

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibuxin 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Ibuxin 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Ibuxin 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Ibuxin 800 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää ibuprofeenia 200 mg, 400 mg, 600 mg tai 800 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

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

*Ibuxin 600 mg:* Vaaleanoranssi, kalvopäällysteinen kapselin muotoinen tabletti molemminpuolisella jakouralla, 19,1 x 8,1 mm.

*Ibuxin 800 mg:* Vaaleanoranssi, kalvopäällysteinen kapselin muotoinen tabletti molemminpuolisella jakouralla, 20,1 x 9,6 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Reumatoidiartriitti, juveniili reumatoidiartriitti (Stillin tauti), spondyloartropatiat, reaktiiviset artriitit ja psoriasisartriitti. Nivelrikko. Pehmytosareuma. Akuutti kihtikipu. Muut anti-inflammatorista analgeettihoidoa vaativat sidekudostaudit.

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

Kuukautiskivut. Runsaiden kuukautisvuotojen hoito kierukkaa käyttävillä naisilla.

Migreenin esto- ja kohtaushoito.

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

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

Tabletti otetaan riittävän nestemäärän, esim. lasillisen vettä kera.

#### Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

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

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

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

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

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

#### Lapset (alle 12 vuotta):

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

Ibuxin 200 mg -tabletteja ei pidä antaa alle 20 kg painaville lapsille tai nuorille. 20-40 kg painaville annostus on 1 tabletti (200 mg) ja 40-50 kg painaville 2 tablettia 3-4 kertaa vuorokaudessa.

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

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

Ibuxin 800 mg -tabletteja ei pidä antaa alle 40 kg painaville lapsille tai nuorille. 40-50 kg painaville annostus on ½ tablettia (400 mg) 3-4 kertaa vuorokaudessa.

Yli 50 kg painaville voidaan käyttää aikuisten annostusta.

#### Iäkkäät potilaat:

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

#### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta:

Lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (s-krea 116-565 mikromol/l tai kreatiniinipuhdistuma 80-10 ml/min) annosväliä suositellaan pidennettäväksi 8 tuntiin ja vaikeassa vajaatoiminnassa (s-krea yli 565 mikromol/l tai kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min) 12 tuntiin käyttäen normaaleita hoitoannoksia 400-800 mg. Ibuprofeeni ei merkittävästi eliminoidu hemodialyysissä, joten dialyysipäivinä ei yleensä tarvita täydennysannoksia.

Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa ibuprofeenin metabolia hidastuu ja suositellaan joko annosvälin kaksinkertaistamista tai kerta-annosten puolittamista.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys ibuprofeenille tai valmisteen apuaineille.
- Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta.

- Viimeinen raskauskolmannes (raskausviikot 28-40, ks. kohta 4.6).
- Valmistetta ei pidä antaa potilaille, jotka saavat astma- tai allergiaoireita asetyylisalisyylihaposta tai muista anti-inflammatorisista analgeeteista.
- Ruoansulatuskanavan verenvuodolle altistava tila (esim. antikoagulanttihoitoa saavat, hemofiliapotilaat, trombosytopeniaa tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat).
- Aiemmin sairastettu ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.
- Akuutti maha/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodtia).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

##### Iäkkäät potilaat:

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

##### Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon:

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 kohonnuttua sydäninfarktin riskiä.

Ibuprofeenia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat hoitamattomia/ 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).

##### Ruoansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot:

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

Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito on aloitettava pienimmillä saatavissa olevilla lääkannoksilla. 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 ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. alla ja kohta 4.5).

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodosta) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa. Potilaita on varoitettava muista lääkkeistä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten kortikosteroideista, antikoagulanteista (kuten varfariini), selektiivisistä serotoniinin takaisinoton

estäjistä (SSRI:t) ja verihutaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

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

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

#### Ihohaittavaikutukset:

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

#### Muut varoitukset:

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

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

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

Ibuprofeeni metaboloituu osittain maksan mikrosomaalisten CYP2C8 - ja 2C9 -isoentsyymien katalysoimana. Näiden entsyymien inhibiittorit (kuten mikonatsoli, flukonatsoli, gemfibrotsiili tai metronidatsoli) saattavat lisätä ibuprofeenin tehoa ja haittavaikutuksia ja indusoijat (rifampisiini tai karbamatsipiini) heikentää ibuprofeenin tehoa.

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

Ibuprofeeni pienentää litiumin munuaispuhdistumaa. Tämän vuoksi seerumin litiumpitoisuus voi kohota. Yhdistelmää tulee välttää, jos seerumin litiumpitoisuutta ei voida seurata säännöllisesti eikä litiumannosta voida pienentää tarvittaessa.

Ibuprofeeni voi hidastaa metotreksaatin, siklosporiinin ja aminoglykosidiantibioottien eliminaatiota (suoraan riippuvaista glomerulusfiltraatiosta) ja lisätä niiden toksisuutta. Ibuprofeenia ei pidä käyttää niinä päivinä kun potilas käyttää metotreksaattia.

Ibuprofeeni pienentää digoksiinin munuaispuhdistumaa, jonka seurauksena seerumin digoksiinipitoisuus voi kohota. Seerumin digoksiinipitoisuutta on syytä seurata säännöllisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla digitalisoiduilla potilailla.

Resiinit, kuten kolestyramiini tai kolestipoli saattavat estää ibuprofeenin imeytymistä.

Tulehduskipulääkkeitä ei tule yhdistää tiklopidiiniin tai klopidogreeliin, sillä tällöin trombosyyttien toiminnan esto voi tehostua liikaa.

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

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI): Lisääntynyt ruuansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

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

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon verihiutaleiden aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti. Koska tähän liittyvä tieto on rajallista ja nonkliinisiin tutkimuksiin 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). Antitromboottiset asetyylisalisyylihappoannokset on otettava ainakin tuntia ennen ibuprofeenitabletin ottamista.

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

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää myös beetasalpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

ACE:n estäjän tai angiotensiini II reseptorinsalpaajan käyttö ibuprofeenin kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät tai iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuvaa. Erityisesti iäkkäiden potilaiden tulee käyttää varoen ibuprofeenia ja ACE:n estäjää tai angiotensiini II reseptorinsalpaajaa. Potilaiden tulee olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulee harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määräväleihin hoidon aikana.

## 4.6 Raskaus ja imetys

### Raskaus:

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidermiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1.5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ibuprofeenia ei pitäisi käyttää ellei ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää ibuprofeenia, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

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

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

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

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

#### Imetus:

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

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

Ibuprofeeni ei yleensä vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Joskus voi ilmetä haittavaikutuksia, kuten uneliaisuutta tai huimausta, jolloin autolla ajosta ja koneiden käyttämisestä tulisi pidättäytyä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset liittyvät pääasiassa prostaglandiinisynteesin estoon. Pitkäaikainen käyttö lisää haittavaikutusriskiä.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: Yleiset (>1/100), Melko harvinaiset (>1/1000 ja <1/100), Harvinaiset (<1/1000 mukaan lukien yksittäiset raportit).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Veri ja imukudos	Trombosyyttifunktion heikkeneminen mihin voi liittyä verenvuotoja		Hemolyyttinen anemia, Pelger-Hüet -anomalia, trombosytopenia, trombosytopeninen purppura, lymfopenia, agranulosytoosi, pansytopenia, aplastinen anemia
Psyykkiset haitat	Mielialan lasku, uneliaisuus	Sekavuus, painajaiset, kognitiiviset häiriöt, hallusinaatiot, paranoidiset oireet, paranoidinen psykoosi, unettomuus, rauhattomuus	Delirium (potilailla jotka saavat samanaikaisesti takriinia)
Hermosto	Pyöritys, päänsärky	Parestesiat	Aseptinen meningiitti (punahukkapotilailla ja sekamuotoista sidekudossairautta sairastavilla potilailla)
Silmät			Ohimenevä näön hämärtyys, vortex-keratopatia
Sydän *)	Sydämen vajaatoiminnan paheneminen		Sepelvaltimotaudin oireiden paheneminen, rytmihäiriöt
Verisuonisto *)	Perifeeriset turvotukset		
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina			Hengenahdistus, astman paheneminen

Ruansulatus-elimistö **)	Ylävatskipu, närästys, pahoinvointi, ripuli	Ruoansulatuskanavan haavaumat ja verenvuodot, veriulosteet, suutulehdus	Ruoansulatuskanavan perforaatiot, verioksennuksset, haavaisen paksu- tai peräsuolentulehduksen paheneminen, muut paksusuolentulehdukset, sylkirauhastulehdus, haimatulehdus
Maksa ja sappi			Maksaentsyymien nousu, kolestaattinen maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudus ***)	Nokkosrokko, kutina, angioedeema, kasvoturvotus, muut ihon ja limakalvojen turvotukset		Rakkulaihottumat, erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, valoyliherkkyysreaktiot, aknen paheneminen, psoriasis, dermatitis herpetiformis, punahukka (SLE), rakkulaihottumat joihin liittyy kuume (punahukkapotilailla), kontakti-ihottumat
Munuaiset ja virtsatiet			Ohimenevä munuaisten vajaatoiminnan paheneminen, proteinuria, nefroottinen oireyhtymä, glomerulonefriitit, tubulaarinen tai papillaarinen nekroosi, lipoidinefroosi, hyperkalemia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Anafylaksia

**\*) 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).

**\*\*) Ruoansulatuskanava:**

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

**\*\*\*) Iho ja ihonalainen kudus:**

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

#### 4.9 Yliannostus

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

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

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

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon verihituleiden 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 asetyylisalisyylihappoannosta tai 30 minuuttia sen jälkeen, ASA:n vaikutukset tromboksaanin synteesiin ja verihituleiden 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.

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

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

Ibuxin 600 mg ja 800 mg: Tabletti sisältää kroskarmelloosinatriumia, vedetöntä kolloidista piidioksidia, esigelatinoitua tärkkelystä, steariinihappoa, hypromelloosia, makrogoli 8000, titaanidioksidia (E 171) ja rautaoksidia (E172).

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

5 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Ibuxin 200 mg, 400 mg, 600 mg: Ei erityisiä säilytysolosuhteita.  
Ibuxin 800 mg: Säilytä alle 30 °C.

#### **6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot**

Ibuxin 200 mg: 20, 30, 40, 60, 100 tabl., PVC/alumiiniläpipainopakkaus.  
Ibuxin 200 mg reseptivapaat pakkauskoot: 20, 30, 40, 60 tabl., PVC/alumiiniläpipainopakkaus.

Ibuxin 400 mg: 10, 20, 30, 100 tabl., PVC/alumiiniläpipainopakkaus.  
Ibuxin 400 mg reseptivapaat pakkauskoot: 10, 20, 30 tabl., PVC/alumiiniläpipainopakkaus.

Ibuxin 600 mg: 10, 30, 100 tabl., PVC/alumiiniläpipainopakkaus.  
Ibuxin 800 mg: 10, 30, 100 tabl., PVC/alumiiniläpipainopakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

Ibuxin 200 mg: 12703  
Ibuxin 400 mg: 12704  
Ibuxin 600 mg: 12705  
Ibuxin 800 mg: 12912

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

08.09.1997/25.2.2003

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

05.11.2008