

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ardinex tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää:

Vaikuttavat aineet: Ibuprofeeni 200 mg ja kodeiinifosfaattihemihydraatti 30 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valmisteen kuvaus: valkoinen, pyöreä, filmipäällystetty tabletti, halkaisija 11 mm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten lievät ja keskivaikeat kiputilat

### 4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset: 1-2 tablettia 1-4 kertaa päivässä. Annos ei saa ylittää 8 tablettia 24 tunnin aikana.

Vanhukset: Annoksen pienentämiseen ei ole tarvetta ellei potilaalla ole munuaisten tai maksan vajaatoimintaa tai mahdollista herkkyyttä opioidien keskushermosto-vaikutuksille tai eturauhasen liikakasvua. Tällöin annos tulee määrätä yksilöllisesti.

Lapset: Ardinexia ei suositella annettavaksi lapsille.

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4.).

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

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys ibuprofeenille, kodeiinille tai valmisteen apuaineille.

Potilaat, joilla ASA:n tai muiden tulehduskipulääkkeiden käyttö on aiheuttanut astmaa, urtikariaa tai muita allergisia reaktioita.

Vaikea astma tai hengitysvajaus.

Krooninen ummetus.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Vaikea munuaisten vajaatoiminta, glomerulusfiltraatio alle 30 l/min.

Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta.

Tulehduksellinen suolistosairaus tai suolistoverenvuotoja.

Lisääntynyt verenvuototaipumus.

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

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

Sappitiehyt-, virtsatie- tai suolistospasmi.

Viimeinen raskauskolmannes.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Yleiset varoitukset

Ibuprofeenia ei pidä käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa mukaan lukien COX-2-spesifiset tulehduskipulääkkeet eli koksibit. Näiden lääkkeiden yhteiskäyttö saattaa lisätä haavaumia tai verenvuotoa.

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

##### Iäkkäät potilaat:

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

##### Ruuansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot:

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

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

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

Jos ilmenee ruuansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava Ardinexin käyttö.

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

#### Vaikutukset hengityselimiin

Ardinexia on käytettävä varoen astmapotilailla sisältämänsä kodeiinin ja ibuprofeenin vuoksi. Ibuprofeeni saattaa aiheuttaa astmaoireita erityisesti sellaisille henkilöille, jotka ovat yliherkkiä ASA:lle. Kodeiini voi muiden opioidien tavoin lamata hengitystä. Vaikutukset vaihtelevat lievistä oireista henkeä uhkaaviin keuhkospasmeihin.

#### Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon:

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

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella erityisesti suurten ibuprofeeniannosten (2400 mg/vrk) käyttöön ja pitkäkestoiseen käyttöön voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Tähän mennessä kertyneen epidemiologisen tiedon perusteella matala-annoksiseen ibuprofeenihoitoon (esim.  $\leq 1200$  mg/vrk) ei ole liittynyt kohonnutta sydäninfarktin riskiä.

Ibuprofeenia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat hoitamaton/ vaikeahoitoista verenpainetauti, sydämen vajaatoimintaa, diagnosoitua iskeemistä sydänsairautta, ääreisverenkierron ja/tai aivoverenkierron häiriöitä. On myös tarkoin harkittava pitkäkestoisen lääkityksen määräämistä potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi).

Ardinexia on käytettävä varoen potilailla, joilla on hypotyreoosi, kouristustaipumus, kohonnut kallonsisäinen paine tai pään alueen vamma.

Ardinexia on käytettävä varoen henkilöillä, joilla on maksan, munuaisten tai sydämen vajaatoiminta, sillä tulehduskipulääkkeiden käyttö saattaa heikentää munuaisten toimintaa. Näillä potilailla lääkkeen annos tulee pitää mahdollisimman alhaisena sekä maksan ja munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti.

Ardinexin käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Ardinex-hoidon lopettamista tulisi harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

Alkoholin samanaikaista käyttöä on vältettävä.

#### Opioidivaikutukset:

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

Keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden väärinkäyttöön taipuville henkilöille ei tulisi määrätä kodeiinia sisältäviä valmisteita.

Ibuprofeeni voi muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin peittää tulehduksen oireita.

#### Ihohaittavaikutukset:

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

#### Munuaisvaikutukset

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

Ibuprofeeni voi pitkäaikaisessa käytössä muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin aiheuttaa papillaarinekroosia tai muita munuaisvaurioita. Munuaistoksisuutta on ilmennyt myös potilailla, joilla munuaisten prostaglandiinit ovat kompensatorisesti ylläpitäneet munuaisten verenvirtausta. Näillä potilailla ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen annostelu saattaa aiheuttaa annoksesta riippuvaisen prostaglandiinin 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-estäjä -lääkitys. Ei-steroidisen tulehduskipulääkehoidon keskeyttäminen palauttaa tilanteen yleensä hoitoa edeltäneelle tasolle.

#### Hematologiset vaikutukset

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

Ardinexia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on antikoagulanttihoito. Laboratorioarvoja (esim. P-TT tai P-TT-INR) tulee seurata päivittäin muutamien päivien ajan hoidon alussa.

#### Aseptinen meningiitti

Aseptista meningiittiä on havaittu ibuprofeenin käytön yhteydessä harvinaisena oireena. Vaikka oire todennäköisimmin ilmenee potilailla, joilla on systeeminen lupus erythematosus ja siihen liittyvä sidekudossairaus, se 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, jotka käyttävät allamainittuja lääkkeitä, sillä yhteisvaikutuksia näiden lääkeaineiden välillä on raportoitu.

Verenpainelääkkeet, beetasalpaajat ja diureetit: Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien, beetasalpaajien, ACE-estäjien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Lisäksi diureetit voivat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta.

ACE-estäjän/angiotensiini II-antagonistin yhtäaikaista annostelua syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen ja ACE-estäjän/angiotensiini II-antagonistin yhdistelmää tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määräväleihin hoidon aikana.

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

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

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI): Lisääntynyt ruuansulatuskanavan verenvuodon riski tulehduskipulääkkeiden, mukaan lukien ibuprofeeni, kanssa (ks. kohta 4.4).

Tiklodipiini: Yhteiskäyttö ibuprofeenin kanssa voi tehostaa tiklodipiinin verenvuotoaikaa pidentävää vaikutusta.

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

Aminoglykosidit: Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää aminoglykosidien eritystä.

Sydänglykosidit: Tulehduskipulääkkeet saattavat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, alentaa glomerulusten suodattamisnopeutta ja nostaa plasman sydänglykosiditasoa.

Litium: Tulehduskipulääkkeet, mukaan lukien ibuprofeeni, voivat vähentää litiumin puhdistumaa. Digoksiini: Ibuprofeeni pidentää digoksiinin munuaispuhdistumaa, jolloin digoksiinin pitoisuus seerumissa kasvaa.

Siklosporiini ja takrolimuusi: Munuaistoksisuus voi lisääntyä ibuprofeenin heikentäessä munuaisten verenkiertoa.

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.

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

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

Kolestyramiini: Saattaa vähentää ibuprofeenin imeytymistä maha-suolikanavasta. Tämän kliinisestä merkityksestä ei ole tietoa. Lääkkeiden annon välillä oltava vähintään 2 tuntia.

COX-2 salpaajat ja muut tulehduskipulääkkeet

Ibuprofeenia ei pidä käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa, mukaan lukien COX:n estäjät niiden mahdollisen additiivisen vaikutuksen johdosta.

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

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

Kinoloniantibiootit: Eläinkokeet ovat osoittaneet tulehduskipulääkkeiden, mukaan lukien ibuprofeeni, voivan lisätä kinoloniantibioottien käyttöön liittyvää kouristusten riskiä. Tulehduskipulääkkeitä ja

kinoloniantibiootteja käytävillä potilailla voi olla suurempi riski saada kouristuksia.

Ibuprofeeni ja/ta kodeiini voi lisäksi vaikuttaa seuraaviin lääkeaineisiin elimistössä:

- Fenytoiini;
- sulfonamidit;
- fluoksetiini.

Kinidiini: Kinidiini voi vaikuttaa kodeiinin metaboliaan. Mahdollinen riski analgesiavaikutuksen vähenemiseen.

Monoamiinioksidiaasi estäjät:

Opiaattiagonistit saattavat voimistaa MAO-estäjien vaikutusta ja lisätä keskushermostovaikutusta sekä hengityslamavaikutuksia.

Sulfonyyliureat: Tulehduskipuläkkeet, mukaan lukien ibuprofeeni, saattavat voimistaa Sulfonyyliureaa sisältävien lääkkeiden vaikutuksia. Harvoin on raportoitu hyperglykemiaa potilailla jotka ovat käyttäneet ibuprofeenia sulfonyyliurealääkityksen aikana.

Kodeiini saattaa voimistaa masennuslääkkeiden, keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden sekä alkoholin vaikutusta.

ASA:

Kuten muut tulehduskipuläkkeet samanaikainen ibuprofeenin ja ASA:n käyttöä ei suositella mahdollisten lisääntyneiden haittavaikutusten takia.

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

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

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

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

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

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

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

- Verenvuotoajan mahdollinen piteneminen.
- Kohdun supistuksien estyminen, joka voi viivyttaa tai pidentää synnytystä.

Tästä syystä ibuprofeenin ja kodeiinin yhdistelmä on vasta-aiheinen kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Synnytys:

Ardinexin käyttöä synnytyksen aikana ei suositella. Synnytyksen käynnistys voi viivästyä, kesto pidentyä ja sekä äidin että lapsen verenvuototaipumus voi lisääntyä.

Imetys:

Sekä ibuprofeeni että kodeiini erittyvät äidinmaitoon, mutta terapeuttisia annoksia käytettäessä pitoisuudet ovat tavanomaisesti alhaisia. Tapausselostusten mukaan on kuitenkin havaittu korkeita morfiinipitoisuuksia sellaisilla rintaruokituilla vauvoilla, joiden äitien on todettu metaboloivan kodeiinia morfiiniksi erittäin nopeasti sytokromi P450 2D6 –välitteisesti. Morfiini on kodeiinin aktiivinen metaboliitti. Ardinexia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

Naisten hedelmällisyys

Ibuprofeenin ja kodeiinin yhdistelmä voi heikentää hedelmällisyyttä, eikä sitä suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Ibuprofeenin ja kodeiinin yhdistelmän käytön lopettamista on harkittava naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

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

Ardinex tabletit voivat aiheuttaa huimausta tai uneliaisuutta, joka pidentää reaktioaikaa. Tämä on otettava huomioon tilanteissa, joissa vaaditaan erityistä valppautta, kuten autolla ajo tai tarkkuutta vaativien koneiden käyttö.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleinen  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ :

Yleiset: Väsymys.

Ruuansulatuskanava: Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruuansulatuskanavaan. Haavaumia (ulkuksia) tai ruuansulatuskanavan verenvuotoja voi esiintyä. Nämä voivat 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 ja ruuansulatuskanavan perforaatiota. Hyvin harvoin on todettu myös pankreatiittia.

Iho ja ihonalainen kudokset: Erilaiset ihohäiriöt, mukaan lukien erityyppiset ihottumat, kutina, nokkosihottuma, purpura ja angioedeema.

Melko harvinainen  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ :

Yleiset: Ihottuma.

Maksa: Sappiteiden dyskinesia.

Harvinainen  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ :

Yleiset: Turvotus ja väsymys

Urogenitaaliset: Huonontunut munuaistoiminta (erityisesti sydämen, maksan ja munuaisten toiminnanvajausta sairastavilla potilailla).

Lisäksi seuraavia haittoja on havaittu:

Infektiot: Riniitti ja aseptinen meningiitti

Immuunipuolustusjärjestelmät häiriöt:

Epäspesifinen allerginen reaktio ja anafylaksia. Hengitysteihin liittyvät oireet kuten hengitysteiden ylireaktiivisuus, pahentunut astma, bronkospasmi tai dyspnea.

Sydän ja verisuonisto:

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

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella erityisesti suurten ibuprofeeniannosten (2400 mg/vrk) käyttöön ja pitkäkestoiseen käyttöön voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (ks. kohta 4.4).

Iho ja ihonalainen kudokset:

Rakkuloivat ihoreaktiot kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (hyvin harvinaisia) ja erythema multiforme.

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu harvemmin ja syy-yhteyttä ei välttämättä ole osoitettu:

Munuaiset:

Munuaistoksisuus ja interstitiaalinfriitti, nefroottinen syndrooma ja munuaisten vajaatoiminta

Maksa ja sappi:

Maksan toimintahäiriöt, maksan vajaatoiminta, maksatulehdus ja keltatauti.

Hermosto

Päänsärky, huimaus, parestesia, uneliaisuus ja optikusneuropatia..

Silmät:

Näön heikkeneminen ja toksinen optikusneuropatia

Psykkiset häiriöt:

Unettomuus, ahdistuneisuus, depressio ja sekavuus.

Veri ja imukudos:

Leukopenia, trombosytopenia, aplastinen anemia, neutropenia, agranulosytoosi ja hemolyyttinen anemia.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Valoyliherkkyys

Kuulo ja tasapainoelin:

Alentunut kuulo, huimaus ja tinnitus.

Opioidivaikutukset:

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

Psykiatriset:

Sekavuus

Neurologiset:  
Huimaus, heikotus ja uneliaisuus

Ruuansulatuskanava:  
Ummetus, pahoinvointi ja oksentelu

Munuaiset ja virtsatiet:  
Virtsaumpi

Yleiset:  
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.

## 4.9 Yliannostus

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, huimaus, 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. Huomattavissa yliannostustapauksissa voi esiintyä munuaisten vajaatoimintaa ja maksavaurioita.

Hoito

Ibuprofeenia ja kodeiinia sisältävän valmisteiden yliannostukselle ei ole spesifiä vastaläkettä. Mahalaukun tyhjentämistä ja sen jälkeen elintoimintoja tukevia hoitotoimia suositellaan, jos suun kautta on otettu yli 400 mg/kg annos edeltävän tunnin aikana. Ajantasaisia tietoja saa Myrkytystietokeskuksesta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: Kodeiinin yhdistelmävalmisteet, N02AA59

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

ja vaikuttamalla kivun kemiallisiin välittäjäaineisiin.

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisylihapon verihiutaleiden aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti. Tutkimuksessa, jossa annettiin yksi annos ibuprofeenia 400 mg joko 8 tuntia ennen 81 mg:n nopeasti imeytyvää asetyylisalisylihapoannosta tai 30 minuuttia sen jälkeen, ASA:n vaikutukset tromboksaanin synteesiin ja verihiutaleiden aggregaatioon heikkenivät. Koska tähän liittyvä tieto on rajallista ja nonkliinisiin tutkimustuloksiin perustuva kliinisten vaikutusten arviointi on epävarmaa, ei selvää johtopäätöstä voida tehdä ibuprofeenin säännöllisestä käytöstä. Ibuprofeenin satunnaisella käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta.

Kodeiini on käytännössä heikko opioidi, joka vaikuttaa keskushermoston opioidireseptoreihin. Noin 10 % kodeiinista metaboloituu edelleen morfiiniksi. Kodeiini vapauttaa histamiinia enemmän kuin morfiini.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ardinex-tabletissa oleva ibuprofeeni on raseemista ja vaikutus perustuu S(+)-muotoon. Ibuprofeeni imeytyy nopeasti mahasuolikanavasta, seerumin huippupitoisuus saavutetaan 1 – 2 tunnin kuluessa annostuksesta. Eliminointi puolintumisaika on noin kaksi tuntia. Ibuprofeeni metaboloituu maksassa kahdeksi inaktiiviseksi metaboliitiksi, jotka erittyvät munuaisten kautta yhdessä muuttumattoman ibuprofeenin kanssa joko sellaisenaan tai konjugoituneina. Erittyminen munuaisten kautta on nopeaa ja täydellistä. Ibuprofeeni sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin.

Kodeiini ja sen suolat imeytyvät mahasuolikanavasta, myös rektaalista imeytymistä on raportoitu. Suun kautta otetun kodeiinfosfaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin yhdessä tunnissa. Kodeiini metaboloituu maksassa O- ja N-demetylaation kautta morfiiniksi, norkodeiiniksi ja muiksi metaboliiteiksi mukaan lukien normorfiini ja hydrokodoni. Kodeiini ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan munuaisten kautta pääasiassa konjugoituneena glukuronidihappoon. Plasman puoliintumisaika on raportoitu olevan kolmesta neljään tuntiin suun kautta tai lihakseen tapahtuneen annostelun jälkeen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläintutkimusten perusteella ei ole syytä olettaa ibuprofeenin tai kodeiinin käyttöön liittyvän teratogeenisiä vaikutuksia.

Eläinkokeet ovat osoittaneet tulehduskipulääkkeiden, mukaan lukien ibuprofeeni, voivan lisätä kinoloniantibioottien käyttöön liittyvää kouristusten riskiä.

# **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 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytettävä alle 25 °C. Ei saa jäättyä.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

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

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Ei erityisiä käsittelyohjeita

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Abbott Scandinavia Ab  
Box 1498  
171 29 Solna  
Ruotsi

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

11545

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

15.8.1994 / 26.2.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.10.2011