaikaisen käytön yhteydessä.

#### Takrolimuusi:

Samanaikainen käyttö lisää riskiä munuaistoksisille vaikutuksille.

#### Probenesidi ja sulfiinipyratsoni:

Probenesidiä tai sulfiinipyratsonia sisältävät lääkkeet saattavat hidastaa ibuprofeenin erittymistä.

#### Aminoglykosidiantibiootit:

Ibuprofeeni voi hidastaa aminoglykosidiantibioottien eliminaatiota (suoraan riippuvaista glomerulusfiltraatiosta) ja lisätä niiden toksisuutta.

#### Kinoloniryhmään kuuluvat antibiootit:

Tulehduskipulääkkeitä ja kinoloniantibiootteja käyttävien potilaiden riski kouristuskohtauksille saattaa olla tavallista suurempi.

#### Mifepristoni:

Mifepistone kilpailee prostaglandiini reseptorista ja sen vaikutus saattaa heikentyä, liittyen sen vaikutusmekanismiin, samanaikaisessa käytössä ibuprofeenin kanssa.

#### CYP2C8 ja CYP2C9 inhibiittorit/indusoijat:

Ibuprofeeni metaboloituu osittain maksan mikrosomaalisten CYP2C8 - ja 2C9 -isoentsyymien katalysoimana. Näiden entsyymien inhibiittorit (kuten vorikonatsoli mikonatsoli, flukonatsoli, gemfibrotsiili tai metronidatsoli) saattavat lisätä ibuprofeenin tehoa ja haittavaikutuksia. Pienempää ibuprofeeni annosta saatetaan tarvita samanaikaisessa käytössä voimakkaan CYP2C9 inhibiittorin kanssa. CYP2C8 ja CYP2C9 -entsyymien indusoijat (rifampisiini tai karbamatsepiini) saattavat heikentää ibuprofeenin tehoa.

#### Resiinit:

Resiinit, kuten kolestyramiini tai kolestipoli saattavat estää ibuprofeenin imeytymistä.

#### Neidonhiuspuu:

Neidonhiuspuu (ginkgo biloba) saattaa suurentaa tulehduskipulääkkeisiin liittyvää verenvuotoriskiä.

## **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

#### Raskaus:

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1.5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja

sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ibuprofeenia ei pitäisi käyttää ellei ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää ibuprofeenia, olisi lääkettä käytettävä mahdollisimman pienenä annoksena ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

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

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

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

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

#### Imetys:

Ibuprofeenia ja sen hajoamistuotteita erittyy ainoastaan hyvin pieninä määrinä rintamaitoon. Koska haitallisia vaikutuksia imeväiseen ei tunneta, ei yleensä ole tarvetta keskeyttää imetystä lyhytaikaisen ja annossuosituksia noudattavan käytön yhteydessä.

#### Hedelmällisyys:

Ibuprofeenin käyttö saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Koska uneliaisuutta, huimausta, ja näköhäiriöitä voi ilmetä ibuprofeenin käytön haittavaikutuksina, voi potilaan reaktiokyky, liikenteessä pärjäämiskyky ja koneiden käyttökyky joissakin yksittäisissä tapauksissa olla heikentynyt. Tällaiset vaikutukset ovat tavallista yleisemmät samanaikaisen alkoholin käytön yhteydessä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutukset liittyvät pääasiassa prostaglandiinisynteesin estoon. Pitkäaikainen käyttö lisää haittavaikutusriskiä.

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruoansulatuskanavaan. Ruoansulatuskanavan haavaumia (ulkuksia), perforaatioita tai 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. Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen turvotusta, verenpaineen kohoamista ja sydämen vajaatoimintaa.

Vakavia immuunijärjestelmän häiriöitä (anafylaksia, astman paheneminen, angioedeema, rakkulainen dermatosi) on raportoitu.

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).

#### Haittavaikutusluettelo

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

#### Infektiot

Hyvin harvinaiset: Infektioihin liittyvien tulehdustilojen pahenemista (esim. nekrotisoivan faskiitin kehittymistä) on kuvattu NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä.

Jos potilaalle ilmestyy infekioon viittaavia oireita tai jos tällaiset oireet pahenevat ibuprofeenin käytön aikana, on potilaan välittömästi hakeuduttava lääkäriin. Näissä tilanteissa on selvitettävä onko potilas infektiolääkityksen/antibioottihoidon tarpeessa.

Aseptisen meningiitin oireita, kuten niskajäykkyyttä, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, kuumetta tai tajunnan tason hämärtymistä, on hyvin harvoissa tapauksissa kuvattu ibuprofeenin käytön yhteydessä. Autoimmuunihäiriöistä (SLE, sekamuotoinen sidekudostauti) kärsivät potilaat näyttäisivät olevan tavallista alttiimpia tämänkaltaiselle reaktiolle.

#### Veri ja imukudos

Hyvin harvinaiset: Verisolujen muodostumiseen liittyvät häiriöt (aplastinen anemia, leukopenia, trombosytopenia, pansytopenia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia). Ensimmäiset merkit tällaisista häiriöistä voivat olla kuume, kurkkukipu, pinnalliset haavaumat suussa, influenssan kaltaiset oireet, vaikea uupumus, nenä- ja ihoverenvuodot.

#### Immuunijärjestelmän häiriöt

Melko harvinaiset: Yliherkkyysoireet ihottuman ja kutinan kera, kuten myös astma-kohtaukset (joihin voi liittyä verenpaineen laskua).

Hyvin harvinaiset: Vaikeat yliherkkyysoireet (nämä voivat ilmetä kasvojen, kielen ja nielun turpoamisena sekä hengitysteiden supisteluina, hengenahdistuksena, takykardiana, hypotensiona ja jopa henkeä uhkaavana sokkina),

Tällaisten oireiden ilmetessä (reaktiot ovat mahdollisia jo ensimmäisellä käyttökerralla), tila vaatii välitöntä lääkärin hoitoa.

#### Psyykkiset häiriöt

Hyvin harvinaiset: Psykoottiset reaktiot, masennus.

#### Hermosto

Melko harvinaiset: Päänsärky, huimaus, unettomuus, kiihtyneisyys, ärtyneisyys tai uupumus.

#### Silmät

Melko harvinaiset: Näköhäiriöt.

Harvinaiset: Amblyopia toxica

#### Kuulo ja tasapainoelin

Harvinaiset: Tinnitus.

#### Sydän

Hyvin harvinaiset: Sydämentykytykset, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti.



### Verisuonisto

Hyvin harvinaiset: Valtimoperäinen hypertensio.

### Ruoansulatuselimistö

Yleiset: Ruoansulatuselimistöön liittyvät vaivat, kuten närästys, vatsakivut, pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat, ripuli, ummetus ja lievät ruoansulatuskanavan verenvuodot, jotka poikkeustapauksissa saattavat aiheuttaa anemiaa.

Melko harvinaiset: Ruoansulatuskanavan haavaumat, mahdollisesti verenvuodon ja puhkeamisen kera; haavainen stomatiitti, koliitin tai Crohnin taudin paheneminen (ks. kohta 4.4), gastriitti.

Hyvin harvinaiset: Esofagiitti, pankreatiitti, kalvomaisten suolistonsisäisten kuroumien muodostuminen.

Potilasta on kehotettava lopettamaan lääkkeen käyttö ja hakeutumaan lääkärin hoitoon välittömästi, jos hänellä ilmenee suhteellisen kovaa ylävatsakipua, veriripulia tai verioksennuksia.

### Maksa ja sappi

Hyvin harvinaiset: Maksan toimintahäiriöt, maksavauriot (etenkin pitkäaikaishoidossa), maksan vajaatoiminta, akuutti hepatiitti.

### Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinaiset: Valoyliherkkyys

Hyvin harvinaiset: Rakkulaiset ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi; vakavat ihoinfektiot  
pehmytkudoskomplikaatioiden kera ovat mahdollisia vesirokon yhteydessä.

Tuntematon: Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS-oireyhtymä)

### Munuaiset ja virtsatiet

Harvinaiset: Munuaisten kudosaauriot (papillaarinen nekroosi), kohonneet virtsahappopitoisuudet seerumissa.

Hyvin harvinaiset: Virtsan erityksen väheneminen ja turvotukset. Nämä oireet saattavat viitata munuaissairauteen, ja joskus munuaisten vajaatoimintaan. Potilasta on ohjeistettava lopettamaan ibuprofeenin käytön ja heti ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos tällaisia oireita ilmenee tai olemassa olevat oireet pahenevat. Nefrootinen oireyhtymä ja interstitiaalinen nefriitti, johon saattaa liittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

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

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

### Hoito

Ibuprofeenille ei ole olemassa spesifistä antidoottia, joten hoidon tulee pääosin olla oireenmukaista. Lapsille riittää kotiseuranta jos annos on ollut alle 100 mg/kg. 100-400 mg/kg annostuksen jälkeen suositellaan lääkehiilen antamista ja vähintään 4 tunnin seuranta hoitolaitoksessa. Jos annos on yli 400 mg/kg, lääkehiilen anto ja pitempi sairaalaseuranta ovat välttämättömiä. Aikuispotilaille suositellaan mahan tyhjennystä jos yliannoksen nauttimisesta on alle kaksi tuntia. Potilaalle annetaan lääkehiiltä ibuprofeenin imeytymisen estämiseksi. Suolenhuuhtelulla voidaan nopeuttaa ibuprofeenin poistumista. Muilta osin yliannostuksen hoito on supportiivista. Ibuprofeeni ei dialysoidu. Aikuisille suositellaan munuaisfunktion seuranta jos annos on ollut yli 6 g. H<sub>2</sub>-salpaaja- tai protonipumpun estäjälääkitystä voidaan myös harkita ruuansulatuskanavan komplikaatioiden ehkäisemiseksi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet; propionihappojohdokset  
ATC-koodi: M01AE01

Ibuprofeeni on raseeminen, propionihappojohdannaisiin kuuluva, ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke. Ibuprofeenin farmakologinen teho perustuu suurimmaksi osaksi syklo-oksigenaasi-inhibiittien ja prostaglandiini-synteesin estoon. Prostaglandiini-synteesiä estää S-enantiomeeri. R-ibuprofeeni konvertoituu elimistössä 60–70 prosenttisesti S-ibuprofeeniksi ja toisin päin konversiota ei tapahdu. Konversion välimetaboliitit ovat myös farmakologisesti aktiivisia. Ibuprofeenin leukosyytti-inhibition kautta välittyvät anti-inflammatoriset vaikutukset eivät ole riippuvaisia stereoisomeeristä. Ibuprofeenin vaikutus kuumeeseen alkaa hitaammin kuin sen vaikutus kipuun, mikä puolestaan korreloi ibuprofeenin imeytymisnopeuteen. Ibuprofeenin vaikutukset mahan limakalvon suojamekanismeihin, munuaisverenkiertoon ja trombosyyttifunktioon selittyvät niin ikään prostaglandiini-synteesin estymisellä.

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

Ibuprofeeni imeytyy lähes täydellisesti oraalisesti annosteltuna. Biologinen hyötyosuus on yli 80 %. Ruuan kanssa otettuna imeytyminen hidastuu mutta biologinen hyötyosuus ei heikkene. Ibuprofeeni sitoutuu vahvasti plasman proteiineihin (>99 %), pääosin albumiiniin, ja jakautumistilavuus on 0,1-0,2 l/kg. Ibuprofeeni kulkeutuu terapeuttisina pitoisuuksina nivelnesteeseen ja aivo-selkäydinnesteeseen, joissa huippupitoisuus saavutetaan hitaammin kuin plasmassa. Ibuprofeenin farmakokinetiikka on lineaarista aina 600 mg:n kerta-annokseen saakka. Tätä suuremmilla annoksilla plasman proteiineihin sitoutuminen satureituu, vapaan ibuprofeenin pitoisuus plasmassa kasvaa ja sen eliminaatio nopeutuu. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 2-3 tuntia ja nivelnesteessä sekä aivo-selkäydinnesteessä 4-6 tuntia. Ibuprofeeni metaboloituu maksassa CYP-450-isoentsyymien 2C8:n ja 2C9:n katalysoimana. Näiden entsyymien aktiivisuuden yksilöllinen vaihtelu voi heijastua ibuprofeenin metaboliaan. Päämetaboliitit ovat (2-hydroksi)- ja karboksi-ibuprofeeni. Muodostuu myös vähäisiä määriä (1-hydroksi)- ja (3-hydroksi)-ibuprofeenia. 4–10 % ibuprofeenista glukuronikonjugoituu. Metaboliitit eivät ole farmakologisesti aktiivisia, ja ne sekä pieni määrä muuttumatonta ibuprofeenia erittyvät virtsaan. Oraalisesta annoksesta virtsaan erittyy 80–90 %. Vain pieni määrä erittyy sappeen. Ibuprofeenin kokonaispuhdistuma on  $0,75 \pm 0,20$  ml/min/kg, mistä munuaispuhdistuman osuus on n. 1 %. Ibuprofeenin farmakokinetiikka ei yli 3 kk:n ikäisillä lapsilla poikkea aikuisista. Ikääntymisen vaikutukset ibuprofeenin farmakokinetiikkaan ovat myös vähäiset. Munuaisten vajaatoiminnassa ibuprofeeni ei merkittävästi kumuloidu. Ibuprofeeni ei eliminoidu hemodialyysissä. Maksan vajaatoiminnassa ibuprofeenin eliminaatio hidastuu.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ibuprofeenin akuutti toksisuus on ilmennyt koe-eläimillä ruuansulatuskanavaan kohdistuvina haittavaikutuksina, oksenteluna, haavaumina ja verenvuotona. Munuaisvaurion kehittyminen on myös mahdollista ja se on ilmennyt albuminuriana. Koirilla näitä haittoja havaittiin oraalisen annostelun jälkeen 125 mg/kg annostasolla mutta ei 20–50 mg/kg annostasolla. Pitkäaikaisannostelussa toksisuus on ilmennyt samoina löydöksinä myös kliinisesti relevanteilla annostasolla. Ibuprofeenin käyttö koe-eläimillä raskausaikana on johtanut hedelmöityneen munasolun implantaatiohäiriöihin sekä kardiovaskulaarisiin haittavaikutuksiin (valtimotiehyeen ennaikainen sulkeutuminen). Ibuprofeeni ei ole mutageeninen tai karsinogeeninen yhdiste.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Ibuxin 200 mg ja 400 mg: Tabletti sisältää kroskarmelloosinatriumia, vedetöntä kolloidista piidioksidia, esigelatinoitua tärkkelystä, steariinihappoa, hypromelloosia, makrogoli 8000 ja titaanidioksidia (E 171).

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

5 vuotta

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### 6.5 Pakkaustyyppit ja pakkauskoost

*Ibuxin* 200 mg: 20, 30, 40 ja 60 tabl., PVC/alumiiniläpipainopakkaus.

*Ibuxin* 400 mg: 10, 20 ja 30 tabl., PVC/alumiiniläpipainopakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Saksa

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

*Ibuxin* 200 mg: 12703

*Ibuxin* 400 mg: 12704

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. syyskuuta 1997

Vuimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4. lokakuuta 2010

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.5.2018