

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ardinex 200 mg / 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg ibuprofeenia ja 30 mg kodeiinifosfaattihemihydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valmisteen kuvaus: valkoinen, pyöreä, kalvopäällystetty tabletti, halkaisija 11 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 lääkemannosta lyhimmän ajanjakson, jolla oireet pysyvät hallinnassa (ks. kohta 4.4).

##### ***Aikuiset:***

1-2 tablettia 1-4 kertaa päivässä. Annos ei saa ylittää 8 tablettia 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 välttyään epämukavalta tunteelta suussa ja kurkun ärsytykseltä, tabletit tulee niellä kokonaisina eikä niitä saa pureskella, rikkoa, murskata tai imeskellä.

### ***Hoidon tavoitteet ja lopettaminen***

Ennen Ardinex-hoidon aloittamista on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoitostrategia, johon sisältyy hoidon kesto ja hoitotavoitteet sekä suunnitelma lopettaa hoito, kivunhoito-ohjeiden mukaisesti. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on oltava tiheässä yhteydessä, jotta voidaan arvioida hoidon jatkamisen tarve, harkita hoidon lopettamista ja muuttaa annoksia tarpeen mukaan. Kun potilas ei enää tarvitse kodeiinihoitoa, voi olla suositeltavaa pienentää annosta asteittain, jottei lopetuksesta aiheudu vieroitusoireita. Mikäli kivun lievitys on riittämätöntä, on otettava huomioon hyperalgesian, toleranssin ja perussairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

### ***Hoidon kesto***

Ardinex-valmistetta ei pidä käyttää pidempään kuin on tarpeen.

## **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, hypotyreosi, 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.

Kuten muiden opioidien kohdalla, mikäli kivun lievitys on riittämätöntä, vaikka kodeiiniannosta suurennetaan, opioidiperäisen hyperalgesian mahdollisuus on otettava huomioon. Annoksen pienennys tai hoidon tarkistus voi olla aiheellista.

### *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 vaje tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vaje. 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:

<b>Populaatio</b>	<b>Prevalenssi %</b>
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 lääkeannoksilla.

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 jos 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 verihäntäiden 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 verenpainetautia 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 valtimoveritulppatapauksien riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus). Kaiken kaikkiaan epidemiologiset tutkimukset eivät viittaa siihen, että ibuprofeeni pieninä annoksina (esimerkiksi enintään 1 200 mg vuorokaudessa) liittyy kohonneeseen valtimoveritulppatapauksien riskiin.

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

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

Koumissa oireyhtymätapauksia on ilmoitettu potilailla, joita on hoidettu ibuprofeenia sisältävillä valmisteilla, kuten Ardinex-valmisteella. Koumissa oireyhtymä on määritetty sydän- ja verisuonioireeksi sellaisen allergisen tai yliherkkyysoireyhtymän seurauksena, johon liittyy sepelvaltimoiden supistuminen, ja se voi potentiaalisesti johtaa sydäninfarktiin.

### ***Vaikutukset hengityselimiin***

Koska Ardinex-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 asetyylisalisyylihapolle. Kodeiini voi muiden opioidien tavoin lamata hengitystä. Vaikutukset vaihtelevat lievästä oireista henkeä uhkaaviin keuhkospasmeihin.

### ***Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)***

Toleranssi, fyysinen ja psykologinen riippuvuus ja opioidien käyttöhäiriö (OUD) voivat kehittyä, kun opioideja, kuten kodeiinia, annetaan toistuvasti. Toistuva Ardinex-valmisteen käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön. Suurempi annos ja pidempi opioidihoidon kesto voivat lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen vaaraa. Ardinex-valmisteen virhekkäyttö tai tarkoituksellinen väärinkäyttö voivat aiheuttaa yliannostuksen ja/tai kuoleman. Vakavia kliinisiä seurauksia, mukaan lukien kuolemantapaukset, on ilmoitettu kodeiini-/ibuprofeeniyhdistelmien väärinkäytön ja riippuvuuden yhteydessä, erityisesti kun niitä on käytetty pitkiä ajanjaksoja suositeltua suurempia annoksia. Näitä ovat olleet ilmoitukset ruoansulatuskanavan puhkeamisista, ruoansulatuskanavan verenvuodoista, vaikea anemia, munuaisten vajaatoiminta, munuaistiehytperäinen asidoosi ja vaikea hypokalemia liittyen ibuprofeenikomponenttiin.

Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen vaara on suurempi potilailla, joilla on itsellä tai perheessä (vanhemmilla tai sisaruksilla) esiintynyt päihteiden käyttöhäiriötä (kuten alkoholin käyttöhäiriö), jotka tupakoivat parhaillaan tai joilla on ollut mielenterveyshäiriötä (esim. merkittävä masennus, ahdistus ja persoonallisuushäiriö).

Ennen Ardinex-hoidon aloittamista ja hoidon aikana on sovittava hoidon tavoitteista ja lopetussuunnitelmasta potilaan kanssa (ks. kohta 4.2). Ennen hoitoa ja hoidon aikana potilaalle on myös kerrottava opioidien käyttöhäiriön vaaroista ja merkeistä sekä vakavista seuraamuksista. Jos näitä merkkejä esiintyy, potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin. Vieroitusoireita, kuten levottomuutta ja ärtyneisyyttä, voi ilmetä lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

Potilaita on seurattava huumeriippuvuuden merkkien varalta (esim. liian varhaiset reseptin uusintapyynnöt). Tämä sisältää samanaikaisten opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten

bentsodiatsepiinien) tarkistamisen. Jos potilaalla on opioidien käyttöhäiriön merkkejä ja oireita, on harkittava addiktioiden hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on aiemmin todettu lääkeaineriippuvuus.

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on riippuvuushäiriö.

### ***Ummetus***

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.

### ***Samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden kanssa***

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).

### ***Uneen liittyvät hengityshäiriöt***

Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa ja uneen liittyvää hypoksemiää. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean vaaraa annosriippuvaisesti. Sentraalista uniapneaa sairastaville potilaille on harkittava opioidien kokonaisannoksen pienentämistä.

### ***Ihovaikutukset***

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyen on raportoitu hyvin harvoin vaikeita, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, kuten eksfoliativista 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. Ardinex-tablettien käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

### ***Munuaisvaikutukset***

Munuaisten vajaatoiminta, koska munuaisten toiminta saattaa heikentyä (ks. kohta 4.3 ja 4.8).

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 vanhuksat 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.

Ibuprofeenin pitkäaikaisessa käytössä suositeltua suuremmilla annoksilla on ilmoitettu vaikeasta hypokalemiasta ja munuaisperäisestä asidoosista. Tämä riski on erityisen suuri kodeiinin ja ibuprofeenin yhteiskäytössä, koska potilaat voivat tulla riippuvaisiksi kodeiinikomponentista (ks. Opioidien käyttöhäiriöitä koskeva varoitus, kohta 4.8 ja kohta 4.9). Ilmeneviin oireisiin ja löydöksiin

kuului tajunnan hämärtyminen ja yleinen heikkous. Potilaiden osalta, joilla on selittämätön hypokalemia ja metabolinen asidoosi, olisi harkittava, onko kyseessä ibuprofeenin aiheuttama munuaisperäinen asidoosi.

### ***Maksa ja sappi***

Kodeiini voi aiheuttaa Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriön ja kouristuksia, mikä suurentaa sappitiehytoireiden ja haimatulehduksen vaaraa. Siksi kodeiinia/ibuprofeenia on annettava varoen potilaille, joilla on haimatulehdus tai sappitiehyiden sairaus.

### ***Hematologiset vaikutukset***

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

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.

## **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 määrävälein 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).

### **Verihutaleiden 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, anti-prostaglandiini-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 kypsyymiseen tai kohdun supistumiseen, ja ettei lääkkeellisen raskaudenkeskeytyksen kliininen teho vähenisi.

Monoamiinioksidaasin estäjät: Opiiaattiagonistit 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 lääkkeaineet suurensivat altistusta S(+)-ibuprofeenille noin 80-100 %. Kun ibuprofeenia ja voimakkaita CYP2C9-estäjiä käytetään samanaikaisesti, ibuprofeeniannoksen pienentämistä on harkittava, etenkin käytettäessä samaan aikaan suurta annosta ibuprofeenia ja joko vorikonatsolia tai flukonatsolia.

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet: Kodeiini saattaa voimistaa keskushermostoa lamaavien lääkkeaineiden (muut opiaatit, antihistamiinit, ahdistuneisuuslääkkeet, rauhoittavat lääkkeet, unilääkkeet, antipsykootit, neuroleptit sekä alkoholi) vaikutusta.

Samanaikainen Ardinex-valmisteiden käyttö gabapentinoidien (gabapentiini ja pregabaliini) kanssa voi aiheuttaa hengityslaman, hypotensiota, syvän sedaation, kooman tai kuoleman (ks. kohta 4.4).

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 lääkkeaineet 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.

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

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida pienen asetyyilisalisyylihappoannoksen 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 asetyyilisalisyylihapon 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-valmisteiden käyttö 20. raskausviikosta alkaen voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydramnionia. Tämä voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja se on yleensä korjaantuvaa, kun hoito lopetetaan. Lisäksi toisella kolmanneksella annetun hoidon seurauksena on raportoitu valtimotiehyiden supistumista, joista suurin osa palautui hoidon lopettamisen jälkeen. Tämän vuoksi Ardinex-tabletteja ei pidä käyttää ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole ehdottoman 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. Oligohydramnionin ja valtimotiehyiden supistumisen varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaa, silloin kun Ardinex-valmisteelle on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Ardinex-valmisteiden käyttö on lopetettava, mikäli oligohydramnion tai valtimotiehyiden supistuminen todetaan.

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

- Kardiopulmonaarinen toksisuus (ennenaikainen valtimotiehyiden supistuminen/sulkeutuminen ja pulmonaarinen hypertensio).
- Munuaistoiminnan häiriöt, jotka voivat edetä munuaisten vajaatoiminnaksi, jonka yhteydessä esiintyy lapsiveden niukkuutta (ks. yllä olevat tiedot).

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 viivyttää 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 ennenaikainen. 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 morfiinia 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

##### ***Ruoansulatuselimistö***

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***

Ihoinfektioon 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***

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	Melko harvinainen	Riniitti
	Harvinainen	Aseptinen meningiitti
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Leukopenia, trombosytopenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia ja hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Hypokalemia *
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, veriokseennus, maha-suolikanavan verenvuoto
	Melko harvinainen	Gastriitti, duodenaaliulkus, 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
	Tuntematon	Oddin sulkiilihaksen toimintahäiriö
Iho ja ihonalainen kudος	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	Interstitiaalinfriitti, nefroottinen syndrooma ja munuaisten vajaatoiminta
	Tuntematon	Munuaisperäinen asidoosi *
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys
	Harvinainen	Turvotus
Sydän	Tuntematon	Sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, Kounisin oireyhtymä
Verisuonisto	Tuntematon	Kohonnut verenpaine

\*Munuaisperäisestä asidoosista ja hypokalemiasta on ilmoitettu markkinoille saattamisen jälkeen yleensä seurauksena siitä, että ibuprofeenikomponenttia on käytetty pitkäaikaisesti suositeltua annosta suurempina annoksina kodeiinikomponenttirippuvuuden vuoksi.

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2 400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppataipatumien 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.

#### *Lääkeriippuvuus*

Toistuva Ardinex-valmisteen käyttö voi johtaa lääkeriippuvuuteen jopa hoitoannoksilla. Lääkeriippuvuusvaara voi vaihdella potilaan yksilöllisten riskitekijöiden, annostuksen ja opioidihoidon keston mukaan (ks. kohta 4.4).

#### *Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen*

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

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, kouristuskohtaukset 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.

Vakavassa myrkytyksessä voi esiintyä metabolista asidoosia ja protrombiinia ika/INR voi pidentyä, mikä johtuu todennäköisesti kiertävien hyytymistekijöiden vaikutuksen muuttumisesta. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja maksavaurioita voi esiintyä.

Suosittelua annosta suurempien annosten pitkäaikainen käyttö voi johtaa vaikeaan hypokalemiaan ja munuaisperäiseen asidoosiin. Oireisiin voivat kuulua tajunnan hämärtyminen ja yleinen heikkous (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.8).

### *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 lääkeymyrkytyksen hoito-ohjeet lääkehiiltä käyttäen. Jos tarpeen, seerumin elektrolyytitasapaino 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 verihituleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa asetyylisalisyylihappolla on havaittu heikentynyttä vaikutusta tromboksaanin muodostumiseen ja verihituleiden aggregaatioon, kun ibuprofeenia on otettu yksittäisenä 400 mg:n annoksena joko 8 tuntia ennen kuin henkilö on saanut

lääkeainetta välittömästi vapauttavan asetyylisalisylihappoannoksen (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 asetyylisalisylihapon 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  $\mu$ -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 Farmakokinetiikka**

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. Runsaasrasvaisen 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 kuin vaikuttavilla aineilla erikseen otettuina. Nämä tutkimukset osoittivat, että näiden kahden aineen yhdistelmän farmakokinetiikka ja hyötyosuus eivät eroa niiden yksilöllisestä farmakokinetiikasta 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. Puoliintumisaajan 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 eritymisessä 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**

Mikrokiteinen selluloosa  
Karmelloosikalsium  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Steariinihappo  
Povidoni  
Hypromelloosi  
Talkki  
Titaanidioksidi (E171)  
Erikoisparafiini

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytettävä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Tabletit on pakattu 20 ja 100 tabletin PVC/PVDC/alumiini läpipainopakkauksiin.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Viatrix Oy  
Vaisalantie 2-8  
02130 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

11545

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.8.1994  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.2.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.10.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ardinex 200 mg / 30 mg, filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 filmdragerad tablett innehåller 200 mg ibuprofen och 30 mg kodeinfosfathemihydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad

Läkemedelsbeskrivning: vit, rund, filmdragerad tablett, diameter 11 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ardinex är avsett för symptomatisk behandling av lindrig till måttlig smärta hos vuxna när andra analgetika såsom paracetamol eller ibuprofen inte ger tillräcklig effekt.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Biverkningar kan minimeras genom användning av lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid för lindring av symptomen (se avsnitt 4.4).

##### ***Vuxna:***

1–2 tabletter 1–4 gånger per dag. Dosen får ej överstiga 8 tabletter under 24 timmar.

##### ***Äldre patienter:***

Dosändring behövs ej, om inte patienten har nedsatt njur- eller leverfunktion, eller eventuell överkänslighet mot opiaternas verkan på centrala nervsystemet eller prostataförstoring. Doseringen ska i dessa fall bedömas individuellt.

##### ***Pediatrik population:***

Ardinex tabletter rekommenderas inte för barn eller ungdomar under 18 år.

##### ***Nedsatt njurfunktion:***

Lägsta möjliga dos ska ges till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion och njurfunktionen ska övervakas (för patienter med svårt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3).

##### ***Nedsatt leverfunktion:***

Lägsta möjliga dos ska ges till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion och leverfunktionen ska övervakas (patienter med svårt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.3).

## Administreringssätt

För att undvika irritation av mag-tarmkanalen ska läkemedlet intas i samband med måltid eller med mat. Patienter med matsmältningsbesvär ska rådgöra med läkare innan läkemedlet används.

Ardinex-tabletter ska intas med ett glas vatten. För att undvika obehagskänsla i munnen och halsirritation ska tabletterna sväljas hela utan att tugga, dela, krossa eller suga på dem.

### ***Behandlingsmål och utsättning av behandlingen***

Innan behandling med Ardinex påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med kodein kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningssymtom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

### ***Behandlingslängd***

Ardinex ska inte användas längre än nödvändigt.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot ibuprofen, kodein eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Akut eller tidigare magsår eller tolvfingertarmsår eller relaterad blödning (minst två separata bekräftade episoder av magsår eller blödning).

Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforering relaterat till användning av NSAID.

Ardinex-tabletter ska inte ges till patienter som fått astma, urtikaria eller andra allergiska reaktioner vid intag av acetylsalicylsyra eller andra NSAID.

Svår astma eller andningssvikt.

Kronisk förstoppning.

Svår hjärtsvikt (NYHA-klass IV).

Svårt nedsatt leverfunktion.

Svårt nedsatt njurfunktion, glomerulär filtration lägre än 30 ml/minut.

Inflammatorisk tarmsjukdom eller tarmlödning.

Ardinex-tabletter ska inte ges till patienter med ökad blödningsbenägenhet.

Tredje trimestern av graviditeten.

Ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).

Patienter som är kända ultrasnabba metaboliserare av CYP2D6.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### ***Allmänna varningar***

Försiktighet ska iakttagas i fall där samtidig medicinering kan öka patientens risk för sår eller blödning.

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symptomen (se avsnitt 4.2 och varningarna gällande magtarmkanalen och det kardiovaskulära systemet nedan).

Äldre patienter har en ökad risk att få biverkningar vid behandling med antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, vilka kan vara fatala.

Kodein kan ge förvirring och hypersedering hos äldre. Dessa symptom kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symptomen.

Ardinex-tabletter ska ges med försiktighet till patienter med lågt blodtryck, hypotyreos, tendens till kramper, förhöjt intrakraniellt tryck eller huvudskada.

Ardinex-tabletter ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion, eftersom användning av antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel (NSAID) kan försämra njurfunktionen. Samtidig användning av andra smärtstillande läkemedel medför en ökad risk för detta. Patienter med nedsatt njur-, lever- eller hjärtfunktion ska ges lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid, och lever- och njurfunktionen ska kontrolleras regelbundet, i synnerhet hos långtidsbehandlade patienter (se avsnitt 4.3).

Samtidigt bruk av alkohol ska undvikas.

Som med andra opioider ska möjligheten av opioidutlöst hyperalgesi övervägas vid bristande smärtlindring som svar på en ökad dos av kodein. Det kan vara indikerat med dosminskning eller en översyn av behandlingen.

### ***Maskering av symptom på underliggande infektioner***

Ardinex kan maskera symptom på infektioner, vilket kan leda till att insättning av lämplig behandling fördröjs och därmed till sämre utfall av infektionen. Detta har iakttagits vid samhällsförvärvade bakteriella lunginflammationer och bakteriella komplikationer av varicella. När Ardinex administreras mot feber eller för smärtlindring vid infektioner ska infektionen övervakas noga. Om patienten inte är inlagd på sjukhus ska denne kontakta läkare om symptomen kvarstår eller förvärras.

### ***CYP2D6 metabolism***

Kodein metaboliseras av leverenzymet CYP2D6 till morfin, som är den aktiva metaboliten. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym, kommer inte en tillräcklig analgetisk effekt att uppnås. Uppskattningar tyder på att högst 7 % av vithyade kan ha denna brist. Om en patient däremot är en extensiv eller ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för opioidförgiftningsrelaterade biverkningar även vid normalt förskrivna doser. Dessa patienter omvandlar snabbt kodein till morfin, vilket resulterar i högre nivåer av morfin än förväntat.

Allmänna symptom på opioidförgiftning inkluderar bl.a. förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I allvarliga fall kan detta inkludera symptom på cirkulations-och andningsdepression, vilket kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödligt.

En uppskattning av förekomsten av ultrasnabba metaboliserare i olika befolkningsgrupper sammanfattas nedan:

<b>Population</b>	<b>Förekomst %</b>
Afrikaner/etiopier	29 %
Afroamerikaner	3,4–6,5 %
Asiater	1,2–2 %

Vithyade	3,6–6,5 %
Greker	6,0 %
Ungrare	1,9 %
Nordepoeer	1–2 %

### ***Kvinnlig fertilitet***

Ardinex kan medföra nedsatt fertilitet och rekommenderas inte för kvinnor som försöker bli gravida. Hos kvinnor som har svårigheter att bli gravida eller som genomgår en utredning för infertilitet ska avslutande av behandling med Ardinex-tabletter övervägas.

### ***Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation***

Gastrointestinala blödningar, sår eller perforationer som kan vara livshotande har rapporterats uppträda när som helst under användning av alla typer av NSAID, med eller utan varningssymptom eller tidigare händelser av allvarliga gastrointestinala biverkningar.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation ökar vid ökade doser av NSAID och är högre hos patienter med anamnes på blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), och hos äldre patienter. Dessa patienter ska börja behandling på lägsta tillgängliga dos.

Kombinationsbehandling med skyddande läkemedel, t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare, ska övervägas för dessa patienter, men också för patienter som behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

Användning av ibuprofen samtidigt med andra NSAID inklusive cyklooxygenas-2-selektiva inhibitorer (COX-2) ska undvikas på grund av ökad risk för sår och blödning (se avsnitt 4.5).

Patienter med anamnes på gastrointestinala sjukdomar, särskilt äldre patienter, ska rapportera samtliga ovanliga symptom från buken (framförallt gastrointestinala blödningar), särskilt i början av behandlingen.

Patienter ska varnas om andra läkemedel som kan öka risken för ulcus eller blödningar, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia (såsom warfarin), selektiva serotoninåterupptagshämmare och trombocythämmande medel (såsom acetylsalicylsyra) (se avsnitt 4.5).

Om gastrointestinal blödning eller sår uppträder hos patienter som behandlas med Ardinex ska behandlingen avslutas.

NSAID ska ges med försiktighet till patienter med anamnes på gastrointestinal sjukdom, såsom ulcerös kolit eller Crohns sjukdom, då symptomen på dessa tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Kodein ska användas med försiktighet för patienter med en gallvägssjukdom, inklusive akut pankreatit, detta då kodein kan ge upphov till spasmer i Oddis sfinkter och leda till nedsatt gall- och pankreatitsekretion.

### ***Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter***

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertension och/eller mild till måttlig hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska prövningar antyder att användning av ibuprofen, särskilt vid en hög dos (2 400 mg dagligen), kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Epidemiologiska prövningar har generellt sett inte antytt något samband mellan en låg dos av ibuprofen (t.ex. högst 1 200 mg/dag) och en ökad risk för arteriella trombotiska händelser.

Patienter med okontrollerad hypertension, hjärtsvikt (NYHA II–III), etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom ska endast behandlas med ibuprofen efter noggrant övervägande och höga doser (2 400 mg/dag) ska undvikas.

Långtidsbehandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) ska endast påbörjas efter noggrant övervägande, särskilt om höga doser av ibuprofen (2 400 mg/dag) krävs.

Det har förekommit rapporter om Kounis syndrom hos patienter som behandlats med läkemedel innehållande ibuprofen som Ardinex. Kounis syndrom har definierats som sekundära kardiovaskulära symtom vid en allergi- eller överkänslighetsreaktion associerat med koronar artärspasm som kan leda till hjärtinfarkt.

### ***Effekter på andningsorganen***

Eftersom Ardinex-tabletter innehåller kodein och ibuprofen ska de användas med försiktighet för patienter som haft astma, kronisk snuva eller allergisjukdomar såsom bronkospasm, nässelutslag eller angioödem. Ibuprofen kan ge upphov till astmasymptom särskilt hos personer som är överkänsliga mot acetylsalicylsyra. Kodein kan i likhet med andra opioider ge upphov till andningsdepression. Effekterna varierar från milda symtom till livshotande bronkospasm.

### ***Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)***

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende och opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som kodein. Upprepad användning av Ardinex kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Ardinex kan resultera i överdosering och/eller dödsfall. Allvarliga kliniska utfall inklusive dödsfall, har rapporterats i samband med missbruk och beroende av kombinationsläkemedel med kodein/ibuprofen, särskilt när de används under längre tid med högre doser än rekommenderat. Dessa inkluderar rapporter om perforation av magtarmkanalen, gastrointestinal blödning, svår anemi, njursvikt, renal tubulär acidosis och svår hypokalemi associerat med ibuprofenkomponenten.

Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med anamnes, eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon), på substansbrukssyndrom (inklusive alkoholbrukssyndrom) hos nuvarande tobaksanvändare samt hos patienter med anamnes på andra psykiska störningar (till exempel egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med Ardinex påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom och allvarliga följder. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådaskontaktas av läkare.

Abstinenssymtom som rastlöshet och irritabilitet kan förekomma när läkemedlet utsätts. Patienterna kräver monitorering för tecken på beroendebeteende (till exempel alltför tidiga förfrågningar om påfyllning). Detta inkluderar översyn av samtidiga opioider och psykoaktiva substanser (som bensodiazepiner). Överväg konsultation med beroendespecialist för patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom.

Försiktighet ska iaktas med patienter som har läkemedelsberoende i anamnesen.

Försiktighet ska iaktas med patienter som har beroendesyndrom i anamnesen.

### ***Förstoppning***

Långvarig användning av opioider, inklusive kodein, kan ge upphov till eller förvärra kronisk förstoppning. Trots att det utvecklats opioidtolerans i tarmen lider patienter med långvarig behandling för kronisk sjukdom av förstoppning.

### ***Samtidig användning med sedativa läkemedel***

Samtidig användning av opioider (t.ex. kodein) och sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel, kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker kan dessa sedativa läkemedel endast förskrivas till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva opioider (t.ex. kodein) samtidigt med sedativa läkemedel ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienten ska följas noga för tecken och symptom på andningsdepression och sedering. Det rekommenderas starkt att patienten och dennes närstående ges rådet att noga iaktta dessa symptom (se avsnitt 4.5).

### ***Sömnrelaterade andningsstörningar***

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar som central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för CSA på ett dosberoende sätt. Överväg att minska den totala opioiddosen hos patienter som har CSA.

### ***Hudreaktioner***

Svåra hudreaktioner, vissa med fatal utgång, såsom exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID (se avsnitt 4.8). Patienter har störst risk att drabbas av denna typ av reaktioner i början av behandlingen. Majoriteten av dessa biverkningar har inträffat under första behandlingsmånaden. Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med läkemedel som innehåller ibuprofen. Ardinex-tabletter ska sättas ut vid första tecken på hudutslag, slemhinneskada eller andra tecken på överkänslighet.

### ***Effekter på njurarna***

Nedsatt njurfunktion eftersom njurfunktionen kan försämrats (se avsnitt 4.3 och 4.8). Ibuprofen ska användas med försiktighet vid behandling av dehydrerade patienter.

Liksom andra NSAID, kan långtidsadministrering av ibuprofen resultera i papillär nekros och andra patologiska förändringar i njurarna. Njurtoxicitet har också setts hos patienter där renala prostaglandiner har en kompensatorisk roll vid bibehållande av normal renal cirkulation. Hos dessa patienter kan administrering av ett NSAID orsaka en dosberoende minskning av prostaglandin och sekundärt minskat renalt blodflöde, vilket kan orsaka njursvikt. De som löper störst risk för detta är äldre och patienter med nedsatt njurfunktion, hjärtsvikt, leverdysfunktion, eller patienter på diuretika eller ACE-hämmare. Efter utsättning av NSAID-behandlingen återgår tillståndet vanligen till nivån före behandlingen.

Svår hypokalemi och renal tubulär acidosis har rapporterats på grund av långvarig användning av ibuprofen i högre doser än de rekommenderade. Risken är förhöjd vid användning av kodein/ibuprofen eftersom patienterna kan bli beroende av kodeinkomponenten (se varningen om opioidbrukssyndrom avsnitt 4.8 och 4.9). Tecken och symptom innefattade sänkt medvetandegrad och allmän svaghet. Ibuprofeninducerad renal tubulär acidosis ska övervägas hos patienter med oförklarlig hypokalemi och metabol acidosis.

### ***Lever och gallvägar***

Kodein kan orsaka dysfunktion och spasmer av Oddis sfinkter, vilket medför en ökad risk för gallvägssymtom och pankreatit. Kodein/ibuprofen ska därför administreras med försiktighet till patienter med pankreatit och gallvägssjukdomar.

### ***Hematologiska effekter***

Ibuprofen kan i likhet med andra NSAID inhibera trombocytaggregationen, vilket resulterar i en förlängd blödningstid.

Ardinex-tabletter ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med antikoagulantia.



Protrombintiden ska initialt övervakas dagligen i några dagar.

### ***Aseptisk meningit***

Aseptisk meningit har observerats i sällsynta fall hos patienter som behandlas med ibuprofen. Även om det är mer sannolikt att detta inträffar hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) och relaterade bindvävssjukdomar så har det rapporterats hos patienter som inte har någon underliggande kronisk sjukdom.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter som behandlas med något av läkemedlen nedan. Interaktioner med dessa läkemedel har rapporterats för några patienter.

### Diuretika, betablockerare, ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister:

NSAID kan minska den blodtryckssänkande effekten av diuretika, betablockerare och andra blodtrycksläkemedel. Diuretika kan dessutom öka nefrotoxiciteten av NSAID.

Ökad risk för ytterligare nedsatt njurfunktion finns hos patienter med sedan tidigare nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerad patient och äldre patient) när behandling med ACE-hämmare, angiotensin-II-antagonister eller betablockerare ges samtidigt med selektiva cyklooxygenas-2-hämmare. Detta kan medföra akut njurinsufficiens, som dock vanligen är reversibel. Kombinationen av NSAID och ACE-hämmare, betablockerare eller angiotensin II-receptorantagonister bör användas med försiktighet, särskilt hos äldre patienter. Patienter bör vara tillräckligt hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet under behandlingen.

Preparat med ibuprofen ska inte användas samtidigt med andra läkemedel som medför en ökad risk för gastrointestinal blödning.

Antikoagulantia: NSAID kan förstärka effekterna av antikoagulantia såsom warfarin (se avsnitt 4.4).

Trombocythämmande medel: NSAID bör inte ges samtidigt med trombocyttaggregationshämmande läkemedel såsom tiklopidin p.g.a. ökad trombocythämning. Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

### Selektiva serotoninåterupptagshämmare:

Både SSRI och NSAID medför en ökad risk för blödning t.ex. från mag-tarmkanalen. Denna risk ökar vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4). Mekanismen kan vara förenad med ett minskat upptag av serotonin i trombocyterna.

Metotrexat: NSAID, inklusive ibuprofen, kan hämma den tubulära sekretionen av metotrexat med minskad clearance av metotrexat som möjlig följd.

Aminoglykosider: NSAID kan minska utsöndringen av aminoglykosider.

Hjärtglykosider: NSAID kan förvärra hjärtsvikt, reducera glomerulär filtration och öka plasmakoncentrationen av hjärtglykosider.

Digoxin: Ibuprofen medför reducerad njurclearance av digoxin, vilket ger upphov till ökad serumkoncentration av digoxin.

Litium: Ibuprofen medför reducerad njurclearance av litium, vilket ger upphov till ökad serumkoncentration av litium.

Ciklosporin och takrolimus: Ibuprofen ger upphov till reducerad blodcirkulation i njurarna, vilket kan

leda till ökad njurtoxicitet.

Kortikosteroider: Ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning (se avsnitt 4.4).

Kolestyramin: Samtidig administrering av ibuprofen och kolestyramin hämmar och minskar absorptionen av ibuprofen. Det är oklart vilken klinisk relevans detta har.

Ginkgo biloba: Samtidig användning med ibuprofen kan öka risken för blödning.

Mifepriston: En minskning av mifepriston-preparatets effekt kan teoretiskt uppstå på grund av de prostaglandinhämmande egenskaperna hos NSAID, inklusive ibuprofen. Begränsade data tyder på att samtidig administrering av NSAID samma dag som administreringen av prostaglandin inte har någon negativ inverkan på effekterna av mifepriston eller prostaglandin på cervixmognad eller uteruskontraktioner, och att det inte heller minskar den kliniska effekten vid medicinsk abort.

Monoaminoxidas inhibitorer: Kodein kan förstärka effekten av MAO-hämmare och ge ökade CNS-effekter och andningsdepression.

Hämmare av CYP2D6: Hämmare av CYP2D6 (t.ex. kinidin, fluoxetin) reducerar morfinmetabolismen av kodein. Detta kan leda till en betydligt reducerad analgetisk verkan av kodein.

Kinolonantibiotika: Djurförsök har visat att NSAID kan medföra en ökad risk för spasmer i samband med användning av kinolonantibiotika. Patienter som använder NSAID och kinoloner kan ha en förhöjd risk för konvulsioner.

Sulfonylurea: NSAID kan öka effekten av läkemedel som innehåller sulfonylurea. Det har förekommit sällsynta rapporter av hypoglykemi hos patienter på sulfonylurea och ibuprofen.

Zidovudin: Ökad risk finns för hematologisk toxicitet när zidovudin ges samtidigt med NSAID, inklusive ibuprofen. Det finns tecken på ökad risk för hemartros och hematom hos HIV-positiva hemofilpatienter som får samtidig behandling med zidovudin och ibuprofen.

CYP2C9-hämmare: Samtidig tillförsel av ibuprofen med CYP2C9-hämmare kan öka exponeringen för ibuprofen (CYP2C9-substrat). I en prövning med vorikonazol och flukonazol (CYP2C9-hämmare) sågs en ökad exponering av S(+)-ibuprofen med 80–100 %. En minskning av dosen ska övervägas när potenta CYP2C9-hämmare ges samtidigt med ibuprofen, speciellt när höga doser av ibuprofen ges samtidigt med antingen vorikonazol eller flukonazol.

CNS-depressiva läkemedel: Kodein kan förstärka effekten av CNS-depressiva läkemedel (andra opiater, antihistaminer, anxiolytika, lugnande läkemedel, sömnmedel, antipsykotika, neuroleptika och alkohol).

Samtidig användning av Ardinex och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller död (se avsnitt 4.4).

Sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller motsvarande läkemedel:

Samtidig användning av opioider (t.ex. kodein) och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS depressiva effekten. Dosering och samtidig behandlingstid ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Antikolinergika: Antikolinergika eller andra läkemedel mer antikolinerg verkan kan medföra en ökad risk för urinretention och/eller förstoppning vid samtidig användning med opioidanalgetika, inklusive kodein. Detta kan leda till paralytisk ileus.

Alkohol: Alkohol kan förstärka den CNS-depressiva effekten av kodein.

COX-2-hämmare och andra NSAID: Samtidig användning av andra NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare, bör undvikas p.g.a. potentiell additiv verkan.

Acetylsalicylsyra: Samtidig administrering av ibuprofen och acetylsalicylsyra rekommenderas i allmänhet inte på grund av den möjliga risken för biverkningar.

Experimentella data antyder att ibuprofen kan hämma effekten av acetylsalicylsyra på trombocytaggregationen kompetitivt när de doseras tillsammans. Även om det finns osäkerheter kring extrapolering av dessa data till den kliniska situationen går det inte att utesluta möjligheten att regelbunden långvarig användning av ibuprofen eventuellt minskar den hjärtskyddande effekten av låga doser acetylsalicylsyra. Ingen kliniskt relevant effekt anses vara sannolik vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 5.1).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Användning av ibuprofen rekommenderas inte under graviditet eftersom läkemedlet saknar en fastställd säkerhetsprofil.

##### ***Graviditet***

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal/fosterutvecklingen på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska prövningar tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för hjärtmissbildning och gastroschisis efter intag av hämmare av prostaglandinsyntesen under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd.

I djurförsök har tillförsel av prostaglandinsyntes-hämmare visats leda till ökad förekomst av pre-och postimplantationsförluster samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar (inklusive kardiovaskulära) har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en hämmare av prostaglandinsyntesen under den organbildande perioden.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av Ardinex orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om förträngning av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, varav de flesta återhämtade sig efter avslutad behandling. På grund av detta ska Ardinex endast användas då det är absolut nödvändigt under den första och andra trimestern av graviditeten. Om Ardinex-tabletter används av en kvinna som försöker bli gravid, eller tas under den första eller andra trimestern av graviditeten bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och ductus arteriosus förträngning vid exponering för Ardinex under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Ardinex ska utsättas om oligohydramnios eller förträngning av ductus arteriosus upptäcks.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- Kardiopulmonell toxicitet (för tidig förträngning/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension).
- Störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten (se ovan).

Vid graviditetens slut kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta modern och fostret för:

- Eventuellt ökad blödningstid beroende på en antiaggregationseffekt hos trombocytorna, som kan förekomma redan vid mycket låga doser.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

Kodein kan leda till en utdragen förlossning. En hög dos av kodein i nära anslutning till förlossning

kan ge upphov till andningssvårigheter hos det nyfödda barnet. Användning av Ardinex-tabletter under förlossning rekommenderas inte vid prematur födsel. Opioidanalgetika passerar placentabarriären. Kodein kan ge upphov till abstinensbesvär hos nyfödda barn om läkemedel med kodein administrerats dagarna före förlossningen. Nyfödda måste därför observeras noga om modern använt opiater under förlossningen (naloxon kan krävas vid allvarliga andningssvårigheter).

Följaktligen är Ardinex kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten.

### ***Amning***

Både ibuprofen och kodein passerar över i modersmjölk. Kodein ska inte användas under amning (se avsnitt 4.3).

Vid terapeutiska doser kan kodein och dess aktiva metabolit förekomma i mycket små mängder i modersmjölk och det är osannolikt att det ammade barnet påverkas negativt. Om patienten däremot är en ultrasnabb metaboliserare avseende CYP2D6, kan högre nivåer av den aktiva metaboliten morfin förekomma i modersmjölken. Det kan i mycket sällsynta fall resultera i symptom på morfinintoxikation hos barnet, vilket kan vara dödligt.

### ***Fertilitet***

Ardinex kan medföra nedsatt fertilitet och rekommenderas inte för kvinnor som försöker bli gravida. Hos kvinnor som har svårigheter att bli gravida eller som genomgår en utredning för infertilitet ska avslutande av behandling med Ardinex-tabletter övervägas.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Behandling med NSAID kan som biverkan ge förvirring, yrsel, svaghet och synstörningar. Sederig och förlängd reaktionstid till följd av kodein kan förekomma. I dessa fall bör patienten inte framföra fordon eller använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### ***Magtarmkanalen***

De vanligaste biverkningarna är av gastrointestinal typ. Ulci, perforationer eller gastrointestinala blödningar kan förekomma. Dessa kan ibland vara livshotande – i synnerhet för äldre (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, halsbränna, magsmärta, blodig avföring, blodiga kräkningar, muninfektion med sår och exacerbation av ulcerös kolit eller Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter användning av läkemedlet. Gastrit förekommer i mer sällsynta fall.

### ***Immunsystemet***

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats i samband med behandling med NSAID. Reaktionerna kan omfatta (a) en icke-specifik allergisk reaktion och anafylaxi, (b) luftvägssymptom såsom astma, astmaexacerbation, bronkospasm eller dyspné eller (c) olika hudbesvär, inklusive utslag av olika typer, klåda, nässelutslag, purpura och angioödem, samt i mer sällsynta fall exfoliativ och bullös hudsjukdom (inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och erythema multiforme).

### ***Infektioner***

Exacerbation av hudinfektioner (t.ex. uppkomst av nekrotiserande fasciit) har rapporterats i samband med användning av NSAID. Om det uppkommer nya eller förvärrade symptom på infektion i samband med användning av ibuprofen ska patienten uppmanas att uppsöka läkarvård omedelbart.

Biverkningar som har konstaterats ha åtminstone ett möjligt samband med ibuprofen presenteras klassificerade efter organsystemklass och frekvens enligt MedDRA: Mycket vanliga (> 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

## *Ibuprofens effekter*

<b>Organklass</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
Infektioner	Mindre vanliga	Rinit
	Sällsynta	Aseptisk meningit
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Leukopeni, trombocytopeni, agranulocytos, aplastisk anemi och hemolytisk anemi
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Hypokalemi*
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Sömnlöshet, ångest
	Sällsynta	Depression, förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, yrsel
	Mindre vanliga	Parestesi, dåsigheit
	Sällsynta	Optikusneurit
Ögon	Mindre vanliga	Synnedstättning
	Sällsynta	Toxisk optikusneurit
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Nedsatt hörsel, tinnitus, vertigo
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Astma, bronkospasm, dyspné
Mag-tarmkanalen	Vanliga	Dyspepsi, diarré, illamående kräkningar, magsmärtor, flatulens, förstoppning, melena, blodiga kräkningar, gastrointestinal blödning
	Mindre vanliga	Gastrit, duodenalulcus, magsår, munsår, gastrointestinal perforation
	Mycket sällsynta	Pankreatit
	Ingen känd frekvens	Kolit, Crohns sjukdom
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Hepatit, gulsot, nedsatt leverfunktion
	Sällsynta	Leverskada
	Mycket sällsynta	Nedsatt leverfunktion
	Ingen känd frekvens	Oddis sfinkterdysfunktion
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
	Mindre vanliga	Urtikaria, klåda, purpura, angioödem, ljusöverkänslighet
	Mycket sällsynta	Bullösa reaktioner såsom Stevens Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och erythema multiforme.
	Ingen känd frekvens	Eosinofili med systemiska symptom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom och njurinsufficiens
	Ingen känd frekvens	Renal tubulär acidosis*
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
	Sällsynta	Svullnad
Hjärtat	Ingen känd frekvens	Hjärtsvikt, hjärtinfarkt, Kounis syndrom

Blodkärl	Ingen känd frekvens	Högt blodtryck
----------	---------------------	----------------

\*Renal tubulär acidosis och hypokalemi har rapporterats efter godkännandet för försäljning, vanligtvis efter långvarig användning av ibuprofenkomponenten i högre doser än de rekommenderade på grund av beroende av kodeinkomponenten.

Kliniska prövningar antyder att användning av ibuprofen, särskilt vid en hög dos (2 400 mg/dag) kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

Gastrointestinala sår (ulci), perforationer eller blödningar kan ibland vara livshotande, i synnerhet för äldre patienter (se avsnitt 4.4).

Ibuprofen kan orsaka förlängning av blödningstiden genom reversibel hämning av trombocyttaggregationen.

I de flesta fall där aseptisk meningit rapporterats har någon form av autoimmun grundsjukdom (i synnerhet systemisk lupus erythematosus, och tillhörande bindvävssjukdomar) förelegat.

Ödem, hypertension och hjärtsvikt samt förvärrad ulcerös kolit och Crohns sjukdom har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

### ***Opioider***

Kodein kan ha för opioider typiska effekter. Frekvensen och svårighetsgraden av dessa beror på aktuell dos, behandlingstid och individuell känslighet. Dessa effekter är:

#### Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Bronkospasm, andningsdepression

#### Psykiska störningar:

Förvirring

#### Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: Vertigo, sedering och dåsighet

Dåsighet, asteni

#### Magtarmkanalen:

Vanliga: Förstoppning, illamående och kräkningar

#### Immunsystemet:

Eksem, urtikaria, allergiska reaktioner

#### Njurar och urinvägar:

Urinretention

#### Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:

Det finns en risk för tolerans och beroende, i synnerhet vid långtidsanvändning av stora doser kodein. Risken för kodeinberoende är liten jämfört med morfin men ska beaktas.

#### Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Ardinex kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på en patients individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### *Ibuprofen*

#### Toxicitet

Tecken och symptom på toxicitet har vanligen inte förekommit hos barn eller vuxna vid doser under 100 mg/kg. Livsuppehållande behandling kan krävas i vissa fall. Hos barn har tecken och symptom på toxicitet upptäckts vid en peroral dos på minst 400 mg/kg.

#### Symptom

Symptom på överdosering uppkommer inom 4–6 timmar hos de flesta patienter som intagit en hög peroral dos av ibuprofen.

De vanligast rapporterade symptomen på ibuprofenöverdosering är illamående, kräkningar, magsmärta, letargi och sömnhet. CNS-symptom på överdosering är bl.a. huvudvärk, tinnitus, vertigo, krampanfall och medvetandeförlust. Sällsynta fall av nystagmus, metabolisk acidosis, hypotermi, njurpåverkan, gastrointestinal blödning, koma, andningsuppehåll och CNS- och andningsdepression har rapporterats. Också kardiovaskulär toxicitet har rapporterats. Symptomen omfattar bl.a. hypotension, bradykardi och takykardi.

Vid allvarlig förgiftning kan metabolisk acidosis utvecklas och protrombintiden/INR förlängas, sannolikt på grund av interferens med verkan av cirkulerande koagulationsfaktorer. Akut njursvikt och leverskada kan förekomma.

Långvarig användning i högre doser än de rekommenderade kan leda till svår hypokalemi och renal tubulär acidosis. Symptomen kan innefatta sänkt medvetandegrad och allmän svaghet (se avsnitt 4.4 och 4.8).

### *Kodein*

Symtom som rapporterats i samband med akut kodeinöverdosering är: rastlöshet, ångest, somnolens, dåsighet, huvudvärk, kramper, blodtrycksfluktuationer, rytmrubbningar, takykardi, eksem, mios, muntorrhet, gastrointestinala besvär, illamående, kräkningar, klåda, ataxi och hudödem. Andningssvikt och dödsfall har också rapporterats.

### *Behandling*

Överdoser av tabletter med ibuprofen och kodein behandlas enligt gängse anvisningar vid läkemedelsförgiftning och med medicinskt kol. Serumelektrolytbalans ska återställas vid behov. Det finns ingen specifik antidot till ibuprofenöverdosering. Vid överdosering av kodein kan parenteral naloxon ges i samband med återupplivning om det föreligger allvarlig andnings- och/eller cirkulationsdepression. Giftinformationscentralen innehar aktuell information.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Opioider i kombination med icke-opioida analgetika, ATC-kod: N02AJ08

Ibuprofen är ett propionsyraderivat med analgetisk, antipyretisk och antiinflammatorisk verkan. Det antas verka perifert genom att minska prostaglandinsyntesen och påverka kemiska smärtmediatorer.

Experimentella data antyder att ibuprofen kan hämma effekten av acetylsalicylsyra på trombocytaggregationen kompetitivt när de doseras tillsammans. Vissa farmakodynamiska prövningar har visat att en minskad effekt av acetylsalicylsyra på tromboxanbildning och trombocyttaggregation förekommer när enkeldoser av ibuprofen 400 mg togs antingen inom 8 timmar före eller inom 30 min efter dosering av acetylsalicylsyra med omedelbar frisättning (81 mg). Även om det finns osäkerheter kring extrapolering av dessa data till den kliniska situationen går det inte att utesluta möjligheten att regelbunden långvarig användning av ibuprofen eventuellt minskar den hjärtskyddande effekten av låga doser acetylsalicylsyra. Ingen kliniskt relevant effekt anses vara sannolik vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 4.5).

Kodein är ett centralt verkande svagt analgetikum. Kodein utövar sin effekt genom  $\mu$ -opioidreceptorer, även om kodein har låg affinitet till dessa receptorer och den analgetiska effekten beror på omvandlingen till morfin. Ungefär 10 % av kodein metaboliseras till morfin. Kodein frigör mer histamin jämfört med morfin.

Kodein, särskilt i kombination med andra analgetika såsom paracetamol, har visat sig effektivt vid akut nociceptiv smärta.

Kombinering av ibuprofen och kodein möjliggör effektivare smärtlindring tack vare deras olika verkningsmekanismer.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ibuprofen är ett racemat och dess effekt bygger på S(+)-formen.

### *Absorption*

Ibuprofen absorberas snabbt ifrån magtarmkanalen med en biotillgänglighet på 80–90 %. Maximal plasmakoncentration uppnås 2 timmar (median) efter administrering av Ardinex efter måltid med hög fetthalt.

Kodein och dess salter absorberas från mag-tarmkanalen, dessutom har rektal absorption rapporterats. Maximal plasmakoncentration vid intag av Ardinex-tabletter efter en måltid med hög fetthalt uppnås på ca 1,75 timme (median).

Jämförande interaktions- och biotillgänglighetsprövningar av Ardinex-tabletter har visat att kombinationen av ibuprofen och kodein har samma biotillgänglighet som de verksamma ingredienserna var för sig. Dessa prövningar visade att farmakokinetiken och biotillgängligheten för dessa två substanser inte skiljer sig från substansernas individuella farmakokinetik och biotillgänglighet.

### *Distribution*

Ibuprofen är i hög grad bundet till plasmaproteiner (99 %). Ibuprofen har en liten distributionsvolym på cirka 0,12–0,2 l/kg hos vuxna.

Kodein har låg plasmaproteinbindning med 7–25 % bundet till plasmaproteiner. Kodein har en genomsnittlig distributionsvolym på 2,6 l/kg, vilket tyder på en omfattande distribution ut i vävnaderna. Kodein passerar blod-hjärnbarriären. Plasmakoncentrationen saknar direkt samband med koncentrationen i hjärnan och den smärtlindrande effekten.

### *Metabolism*



Ibuprofen metaboliseras snabbt i levern via cytokrom P450, i synnerhet CYP2C9, till två primära inaktiva metaboliter (2-hydroxyibuprofen och 3-karboxyibuprofen). Efter oralt intag av läkemedlet kan lite mindre än 90 % av den orala dosen ibuprofen påträffas i urinen som oxidativa metaboliter eller glukuroniderade konjugat av dessa. En mycket liten mängd ibuprofen utsöndras oförändrat i urinen.

Koden metaboliseras i levern. N-glukuronidering är den viktigaste metaboliseringsvägen. O-demetylering till morfin medieras av CYP2D6 och N-demetylering till norkodein medlas av CYP3A4. Normorfin och hydrokodon är andra metaboliter.

### ***Eliminering***

Utsöndring av ibuprofen via njurarna är både snabb och fullständig. Eliminationshalveringstiden är ca två timmar. Utsöndringen är i det närmaste fullständig inom 24 timmar.

Kodein och dess metaboliter utsöndras i det närmaste fullständigt av njurarna, i huvudsak som konjugat med glukuronsyra. Halveringstiden i plasma har rapporterats vara 3–4 timmar vid oral eller intramuskulär tillförsel.

### ***Särskilda patientgrupper***

#### ***Äldre patienter***

Förutsatt att ingen nedsatt njurfunktion föreligger finns det bara små, kliniskt icke signifikanta skillnader i den farmakokinetiska profilen och urinutsöndringen av ibuprofen mellan yngre och äldre.

Den kliniska effekten av kodein tycks inte påverkas av ålder. Äldre är dock mer utsatta för vissa biverkningar (se avsnitt 4.4).

#### ***Andra särskilda patientgrupper***

#### ***Nedsatt njurfunktion***

Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion har en högre andel obundet (S)-ibuprofen, ett högre AUC-värde för (S)-ibuprofen och ett högre AUC (S/R)-förhållande för enantiomerer rapporterats jämfört med friska kontrollpersoner.

Hos dialyspatienter med en njursjukdom i terminalt skede var medelvärdet för den fria fraktionen av ibuprofen cirka 3 % jämfört med cirka 1 % hos friska frivilliga. Svårt nedsatt njurfunktion kan leda till ansamling av ibuprofenmetaboliter i kroppen. Betydelsen av detta är inte känd. Metaboliterna kan avlägsnas genom hemodialys (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Halveringstiden för kodein ökade till 13 timmar hos dialyspatienter med en njursjukdom i terminalt skede, jämfört med 4 timmar hos friska frivilliga. Farmakodynamiken påverkades inte. Svårt nedsatt njurfunktion kan leda till en ökad halt av kodein och dess metaboliter. Glukuronmetaboliter kan avlägsnas genom hemodialys.

#### ***Nedsatt leverfunktion***

Alkoholrelaterad leversjukdom med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion resulterade inte i väsentligt förändrade farmakokinetiska parametrar.

Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh poäng 6–10) som behandlades med racemiskt ibuprofen observerades en genomsnittlig tvåfaldig förlängning av halveringstiden, och AUC (S/R)-förhållandet för enantiomerer var signifikant lägre jämfört med friska kontrollpersoner. Detta tyder på en försämring av metabolisk omvandling av (R)-ibuprofen till den aktiva (S)-enantiomeren (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Användningen av kodein hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte undersökts, varför farmakokinetiken i denna patientgrupp är okänd. Eftersom patienter med levercirros kan ha nedsatt oxidativ enzymkapacitet kan kodein antas vara relativt ineffektivt hos dessa patienter.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Biverkningar hos försöksdjur har endast rapporterats vid exponeringar som är så mycket större än den maximala dosen för människor att detta endast är av ringa klinisk signifikans.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mikrokristallin cellulosa  
Karmelloskalcium  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid  
Stearinsyra  
Povidon  
Hypromellos  
Talk  
Titandioxid (E171)  
Special paraffin

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvarningsanvisningar**

Förvaras under 25 °C. Får ej frysas.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tabletterna är förpackade i 20 och 100 tabletters PVC/PVDC/aluminium-blisterförpackningar.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Viatriis Oy  
Vaisalavägen 2-8  
02130 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

11545

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 15.8.1994  
Datum för den senaste förnyelsen: 26.2.2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.10.2024