

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibumetin[®] 400 mg -tabletti, kalvopäällysteinen

Ibumetin[®] 600 mg -tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 400 mg tai 600 mg ibuprofeenia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Laktoosimonohydraatti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

400 mg:n tabletti: Valkoinen, soikea, päällystetty tabletti, jossa toisella puolella jakoura, pituus 15,7 mm

600 mg:n tabletti: Valkoinen, soikea, päällystetty tabletti, jossa toisella puolella jakoura, pituus 17 mm

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma, nuoruusiän nivelreuma (Stillin tauti), spondyloartropatiat, reaktiiviset artriitit ja nivelpsoriaasi. Nivelrikko. Pehmytosareuma. Akuutti kihtikipu. Muut tulehduskipulääkehoitoa vaativat sidekudostaudit.

Akuutit muskuloskeletaaliset ja posttraumaattiset kivut. Postoperatiiviset kivut ja hammaskirurgisten toimenpiteiden aiheuttamat kipu- ja turvotustilat.

Kuukautiskivut. Runsaiden kuukautisvuotojen hoito kierukkaa käyttävillä naisilla.

Migreenin esto- ja kohtaushoito.

Tilapäiset kipu- ja kuumetilat, kuten virusten aiheuttaman nuhakuumeen ja influenssan oireet, lihas- ja nivelkivut, päänsärky ja hammassärky.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus:

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

Aikuiset:

Annostus on yksilöllinen. Useimmissa käyttöaiheissa riittävä annostus on 400–600 mg 3–4 kertaa vuorokaudessa. Vaikeammissa tapauksissa ja akuuttihoitossa voidaan käyttää 800 mg 3 kertaa

vuorokaudessa.

Kuukautiskipujen hoidossa suositeltava annostus 400–600 mg 3 kertaa vuorokaudessa. Kierukkaa käyttävillä naisilla runsaiden kuukautisvuotojen hoidossa käytetään samaa annostusta niinä vuotopäivinä, jolloin vuodon odotetaan olevan runsasta.

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

Tilapäisten kipu- ja kuumetilojen hoidossa suositusannostus on 400–600 mg 3 kertaa vuorokaudessa.

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

Pediatriset potilaat

Lapset ja alle 12-vuotiaat nuoret:

Vuorokausiannos on 20–40 mg/kg jaettuna 3–4 osa-annokseen. Suurin sallittu kerta-annos on 10 mg/kg.

Ibumetin 400 mg -tabletteja ei pidä antaa alle 20 kg painaville lapsille tai nuorille. 20–40 kg painaville annostus on ½ tablettia (200 mg) ja 40–50 kg painaville 1 tabletti 3–4 kertaa vuorokaudessa.

Ibumetin 600 mg -tabletteja ei pidä antaa alle 30 kg painaville lapsille tai nuorille. 30–50 kg painaville annostus on ½ tablettia (300 mg) 3–4 kertaa vuorokaudessa.

Yli 50 kg painaville voidaan käyttää aikuisten annostusta.

Iäkkäät potilaat:

Annostusta ei välttämättä tarvitse muuttaa hoidettaessa iäkkäitä potilaita, ellei heillä ole merkittävää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa. Iäkkäät potilaat voivat muita potilaita herkemmin saada haittavaikutuksia tulehduskipulääkkeistä. Näistä syistä johtuen iäkkäille potilaille suositellaan edellä kuvattuja pienempiä kerta-annoksia. Katso myös kohta Munuaisten ja maksan vajaatoiminta sekä 4.4.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta:

Lievän tai kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (s-krea 116–565 mikromol/l tai kreatiniinipuhdistuma 80–10 ml/min) annosväliä suositellaan pidennettäväksi 8 tuntiin ja vaikean vajaatoiminnan yhteydessä (s-krea yli 565 mikromol/l tai kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min) 12 tuntiin käyttäen normaaleita hoitoannoksia 400–800 mg. Ibuprofeeni ei merkittävästi eliminoitu hemodialyysissä, joten dialyysipäivinä ei yleensä tarvita täydennysannoksia.

Vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ibuprofeenin metabolia hidastuu ja suositellaan joko annosvälin kaksinkertaistamista tai kerta-annosten puolittamista.

Antotapa

Tabletit otetaan riittävän nestemäärän kera (esim. lasillinen vettä).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Astma tai allergia silloin, kun potilas saa yliherkkysoireita asetyylisalisyylihaposta tai muista

tulehduskipulääkkeistä.

Viimeinen raskauskolmannes.

Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV).

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

Akuutti maha-/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodia).

Muut ruuansulatuskanavan verenvuodoille altistavat tilat.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Iäkkäät potilaat:

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

Pediatriset potilaat

Nestehukasta kärsivillä lapsilla ja nuorilla on munuaisten vajaatoiminnan vaara.

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon:

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti potilaita, jotka sairastavat verenpainetautia ja/tai lievää tai keskivaikkea sydämen vajaatoimintaa.

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

Jos potilaalla on hoitamaton kohonnut verenpaine, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus II tai III), todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisverisuonten sairaus ja/tai aivoverisuonten sairaus, ibuprofeenin käyttöä hoidossa on harkittava huolellisesti ja suuria annoksia (2 400 mg vuorokaudessa) vältettävä.

Samoin on harkittava huolellisesti pitkäaikaisen hoidon aloittamista potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (kuten kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus tai tupakointi), etenkin jos hoito edellyttää suuria ibuprofeeniannoksia (2 400 mg vuorokaudessa).

Munuaisten vajaatoimintaa, verenpainetautia tai sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja iäkkäiden potilaiden munuaistoimintaa ja hemodynaamiikkaa on seurattava ibuprofeenihoitoa aikana. Seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata etenkin, jos potilaat käyttävät ACE-estäjiä, angiotensiinireseptorin salpaajia tai kaliumia säästäviä diureetteja. Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää joidenkin verenpainelääkkeiden tehoa (ks. 4.5).

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 sairastetuista vaikeista ruuansulatuskanavan haittavaikutuksista.

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

Ruuansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski suurenee tulehduskipulääkeannoksen suurentuessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näiden potilaiden 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 pitää ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuodosta), etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa. Potilaita on varoitettava muista lääkkeistä, jotka voivat suurentaa haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten kortikosteroideista, antikoagulanteista (kuten varfariini), selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä ja verihutaleiden aggregaatiota estävistä lääkkeineistä (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

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

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

Ihohaittavaikutukset:

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

Ibuprofeenin käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Ibuprofeenihoidon lopettamista pitäisi harkita, jos naisella on vaikeuksia tulla raskaaksi tai hän on lapsettomuustutkimuksissa.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaat, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä tiloista, eivät saa käyttää tätä lääkettä: galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

vaikuta imeytymisen määrään.

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

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

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

Tulehduskipulääkkeet heikentävät furosemidin tehoa myös sydämen vajaatoiminnan hoidossa. Yhteiskäytössä ACE:n estäjien, AT-reseptorisalpaajien tai kaliumia säästävien diureettien kanssa voi ilmetä hyperkalemiaa.

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

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 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 asetyyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

CYP-450-isoentsyymien 2C8- ja 2C9-induktorit, kuten fenytoiini, fenobarbitaali ja rifampisiini, voivat teoriassa nopeuttaa ibuprofeenin eliminaatiota (ja mahdollisesti vaikuttaa ibuprofeenin tehoa heikentävästi). Näiden entsyymien inhibiittorit, esim. flukonatsoli, voivat puolestaan hidastaa ibuprofeenin eliminaatiota (ja mahdollisesti altistaa ibuprofeenin haittavaikutuksille).

Myös klofibraatti voi hidastaa ibuprofeenin metaboliaa, mutta tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Kortikosteroidit: Lisääntynyt ruansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski (ks. kohta 4.4). Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, potilaan tilaa on huolellisesti seurattava.

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

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI:t): Suurentunut ruansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Merkittävät yhteisvaikutukset ibuprofeenin ja oraalisten sokeritaudin lääkkeiden tai epilepsialääkkeiden välillä ovat epätodennäköisiä.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla digitalisoiduilla potilailla on syytä seurata seerumin

digoksiinipitoisuutta ja tarvittaessa muuttaa digoksiinin annostusta, jos lääkitykseen lisätään tai siitä poistetaan ibuprofeeni.

Ibuprofeeni hidastaa litiumin eliminaatiota. Seerumin litiumipitoisuutta on seurattava ja tarvittaessa muutettava litiumin annostusta, jos potilaan lääkitykseen lisätään tai siitä poistetaan ibuprofeeni.

Ibuprofeeni voi hidastaa metotreksaatin, siklosporiinin ja aminoglykosidiantibioottien eliminaatiota (suoraan riippuvaista glomerulusfiltraatiosta) ja lisätä niiden toksisuutta. Yhteisvaikutus on kuitenkin epätodennäköinen pieniannoksisen (reumasairauksien hoidossa käytettävät annokset) metotreksaattihoidon yhteydessä. Ibuprofeeni voi muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin altistaa munuaistoksisuudelle yhteiskäytössä takrolimuusin tai sirolimuusin kanssa. Yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta ja mahdollisuuksien mukaan lääkeannoksia on muutettava seerumin pitoisuusmääritysten perusteella.

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon verihituleidien aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti. Koska tähän liittyvä tieto on rajallista, ja nonkliinisiin tutkimustuloksiin perustuva kliinisten vaikutusten arviointi kuitenkin on epävarmaa, ei selvää johtopäätöstä voida tehdä ibuprofeenin säännöllisestä käytöstä. Ibuprofeenin satunnaisella käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta tässä yhteydessä (ks. kohta 5.1).

Neidonhiuspuu (ginkgo biloba) saattaa suurentaa tulehduskipulääkkeisiin liittyvää verenvuotoriskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydämeen 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:

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

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

Imetys

Ibuprofeeni erittyy ainoastaan hyvin pieninä määrinä rintamaitoon. Sitä voidaan tarvittaessa käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ibuprofeenilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu yleisyysluokkien mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen:	≥ 1/10
Yleinen:	≥ 1/100 ja < 1/10
Melko harvinainen :	≥ 1/1 000 ja < 1/100
Harvinainen:	≥ 1/10 000 ja < 1/1 000 (mukaan lukien yksittäiset raportit)
Hyvin harvinainen:	< 1/10 000
Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).	

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Trombosyyttifunktion heikkeneminen, johon voi liittyä verenvuotoja
	Harvinainen	Hemolyyttinen anemia, Pelger-Hüetin anomalia, trombosytopenia, trombosytopeeninen purppura, lymfopenia, agranulosytoosi, pansytopenia, aplastinen anemia
Psykykkiset häiriöt	Yleinen	Mielialan lasku, uneliaisuus
	Melko harvinainen	Sekavuus, painajaiset, kognitiiviset häiriöt, hallusinaatiot, paranoidiset oireet, paranoidinen psykoosi
	Harvinainen	Delirium (potilailla jotka saavat samanaikaisesti takriinia)
Hermosto	Yleinen	Pyöritys, päänsärky
	Melko harvinainen	Parestesiat
	Harvinainen	Aseptinen meningiitti (punahukkapotilailla ja sekamuotoista sidekudossairautta sairastavilla potilailla)
Silmät	Harvinainen	Ohimenevä näön hämärtyminen, vortex-keratopatia
Sydän *)	Yleinen	Sydämen vajaatoiminnan paheneminen
	Harvinainen	Sepelvaltimotaudin oireiden

		paheneminen, rytmihäiriöt
Verisuonisto *)	Yleinen	Perifeeriset turvotukset
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Hengenahdistus, astman paheneminen
Ruoansulatuselimistö **)	Yleinen	Ylävatsakipu, närästys, pahoinvointi, ripuli
	Melko harvinainen	Ruoansulatuskanavan haavaumat ja verenvuodot, veriulosteet, suutulehdus
	Harvinainen	Ruoansulatuskanavan perforaatiot, verioksennuksset, haavaisen paksu- tai peräsuolitulehduksen paheneminen, muut paksusuolitulehdukset, sylkirauhastulehdus, haimatulehdus
Maksa ja sappi	Harvinainen	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, kolestaattinen maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudus ***)	Yleinen	Nokkosrokko, kutina, angioedeema, kasvoturvotus, muut ihon ja limakalvojen turvotukset
	Harvinainen	Rakkulaihottumat, erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, valoyliherkkyysoireyhtymä, aknen paheneminen, psoriasis, dermatitis herpetiformis, punahukka (SLE), rakkulaihottumat joihin liittyy kuume (punahukkapotilailla), kontakti-ihottumat
	Tuntematon	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS-oireyhtymä)
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Ohimenevä munuaisten vajaatoiminnan paheneminen, proteiuria, nefroottinen oireyhtymä, glomerulonefriitit, tubulaarinen tai papillaarinen nekroosi, lipidinefroosi, hyperkalemia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	Anafylaksia

*) Sydän ja verisuonisto:

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen turvotusta, verenpaineen kohoamista ja sydämen vajaatoimintaa.

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2 400 mg

vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman suurentuneeseen valtimoveritulppatapatumien riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus) (ks. kohta 4.4).

***) Ruuansulatuskanava:

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

****) Iho ja ihonalainen kudus:

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Ibuprofeenin yliannostuksen aiheuttamat vakavat myrkytykset ovat harvinaisia. Useimmissa tapauksissa haittavaikutukset ilmenevät alle 4 tunnin kuluessa yliannoksen ottamisesta. 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 soimista, lihasvapinaa, hikoilua, palelua, hypotermiaa, kalpeutta, ihottumaa, kutinaa, limakalvojen turvotusta, muita turvotuksia, hengitysvaikeutta, hyperventilaatiota, verenpaineen nousua tai laskua, taky- tai bradykardiaa, shokkia, akuuttia palautuvaa munuaisten vajaatoimintaa, tubulaarista nekroosia ja elektrolyyttihäiriöitä.

Vaikea-asteisissa myrkytystiloissa voi ilmetä metabolista asidoosia.

Pediatriset potilaat

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 tyhjännystä, jos yliannoksen ottamisesta on alle kaksi tuntia. Potilaille annetaan lääkehiiltä ibuprofeenin imeytymisen estämiseksi. Suolihuuhtelulla voidaan nopeuttaa ibuprofeenin poistumista. Muilta osin yliannostuksen hoito on supportiivista. Ibuprofeeni ei dialysoidu. Aikuisille

suositellaan munuaisten toiminnan seurantaan jos annos on ollut yli 6 g. H₂-salpaaja- tai protonipumpun estäjälääkitystä voidaan myös harkita ruansulatuskanavan komplikaatioiden ehkäisemiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Ibuprofeeni-tablettien vaikuttava aine on steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke, ibuprofeeni. Sen kemiallinen nimi on (dl)-2-(4-isobutyyylifenyyl) propionihappo, joka Ibuprofeeni-tableteissa esiintyy dekstro- ja levoenantiomeeriensä 50:50 raseemisena seoksena. Ihmiselimistössä levoibuprofeenin inversio farmakologisesti aktiiviseksi dekstromuodoksi on huomattavaa. Inversioreaktiossa levoenantiomeeri muuttuu stereoselektiivisesti koentsyymi A-tioesterikseen, jonka hydroksyloitua muodostuu dekstroisomeeria.

Ibuprofeenilla on nopeasti alkava tulehdusta ja kipua lievittävä ja kuumetta alentava vaikutus. Tulehdusta lievittävä ja kuumetta alentava vaikutus perustuu palautuvaan prostaglandiinisynteesin estoon. Ibuprofeeni estää sekä konstitutiivista COX-1- että induoituvaa COX-2-entsyymiä. Edellisen entsyymien välityksellä muodostuvat prostaglandiinit säätelevät elimistön fysiologisia toimintoja, esim. verisuonia laajentavan ja verihitaleiden aggregaatiota estävän prostasyklinin tai mahalaukun limakalvoa suojaavan PGE₂:n muodostumista mahassa. Induoituvaa syklo-oksigenaasia (COX-2) tuottavat useat tulehdusreaktion osallistuvat solut vasteena tietyille sytokiineille. Ibuprofeeni estää molempia entsyymejä, COX-1:tä kuitenkin huomattavasti pienempinä pitoisuuksina kuin COX-2:tä. Ibuprofeenin tulehdusta ja kipua lievittävä ja kuumetta alentava vaikutus johtuu sen COX-2-entsyymiä estävästä vaikutuksesta, ja mahan limakalvoon sekä munuaisiin kohdistuvat haittavaikutukset konstitutiivisen COX-1:n estosta. Ibuprofeenilla on jonkin verran antibradykiniinivaikutusta ja sen on havaittu *in vitro* estävän superoksidituotantoa, joskin terapeuttisesti saavutettavia tasoja suuremmilla pitoisuuksilla.

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

Ibuprofeenin tulehdusta ja kipua lievittävät ja kuumetta alentavat vaikutukset on voitu todeta lukuisissa kliinisissä tutkimuksissa ja vuosikymmeniä kestäneessä kliinisessä käytössä.

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta otettu ibuprofeeni imeytyy maha-suolikanavasta nopeasti ja lähes täydellisesti, ja ibuprofeenin biologinen hyötyosuus on > 90 %. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 1–2 tunnissa ja ne ovat keskimäärin 25 mikrog/ml 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Ibuprofeeni-tablettien ottaminen ruokailun yhteydessä hidastaa lääkkeen imeytymistä, mutta AUC-arvot eivät muutu. Ibuprofeenin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 2 tuntia.

Ibuprofeeni sitoutuu yli 99-prosenttisesti plasman albumiiniin. Ibuprofeenin jakautumistilavuus on noin 0,1 l/kg. Pieni jakautumistilavuus selittyy ibuprofeenin voimakkaalla proteiinidonnaisuudella.

Ibuprofeeni kulkeutuu terapeuttisina pitoisuuksina nivelnesteeseen ja aivo-selkäydinnesteeseen, joissa huippupitoisuus saavutetaan hitaammin kuin plasmassa. Ibuprofeenin farmakokinetiikka on lineaarista aina 600 mg:n kerta-annoksiin saakka. Tätä suuremmilla annoksilla plasman proteiineihin sitoutuminen saturoituu, vapaan ibuprofeenin pitoisuus plasmassa suurenee ja sen eliminaatio nopeutuu. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 2–3 tuntia ja nivelnesteessä sekä aivo-selkäydinnesteessä 4–6 tuntia. Ibuprofeeni läpäisee lipofiilisenä aineena istukan. Pitoisuudet äidinmaidossa ovat hyvin pieniä, eikä niistä aiheudu terveydellistä riskiä imevälle lapselle.

Ibuprofeeni metaboloituu pääasiassa maksassa, ja alle 10 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Yli 90 % annoksesta erittyy ibuprofeeni- ja metaboliittikonjugaatteina virtsaan ja loppuosa eliminoituu sapen kautta ulosteeseen. Pääasiallisimmat metaboliatuotteet muodostuvat ibuprofeenin hydroksyloitua ja hapetuttua. Tärkein metaboliaan osallistuva entsyymi on CYP2C9.

Muodostuneet metaboliitit eivät ole farmakologisesti aktiivisia. Ibuprofeenin ei ole osoitettu indusoivan tai inhiboivan omaa metaboliaansa. Ibuprofeeni tai sen metaboliitit eivät normaalisti kumuloidu lääkettä toistuvasti käytettäessä.

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 aikuisten farmakokinetiikasta. Ikääntymisen vaikutukset ibuprofeenin farmakokinetiikkaan ovat myös vähäiset.

Maksan vajaatoiminnassa ibuprofeenin eliminaatio hidastuu. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ibuprofeenin AUC-arvot sekä C_{max} - ja T_{max} -arvot ovat pienemmät kuin niillä, joiden maksan toiminta on normaalia. Maksan vajaatoiminnan vaikeusasteesta riippuen ibuprofeeniannosta on syytä pienentää tai välttää lääkkeen käyttämistä.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ibuprofeeni ei merkittävästi kumuloidu. Vaikka vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ibuprofeenin imeytyminen onkin hitaampaa kuin terveillä henkilöillä, lääke eliminoituu nopeasti metaboloitumalla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla on muistettava kuitenkin ibuprofeenin, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, haitalliset munuaisvaikutukset. Annoksen pienentäminen tai lääkityksestä luopuminen voi olla aiheellista. Ibuprofeeni ei dialysoidu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä suoritetuissa tutkimuksissa ibuprofeenin toistuvaan käyttöön liittyvä yleisin patologinen vaikutus on ollut gastrointestinaalikanavan haavautuminen. Munuaisvaurion kehittyminen on ollut myös mahdollista, ja se on ilmennyt albuminuriana. Koirilla näitä haittoja havaittiin oraalisen annostelun jälkeen annostasolla 125 mg/kg mutta ei annostasolla 20–50 mg/kg. Oraaliset LD₅₀-arvot vaihtelevat lajeittain välillä 3000–4000 mg/kg (rotta, marsu, hamsteri) kerta-annoksen jälkeen ja välillä 636–1260 mg/kg/vrk (hiiri, rotta), kun käyttö kestää 7–14 vrk. Pitkäaikaisannostelussa toksisuus on ilmennyt samoina löydöksinä myös kliinisesti relevanteilla annostasoilla. Ibuprofeenin käyttö koe-eläimillä raskausaikana on johtanut kardiovaskulaarisiin haittavaikutuksiin (valtimotiehyeen enneaikainen sulkeutuminen).

Rotilla ibuprofeeni ei ole osoittautunut karsinogeeniseksi. Lisääntymiseen liittyvät tutkimukset valkoisilla kaniineilla eivät ole tuoneet esiin hoidosta johtuvia epänormaaleja muutoksia jälkeläisissä. Ibuprofeenia oli annettu eläimille tiineyden varhaisvaiheessa. Samanlaisia tuloksia on saatu myös hiirillä ja rotilla. Kromosomimuutokset eivät ole lisääntyneet ibuprofeenihoidossa olleilta reumapotilailta saaduissa lymfosyyttiviljelmissä. Ibuprofeeni ei siten ole karsinogeeninen tai mutageeninen yhdiste.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi,

hypromelloosi, talkki, perunatärkkelys, laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

400 mg tabletti: 100 ja 250 tablettia muovisessa Holmia-polypropyleenipurkissa.

600 mg tabletti: 30 tablettia läpipainopakkauksessa. Läpipainoliiska on valmistettu kirkaasta, sinertävästä PVC-kalvosta, saumaus alumiinifoliolla.

100 ja 250 tablettia muovisessa Holmia-polypropyleenipurkissa.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Oy
PL 1406
00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

400 mg tabletti: 8633

600 mg tabletti: 8634

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18 tammikuuta 1984

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1 kesäkuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.2.2018