

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ifenin 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Ifenin 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Ifenin 200 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg ibuprofeenia.

Yksi Ifenin 400 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg ibuprofeenia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Ifenin 200 mg ja 400 mg tabletit ovat valkoisia, soikeita, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on jakouurre tabletin toisella puolella.

Tabletit voidaan puolittaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievä ja keskivaikea särky kuten päänsärky, mukaan lukien migreenipäänsärky, ja hammassärky.

Kuukautiskivut.

Kuume.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4). Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain lyhytaikaiseen käyttöön, sitä ei tule käyttää yli seitsemää päivää. Jos oireet jatkuvat tai pahenevat, on otettava yhteyttä lääkäriin.

Ibuprofeeniannos riippuu potilaan iästä ja painosta.

Tabletti tulee ottaa vesilasillisen kera aterian yhteydessä tai sen jälkeen.

Lievä ja kohtalainen kipu ja kuume

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret (≥40kg):

200 - 400 mg kerta-annoksena tai 3 - 4 kertaa vuorokaudessa 4 - 6 tunnin välein.
Annostus migreenipäänsäryssä: 400 mg kerta-annoksena ja tämän jälkeen 400 mg 4 - 6 tunnin välein tarpeen mukaan.
1200 mg:n vuorokausiannosta ei saa ylittää.

6 - 12 -vuotiaat lapset (>20 kg):

6 - 9-vuotiaat lapset (20 - 29 kg): 200 mg 1 - 3 kertaa vuorokaudessa 4 - 6 tunnin välein tarpeen mukaan.

Päivittäinen enimmäisannos ei saa ylittää 600 mg:aa.

10 - 12 -vuotiaat lapset (30 - 40 kg): 200 mg 1 - 4 kertaa vuorokaudessa 4 - 6 tunnin välein tarpeen mukaan.

800 mg:n vuorokausiannosta ei saa ylittää.

Kuukautiskivut

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

200 - 400 mg 1 - 3 kertaa vuorokaudessa tarpeen mukaan.

1200 mg:n vuorokausiannosta ei saa ylittää.

Iäkkäät potilaat

Tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien) käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta käytettäessä niitä iäkkäille potilaille. Iäkkäille potilaille voi muita potilaita herkemmin tulla haittavaikutuksia ja heillä on kohonnut riski saada mahdollisesti hengenvaarallinen ruoansulatuskanavan verenvuoto, haavauma tai perforaatio (ks. kohta 4.4). Jos hoito katsotaan välttämättömäksi, on käytettävä pienintä mahdollista annosta ja lyhyintä mahdollista hoitoaikaa. Hoidon tarvetta on seurattava säännöllisesti ja hoito on lopetettava, jos tuloksia ei saavuteta tai ilmenee yliherkkyyttä.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Mikäli potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, annos tulee pitää niin pienenä ja hoidon kesto niin lyhyenä kuin oireiden hoidon kannalta mahdollista. Munuaisten toimintaa tulee tarkkailla. (Potilaat, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Mikäli potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, annos tulee pitää niin pienenä ja hoidon kesto niin lyhyenä kuin oireiden hoidon kannalta mahdollista. Maksan toimintaa tulee tarkkailla. (Potilaat, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, ks. kohta 4.3).

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle
- aiempi yliherkkyysreaktio (esimerkiksi astma, nuha, urtikaria tai angioedeema) liittyen asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden käyttöön
- 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).
- vaikea-asteinen maksan tai munuaisten vajaatoiminta
- vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta tai sepelvaltimotauti
- viimeinen raskauskolmannes (ks. kohta 4.6)
- merkittävä nestehukka (oksentelun, ripulin tai vähäisen juomisen aiheuttama)

- aivoverenvuotoa tai muu aktiivinen verenvuoto
- hematopoieesin häiriöt, joiden alkuperää ei tunneta
- alle 6-vuoden ikä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Astmapotilaiden tulee keskustella lääkärin kanssa ennen ibuprofeenin käyttöä (katso alla).

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 ja alla mainitut ruoansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset). Potilaita, joita hoidetaan pitkäkestoisesti tulehduskipulääkkeillä, tulee seurata säännöllisesti haittavaikutusten varalta.

Ifenin-valmistetta tulee antaa seuraavissa tapauksissa vain tarkan harkinnan ja hyöty-riski – suhteen arvion jälkeen:

- systeeminen lupus erythematosus (punahukka) tai jokin muu autoimmuunisairaus
- synnynnäinen porfyriinien aineenvaihdintahäiriö (esimerkiksi akuutti intermittoiva porfyria)
- meneillään on raskauden ensimmäinen tai toinen kolmannes
- imetys

Seuraavissa tapauksissa tulee noudattaa erityistä varovaisuutta:

- ruoansulatuskanavan sairaudet mukaan lukien krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (haavainen koliitti, Crohnin tauti)
- sydämen vajaatoiminta ja kohonnut verenpaine
- munuaisten vajaatoiminta
- maksan toimintahäiriö
- häiriintynyt hematopoieesi
- veren hyytymishäiriöt
- allergiat, heinänuha, nenän limakalvojen krooninen turvotus, polyypit, krooninen hengitysteiden ahtauma tai keuhkoastma
- heti suuren leikkauksen jälkeen

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 potilaille, joilla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilaille. Näille potilaille hoito on aloitettava pienimmillä saatavissa olevilla lääkeannoksilla.

On myös harkittava suojaavien lääkkeiden, kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien määräämistä näille potilaille kuten myös potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka voi lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. alla ja kohta 4.5).

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuodosta) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa.

Potilaita on varoitettava muista lääkkeistä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten kortikosteroideista, antikoagulanteista (kuten varfariini), selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä ja verihiutaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

Jos ilmenee ruuansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava Ifenin-valmisteen 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).

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

Asianmukainen seuranta ja ohjeistus ovat tarpeen potilaille, joilla on aiemmin ollut kohonnut verenpaine ja/tai lievä tai keskivaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sillä tulehduskipulääkehoitoon on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön, kohonnutta verenpainetta ja turvotusta.

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

Ibuprofeenia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, joilla on hoitamaton verenpainetauti, sydämen vajaatoiminta, diagnosoitu iskeeminen sydänsairaus, ääreisverenkierron ja/tai aivoverenkierron häiriöitä. On myös tarkoin harkittava pitkäkestoisen lääkityksen määräämistä potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten korkea verenpaine, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi).

Ihoreaktiot

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

Munuaisvaikutukset

Ibuprofeeni vaikuttaa munuaisperfuusioon ja voi tämän takia aiheuttaa natriumin, kaliumin ja nesteen kertymistä potilaille, joilla ei ole aiemmin ollut munuaisten toimintahäiriöitä. Tämä voi

aiheuttaa edeeman tai johtaa jopa sydämen vajaatoimintaan tai kohonneeseen verenpaineeseen herkillä potilailla.

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, ibuprofeenin pitkäaikainen käyttö eläimillä on aiheuttanut papillaarista nekroosia ja muita patologisia munuaismuutoksia. Ihmisillä on raportoitu akuuteista interstitiaalisista nefriiteistä, joihin on liittynyt hematuriaa, proteinuriaa ja toisinaan myös nefroottista oireyhtymää. Munuaistoksisuutta on ilmennyt myös potilailla, joilla prostaglandiinit ovat kompensatorisesti ylläpitäneet munuaisten verenvirtausta. Näille potilaille tulehduskipulääkkeiden käyttö voi aiheuttaa annoksesta riippuvaisen prostaglandiinien muodostumisen vähenemisen, josta seuraa munuaisverenkierron heikkeneminen, mikä puolestaan voi jouduttaa munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä. Potilaat, joilla on munuaisten, sydämen tai maksan vajaatoiminta, tai joilla on diureetti- ja ACE:n estäjä -lääkitys, tai jotka ovat iäkkäitä, ovat suurimmassa riskissä saada näitä reaktioita. Tulehduskipulääkehoidon keskeyttäminen palauttaa yleensä tilanteen hoitoa edeltäneelle tasolle.

Muut varotoimet

Potilailla, joilla on tai on ollut keuhkoastma, krooninen nuha, nenän sivuontelotulehdus, nenäpolyppeja tai allerginen sairaus, voi ilmetä bronkospasmeja, urtikariaa tai angioedeemaa.

Ibuprofeeni voi peittää infektion merkkejä tai oireita (kuume, kipu, turvotus).

Pitkäaikaisen, suuriannoksen kipulääkkeiden käytön aikana voi esiintyä päänsärkyä, jota ei tule hoitaa suuremmilla lääkeannoksilla. Yleisesti ottaen kipulääkkeiden tapakäyttö, erityisesti erilaisten kipulääkeaineiden yhdistelmien, voi aiheuttaa pysyviä munuaisvaurioita ja johtaa munuaisten vajaatoiminnan riskiin (analgeetti-nefropatia).

Aseptisen meningiitin oireita (jäykkä niska, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, kuume tai sekavuus) on havaittu ibuprofeenihoidon aikana potilailla, joilla on jokin autoimmuunisairaus (kuten systeeminen lupus erythematosus tai sekamuotoinen sidekudossairaus).

Ibuprofeeni voi ohimenevästi estää verihitaleiden aggregaatiota ja siten pidentää vuotoaikaa. Tämän vuoksi potilaita, joilla on veren hyytymishäiriö tai joita hoidetaan antikoagulantteilla, tulee seurata huolellisesti.

Pitkäkestoisen ibuprofeenihoidon aikana munuaisten ja maksan toiminnan samoin kuin veren kuvan säännöllinen seuranta on välttämätöntä erityisesti riskipotilailta.

Alkoholin käyttöä tulee välttää tulehduskipulääkkeiden kanssa, erityisesti jos potilaalla esiintyy ruoansulatuskanavaan tai keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia.

Ibuprofeenia käyttävien potilaiden on kerrottava lääkärille mahdollisista ruoansulatuskanavan haavaumiin tai verenvuotoon viittaavista oireista, näön hämärtymisestä, muista silmäoireista, ihottumasta, painonnoususta tai turvotuksesta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista ibuprofeenin ja seuraavien aineiden käyttöä tulee välttää:

Pieniannoksinen asetyylisalisylihapo: Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksen asetyylisalisylihapon verihitaleiden 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).

Muut tulehduskipulääkkeet: Jos useita tulehduskipulääkkeitä käytetään samanaikaisesti, niiden synergistinen vaikutus voi lisätä ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuodon riskiä. Tämän vuoksi ibuprofeenin samanaikaista käyttöä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.4).

Antikoagulantit: Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin tai hepariinin vaikutusta (ks. kohta 4.4). Jos valmisteita käytetään samanaikaisesti, suositellaan hyytymisarvojen seuranta.

Tiklopidiini: Tulehduskipulääkkeitä ei tulisi käyttää yhdessä tiklopidiinin kanssa, sillä yhteiskäytössä verihituleiden toiminnan esto voi tehostua liikaa.

Metotreksaatti: Tulehduskipulääkkeet vaikuttavat metotreksaatin tubulaariseen erittymiseen ja metabolisista yhteisvaikutuksista johtuen metotreksaattipuhdistuman pienenemiseen. Ifenin-valmisteen anto 24 tuntia ennen tai jälkeen metotreksaattiannoksen voi johtaa metotreksaatin pitoisuuden kohoamiseen ja lisätä sen toksisia vaikutuksia. Tämän vuoksi tulehduskipulääkkeiden ja suurten metotreksaattiannosten samanaikaista käyttöä tulee välttää. Yhteisvaikutusten riski tulee huomioida myös käytettäessä pieniä metotreksaattiannoksia, erityisesti, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt. Lääkkeiden yhteiskäytössä munuaisten toimintaa on seurattava.

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä ibuprofeenia (kuten muitakin tulehduskipulääkkeitä) yhdessä seuraavien aineiden kanssa:

Moklobemidi: Vahvistaa ibuprofeenin vaikutusta.

Fenytoiini, litium: Ifenin-valmisteen samanaikainen käyttö fenytoiinin tai litiumvalmisteiden kanssa voi kohottaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia seerumissa. Seerumin litiumpitoisuutta on seurattava ja on suositeltavaa seurata myös seerumin fenytoiinipitoisuutta.

Sydänglykosidit (esimerkiksi digoksiini): Tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, alentaa glomerulusten suodattamisnopeutta ja kohottaa sydänglykosidien plasmapitoisuutta. On suositeltavaa seurata seerumin digoksiinipitoisuutta.

Diureetit ja verenpainetta alentavat lääkkeet: Diureetit ja ACE:n estäjät voivat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta. Tulehduskipulääkkeet voivat vähentää diureettien ja verenpainetta alentavien lääkkeiden (mukaan lukien beetasalpaajat ja ACE:n estäjät) vaikutusta. ACE:n estäjän ja angiotensiini II-antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailta, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajeesta kärsivät tai iäkkäät potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuvaa. Tällaista yhdistelmähoitoa on käytettävä harkiten etenkin iäkkäille potilaille. Potilaita tulee ohjata juomaan riittävästi nestettä ja munuaisarvojen säännöllistä seuranta tulee harkita heti yhdistelmähoidon aloittamisen jälkeen. Ifenin-valmisteen ja kaliumia säästävien diureettien tai ACE:n estäjien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalemiaan. Kaliumpitoisuuden huolellinen seuranta on tarpeen.

Kaptopriili: Kokeelliset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeeni heikentää kaptopriilin natriumineritystä lisäävää vaikutusta.

Aminoglykosidit: Tulehduskipulääkkeet voivat hidastaa aminoglykosidien eliminaatiota ja lisätä niiden toksisuutta.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät: Lisääntynyt ruoansulatuskanavan verenvuotojen riski (katso kohta 4.4).

Siklosporiini: Siklosporiinin aiheuttamien munuaisvaurioiden riski suurenee käytettäessä samanaikaisesti tiettyjä tulehduskipulääkkeitä. Tätä vaikutusta ei voida pois sulkea siklosporiinin ja ibuprofeenin samanaikaisen käytön osalta.

Kolestyramiini: Kolestyramiinin ja ibuprofeenin samanaikainen käyttö johtaa pitkittyneeseen ja heikentyneeseen (25 %) ibuprofeenin imeytymiseen. Lääkkeiden annon välillä tulee olla vähintään yksi tunti.

Takrolimuusi: Kohonnut munuaistoksisuuden riski.

Tsidovudiini: on näyttöä, että hemartroosien ja hematoomien riski suurenee HIV-positiivisilla hemofiliapotilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti tsidovudiinia ja ibuprofeenia. Tsidovudiinin ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi kohottaa hematotoksisuuden riskiä. Veren kuvan tarkastus 1-2 viikon kuluessa samanaikaisen käytön aloittamisesta on suositeltavaa.

Ritonaviiri: Voi suurentaa tulehduskipulääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.

Mifepristoni: Jos tulehduskipulääkkeitä käytetään 8-12 vuorokauden kuluessa mifepristonin otosta, ne voivat heikentää mifepristonin vaikutusta.

Probenesidi tai sulfiinipyratsoni: Voivat hidastaa ibuprofeenin eliminaatiota. Aineiden urikosuurinen teho heikkenee.

Kinoloniaantibiootit: Kouristusriski potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä ja kinoloneja, voi kohota.

Sulfonyyliureat: Tulehduskipulääkkeet voivat lisätä sulfonyyliurean hypoglykeemista vaikutusta. Jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, veren glukoosipitoisuuden seuranta on suositeltavaa.

Kortikosteroidit: Lisääntynyt ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen riski (katso kohta 4.4).

Verihiutaleiden aggregaation estäjät (esimerkiksi klopidogreeli ja tiklopidiini): Lisäävät ruoansulatuskanavan verenvuotojen riskiä (katso kohta 4.4).

Alkoholi, bifosfonaatit ja okspentifylliini (pentoksifylliini): Voivat lisätä ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia ja verenvuodon ja haavaumien riskiä.

Baklofeeni: Kohonnut baklofeenin toksisuus.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien ja sikiön gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski kasvoi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläimillä prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö on osoitettu johtavan lisääntyneeseen alkion menetykseen sekä ennen kiinnittymistä että sen ja alkio/sikiökuolleisuuden kasvuun. Tämän lisäksi eläimillä, joille on annettu prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria organogeneesin aikana, on raportoitu epämuodostumien (mukaan lukien sydän- ja verenkiertoelimistön epämuodostumat) ilmaantumisen kasvua. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana Ifenin-valmistetta ei pidä käyttää ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää Ifenin-valmistetta, 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 tai pitkittyneeseen synnytykseen.

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

Imetys

Ibuprofeenia erittyy äidinmaitoon. Käytettäessä terapeuttisia annoksia ja lyhyttä hoitoaika, on epätodennäköistä, että hoidolla olisi vaikutuksia vastasyntyneeseen. Jos pidempiaikainen hoito on tarpeen, tulee harkita imetyksen lopettamista.

Hedelmällisyys

Syklo-oksigenaasi/prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö voi heikentää naisen hedelmällisyyttä ovulaatioon kohdistuvan vaikutuksen takia. Vaikutus on palautuva ja häviää hoidon lopettamisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ibuprofeeni ei yleensä vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Korkeat annokset voivat kuitenkin aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten väsymystä, uneliaisuutta, huimausta (raportoitu yleisinä haittavaikutuksina) ja näkökyvyn häiriöitä (raportoitu harvinaisina haittavaikutuksina). Tästä syystä kyky ajaa autoa tai käyttää koneita voi yksittäisissä tapauksissa heikentyä. Tämä vaikutus voimistuu, jos alkoholia käytetään samanaikaisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruuansulatuskanavaan. Haavaumia (ulkuksia), perforaatioita 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.

Haittavaikutukset riippuvat pitkälti annostuksesta. Erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodon esiintymisen riski riippuu annostuksesta ja hoidon kestosta. Muut tunnetut riskitekijät, ks. kohta 4.4.

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

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

Haittavaikutukset ovat harvinaisempia silloin, kun enimmäisannos vuorokaudessa on 1200 mg.

Haittavaikutusten arviointi perustuu normaalisti seuraavaan esiintymistiheyteen:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko yleiset ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1,000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Tutkimukset

Harvinaiset:

Veren ureatyypiarvon, seerumin transaminaasipitoisuuden tai alkalisen fosfataasin pitoisuuden kohoaminen.
Hemoglobiini- ja hematokritiarvojen lasku.
Verihiutaleiden aggregaation estyminen ja pidentynyt vuotoaika.
Seerumin kalsiumpitoisuuden lasku.
Seerumin virtsahappopitoisuuden kohoaminen.

Sydän

Hyvin harvinaiset:

Sydämentykytys, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, akuutti keuhkoedeema, turvotus.

Veri- ja imukudos

Hyvin harvinaiset:

Hematopoesin häiriöt (anemia, leukopenia, trombosytopenia, pansytopenia, agranulosytoosi). Ensimmäisiä oireita voivat olla: kuume, kurkkukipu, pinnalliset haavaumat suussa, flunssan kaltaiset oireet, vaikea-asteinen väsymys, nenä- ja ihoverenvuodot.

Hermosto

Yleiset: Päänsärky, uneliaisuus, huimaus, väsymys, levottomuus, pyörrytys, unettomuus, ärtyneisyys
Hyvin harvinaiset: Aseptinen meningiitti

Silmät

Melko harvinaiset: Näköhäiriöt
Harvinaiset: Toksinen amblyopia

Kuulo ja tasapainoelin

Hyvin harvinaiset: Tinnitus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: Nuha, bronkospasmit

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: Ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten närästys, ruoansulatushäiriöt, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat, ripuli, ummetus
Yleiset: Ruoansulatuskanavan haavaumat, joihin toisinaan liittyy verenvuotoa ja perforaatioita (ks. kohta 4.4), selittämätön verenhukka, mikä voi johtaa aneemiaan, veriripuli, verioksennukset, haavainen suutulehdus, paksusuolentulehdus, tulehduksellisen suolistosairauden paheneminen, paksusuolen divertikkelitaudin komplikaatiot (perforaatiot, fistelit)
Melko harvinaiset: Mahan tulehdus
Hyvin harvinaiset: Ruokatorven tulehdus, haimatulehdus, suolen ahtaumat

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinaiset: Turvotukset etenkin potilailla, joilla on valtimohypertensio tai munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä tai interstitiaalinen munuaistulehdus, joka voidaan liittää munuaisten vajaatoimintaan
Hyvin harvinaiset: Papillaarinen nekroosi erityisesti pitkäaikaisessa käytössä (ks. kohta 4.4)

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinaiset: Valoyliherkkyys
Hyvin harvinaiset: Vaikea-asteiset ihoreaktiot (erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti, rakkulamaiset reaktiot kuten Stevens Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, hiustenlähtö, nekrotisoiva faskiitti)

Verisuonisto

Hyvin harvinaiset: Kohonnut verenpaine

Immuunijärjestelmä

Melko harvinaiset: Yliherkkyysreaktiot kuten urtikaria, kutina, purppura, eksanteema, samoin kuin astmakohtaukset (joskus matalaan verenpaineeseen liittyen)
Harvinaiset: Lupus erythematosus -oireyhtymä
Hyvin harvinaiset: Vaikea-asteiset yliherkkyysreaktiot. Oireita voivat olla: kasvojen turvotus, kielen turvotus, kurkunpään sisäinen turvotus, joka ahtauttaa hengitysteitä, hengenahdistus, takykardia, verenpaineen lasku aina hengenvaaralliseen sokkitilaan saakka

Maksa ja sappi

Hyvin harvinaiset: Maksan toiminnan häiriöt, maksavauriot erityisesti pitkäaikaisessa käytössä, maksan vajaatoiminta, akuutti maksatulehdus, keltaisuus

Psykiatriset häiriöt

Harvinaiset: Masennus, sekavuus, aistiharhat

4.9 Yliannostus

Oireet

Useimmille potilaille, jotka ovat ottaneet kliinisesti merkittäviä määriä tulehduskipulääkkeitä, kehittyy yliannostuksen oireina pahoinvointia, oksentelua, sydäneläntalalan kipua tai harvoissa tapauksissa ripulia. Tinnitusta, päänsärkyä, pyörrytystä, huimausta ja ruoansulatuskanavan verenvuotoja on myös todettu. Vaikea-asteisimmissa myrkytystapauksissa on esiintynyt keskushermostoon kohdistuvaa toksisuutta. Keskushermostotoksisuuden oireita ovat olleet uneliaisuus, ajoittainen kiihtymys ja sekavuus tai kooma. Satunnaisesti potilaat kärsivät kouristuksista. Lapsilla voi esiintyä myoklonisia kouristuksia. Vaikea-asteisissa myrkytystapauksissa voi ilmetä metabolista asidoosia ja protrombiiniaika/INR voi pidentyä, mikä johtuu todennäköisesti verenkierrossa olevista hyytymistekijöistä. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, maksavaurioita, matalaa verenpainetta, hengitystoiminnan lamaantumista ja syanoosia voi ilmetä. Astmaatikoilla astma voi pahentua.

Hoito

Yliannostuksen hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. On varmistettava, että hengitystiet ovat avoimet ja sydämen toimintaa sekä muita elintoimintoja tulee seurata kunnes potilaan tila on vakaa. Mahahuuhtelua tai suun kautta otettavan lääkehiilen antoa suositellaan, jos potilas saapuu paikalle tunnin kuluessa siitä, kun hän on ottanut ibuprofeenia enemmän kuin 400 mg/painokilo. Jos ifenin on jo imeytynyt, potilaalle annetaan emäksistä valmistetta, jotta ibuprofeenihapon erittymistä virtsaan voidaan nopeuttaa. Jos potilaalla on toistuvia tai pitkittyneitä kouristuksia, niitä hoidetaan suonensisäisellä diatsepaamilla tai loratsepaamilla. Astman oireisiin tulee antaa keuhkoputkia laajentavaa lääkettä. Erityistä antidoottia ei ole saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ei-steroidirakenteiset tulehduskipulääkkeet ja reumalääkkeet; propionihappojohdokset. ATC-koodi: M01AE01

Ibuprofeeni on tulehduskipulääke, jolla on tulehdusta rauhoittavia, kipua lievittäviä ja kuumetta alentavia vaikutuksia. Kivun ja tulehduksen eläinmallien avulla on osoitettu, että ibuprofeeni estää tehokkaasti prostaglandiinisynteesiä. Ihmisellä ibuprofeeni lievittää tulehduksesta mahdollisesti johtuvaa tai siihen liittyvää kipua, turvotusta ja kuumetta. Ibuprofeeni estää prostaglandiinisynteesiä estämällä syklo-oksigenaasin toimintaa. Tämän lisäksi ibuprofeenilla on estävä vaikutus adenosiinidifosfaatilla tai kollageenilla stimuloituun verihiutaleiden aggregaatioon.

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon 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 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.

Ibuprofeeni estää prostaglandiinisynteesiä kohdussa ja vähentää siten kohdunsisäistä lepo- ja aktiivipainetta, kohdun supistelua kuukautisten yhteydessä sekä vereen vapautuvien prostaglandiinien määrää. Näiden seikkojen arvellaan selittävän kuukautiskipujen lievittymistä. Ibuprofeeni estää prostaglandiinisynteesiä munuaisissa, mikä voi riskipotilaille aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa, nesteretentiota sekä sydämen vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3). Prostaglandiinit liittyvät ovulaatioon, ja prostaglandiinisynteesiä estävien lääkkeiden käyttö voi siten vaikuttaa naisten hedelmällisyyteen (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 5.3).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Ibuprofeeni imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta ja huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1-2 tuntia lääkkeen oton jälkeen.

Jakautuminen:

Ibuprofeeni jakautuu nopeasti ympäri elimistöä. Ibuprofeenista noin 99 % on sitoutuu plasman proteiineihin.

Aineenvaihdunta

Ibuprofeeni metaboloituu maksassa (hydroksylaatio, karboksylaatio).

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on noin 2,5 tuntia terveillä henkilöillä. Farmakologisesti inaktiiviset metaboliitit erittyvät pääosin (90 %) munuaisten kautta mutta myös sapen kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska ibuprofeeni on vakiintunut ja laajalti käytetty valmiste, sen prekliiniset turvallisuustiedot on hyvin dokumentoitu.

Ibuprofeenin subkrooninen ja krooninen toksisuus ilmeni eläinkokeissa pääasiassa ruoansulatuskanavan vaurioina ja haavaumina.

In vitro- ja *in vivo* -kokeissa ei ole todettu kliinisesti merkittäviä löydöksiä ibuprofeenin mutageenisuudesta. Rotilla ja hiirillä ei ole myöskään todettu karsinogeenisiä vaikutuksia. Ibuprofeeni estää ovulaatiota kaneilta ja heikentää munasolun kiinnittymistä eri eläinlajeilla (kani, rotta, hiiri). Lisääntymistutkimuksissa ibuprofeeni läpäisi istukan rotilla ja kaneilla. Emolle toksisilla annoksilla epämuodostumien ilmeneminen yleistyi (esim. kammioiden väliseinän defektit).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kolloidinen, vedetön piidioksidi
Hydroksipropyyliselluloosa
Natriumlauryylisulfaatti
Kroskarmelloosinatrium
Talkki

Kalvopäällyste (Opadry, valkoinen, 06B28499)

Hypromelloosi
Makrogoli 400
Titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpinäkymätön läpipainopakkaus, PVC/alumiini.
Läpinäkyvä läpipainopakkaus, PVC/alumiini.
Lääkepurkki (polyeteeni) ja polypropyleenikorkki.

Pakkauskoot:

200 mg tabletit:

Läpipainopakkaukset: 6, 10, 12, 20, 24, 30 ja 50 kalvopäällysteistä tablettia.

Lääkepurkit: 10, 20, 30 ja 50 kalvopäällysteistä tablettia.

400 mg tabletit:

Läpipainopakkaukset: 6, 10, 12, 20, 24, ja 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Lääkepurkit: 10, 20 ja 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.,
Reykjavíkurvegi 76-78,
Hafnarfjörður,
Ísland

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

200 mg: 24652

400 mg: 24653

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.4.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.10.2011