

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibumetin® 400 mg -tabletti, kalvopäällysteinen

Ibumetin® 600 mg -tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 400 mg tai 600 mg ibuprofeenia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

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

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

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

Kuukautiskivut. Runsaiden kuukautisvuotojen hoito kierukkaa käyttävillä naisilla.

Migreenin esto- ja kohtaushoito.

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

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

#### Aikuiset:

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:aa. Yleensä 2400 mg:n vuorokausiannos on riittävä ja 3200 mg:n vuorokausiannosta ei saa ylittää.

#### Lapset ja alle 12-vuotiaat nuoret:

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

Ibuprofeeni 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.

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

Yli 50 kg painaville voidaan käyttää aikuisten annostusta.

#### Iäkkäät potilaat:

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

#### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta:

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

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys ibuprofeenille tai valmisteiden apuaineille.

Astma tai allergia silloin, kun potilas saa yliherkkyysoireita asetyylisalisyylihaposta tai muista tulehduskipulääkkeistä.

Viimeinen raskauskolmannes.

Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta.

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 episododia).

Muut ruuansulatuskanavan verenvuodoille altistavat tilat.

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

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

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

##### Iäkkäät potilaat:

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

##### 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 lääkeyhdistelmän määräämistä potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi).

Munuaisten vajaatoimintaa, verenpainetauti tai sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja iäkkäiden potilaiden munuaistoimintaa ja hemodynamiikkaa on seurattava ibuprofeenihoiton aikana. Seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata etenkin, jos potilaat käyttävät ACE-estäjiä, angiotensiinireseptorin salpaajia tai kaliumia säästäviä diureetteja.

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää joidenkin verenpainelääkkeiden tehoa (ks. 4.5).

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

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

Ibuprofeeni heikentää trombosyyttiaktivaatiota ja -aggregaatiota, mutta vaikutus on ohimenevä ja se kestää kerta-annoksen jälkeen alle 24 tuntia. Tämä on syytä huomioida hoidettaessa niitä postoperatiivisia potilaita, joilla on lisääntynyt vuotoriski, antikoagulanttihoitoa saavia potilaita (ks.

4.5), hemofiliapotilaita tai muita potilaita, joilla on hyytymisjärjestelmän toimintaa heikentävä sairaus tai trombosytopenia. Ruuansulatuskanavan verenvuodon vaara suurenee myös tällä mekanismilla.

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

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

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

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

#### Ihohaittavaikutukset:

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

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

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

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

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

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

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

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

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta

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

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

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

Asetyylisalisyylihappo syrjäyttää ibuprofeenin plasman proteiinisidoksista, mikä nopeuttaa ibuprofeenin eliminaatiota.

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

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

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

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

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

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla digitalisoiduilla potilailla on syytä seurata seerumin digoksiinipitoisuutta ja tarvittaessa muuttaa digoksiinin annostusta, jos lääkitykseen lisätään tai siitä poistetaan ibuprofeeni.

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

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

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 tutkimustuloksiin perustuva kliinisten vaikutusten arviointi kuitenkin on epävarmaa, ei selvää johtopäätöstä voida tehdä ibuprofeenin säännöllisestä käytöstä. Ibuprofeenin satunnaisella käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta tässä yhteydessä (ks. kohta 5.1).

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

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

Prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön

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

Prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen

- verihiutaleiden aggregaation estolle ja mahdolliselle vuotoajan pitenemiselle, joka voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentymiselle, joka voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi ibuprofeenin käyttö on vasta-aiheista raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Ibuprofeeni kulkeutuu erittäin pieninä pitoisuuksina äidinmaitoon, mutta terapeuttisia annoksia käytettäessä tällä ei ole vaikutusta lapseen.

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

Ibuprofeenilla ei ole suoraa farmakologista vaikutusta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

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

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

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, johon voi liittyä verenvuotoja		Hemolyyttinen anemia, Pelger-Hüetin anomalia, trombosytopenia, trombosytopeeninen purppura, lymfopenia, agranulosytoosi, pansytopenia, aplastinen anemia
Psykkiset haitat	Mielialan lasku, uneliaisuus	Sekavuus, painajaiset, kognitiiviset häiriöt, hallusinaatiot, paranoidiset oireet, paranoidinen psykoosi	Delirium (potilailla jotka saavat samanaikaisesti takriinia)
Hermosto	Pyöritys, päänsärky	Parestesiat	Aseptinen meningiitti (punahukkapotilailla ja sekamuotoista sidekudossairautta sairastavilla potilailla)
Silmät			Ohimenevä näön hämärtyminen, vortex-keratopatia
Sydän *)	Sydämen vajaatoiminnan paheneminen		Sepelvaltimotaudin oireiden paheneminen, rytmihäiriöt
Verisuonisto *)	Perifeeriset turvotukset		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus, astman paheneminen
Ruoansulatuselimistö **)	Ylävatsakipu, närästys, pahoinvointi, ripuli	Ruoansulatuskanavan haavaumat ja verenvuodot, veriulosteet, suutulehdus	Ruoansulatuskanavan perforaatiot, verioksenukset, haavaisen paksu- tai peräsuolitulehduksen paheneminen, muut paksusuolitulehdukset, sylkirauhastulehdus, haimatulehdus
Maksa ja sappi			Maksaentsyymiarvojen suureneminen, kolestaattinen maksatulehdus
Iho ja ihonalainen	Nokkosrokko, kutina,		Rakkulaihottumat,

kudos ***)	angioedeema, kasvoturvotus, muut ihon ja limakalvojen turvotukset		erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, valoyliherkkyyssreaktiot, aknen paheneminen, psoriasis, dermatitis herpetiformis, punahukka (SLE), rakkulaihottumat joihin liittyy kuume (punahukkapotilaille), kontakti-ihottumat
Munuaiset ja virtsatiet			Ohimenevä munuaisten vajaatoiminnan paheneminen, proteinuria, nefrootinen 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).

\*\*) Ruuansulatuskanava:

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

\*\*\*) Iho ja ihonalainen kudos:

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 ottamisesta. Ibuprofeenin määrän ja haittavaikutusten vakavuuden välillä ei ole selkeää korrelaatiota. Joillekin potilaille on tullut vakavia oireita 3–4 gramman yliannoksesta ja toiset ovat sietäneet oireitta 20–40 gramman yliannoksia.

Yliannostuksen oireina voi esiintyä mahakipua, pahoinvointia, oksentelua, ruuansulatuskanavan verenvuotoa, verioksentelua, tokkuraisuutta, sekavuutta, agitaatiota, huimausta, päänsärkyä, tajunnan tason laskua, koomaa, kouristuksia, kaksoiskuvia, silmävärvettä, korvien soimista, lihasvapinaa, hikoilua, palelua, hypotermiaa, kalpeutta, ihottumaa, kutinaa, limakalvojen turvotusta, muita turvotuksia, hengitysvaikeutta, hyperventilaatiota, verenpaineen nousua tai laskua, taky- tai bradykardiaa, shokkia, metabolista asidoosia, akuuttia palautuvaa munuaisten vajaatoimintaa, tubulaarista nekroosia ja 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 ottamisesta on alle kaksi tuntia. Potilaalle annetaan lääkehiiltä ibuprofeenin imeytymisen estämiseksi. Suolihuuhtelulla voidaan nopeuttaa ibuprofeenin poistumista. Muilta osin yliannostuksen hoito on supportiivista. Ibuprofeeni ei dialysoidu. Aikuisille suositellaan munuaisten toiminnan 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-tablettien vaikuttava aine on steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke, ibuprofeeni. Sen kemiallinen nimi on (dl)-2-(4-isobutyryylifenyyli) propionihappo, joka Ibuprofeeni-tableteissa esiintyy dekstro- ja levoenantiomeeriensä 50:50 raseemisena seoksena. Ihmiselimistössä levoibuprofeenin inversio farmakologisesti aktiiviseksi dekstromuodoksi on huomattavaa. Inversioreaktiossa levoenantiomeeri muuttuu stereoselektiivisesti koentsyymi A-tioesterikseen, jonka hydroksyloitua muodostuu dekstroisomeeria.

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

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 asetyyliosalisyylihappoannosta 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 tässä yhteydessä.

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

Ibuprofeeni sitoutuu yli 99-prosenttisesti plasman albumiiniin. Ibuprofeenin jakautumistilavuus on noin 0,1 l/kg. Pieni jakautumistilavuus selittyy ibuprofeenin voimakkaalla proteiinidonnaisuudella. Ibuprofeeni kulkeutuu terapeuttisina pitoisuuksina nivelnesteeseen ja aivo-selkäydinnesteeseen, joissa huippupitoisuus saavutetaan hitaammin kuin plasmassa. Ibuprofeenin farmakokinetiikka on lineaarista aina 600 mg:n kerta-annokseen saakka. Tätä suuremmilla annoksilla plasman proteiineihin sitoutuminen saturoituu, vapaan ibuprofeenin pitoisuus plasmassa suurenee ja sen eliminaatio nopeutuu. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 2–3 tuntia ja nivelnesteessä sekä aivo-selkäydinnesteessä 4–6 tuntia. Ibuprofeeni läpäisee lipofiilisenä aineena istukan. Pitoisuudet äidinmaidossa ovat hyvin pieniä, eikä niistä aiheudu terveydellistä riskiä imevälle lapselle.

Ibuprofeeni metaboloituu pääasiassa maksassa, ja alle 10 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Yli 90 % annoksesta erittyy ibuprofeeni- ja metaboliittikonjugaatteina virtsaan ja loppuosaa eliminoituu sapen kautta ulosteeseen. Pääasiallisimmat metaboliatuotteet muodostuvat ibuprofeenin hydroksyloituessa ja hapettuessa. Tärkein metaboliaan osallistuva entsyymi on CYP2C9. Muodostuneet metaboliitit eivät ole farmakologisesti aktiivisia. Ibuprofeenin ei ole osoitettu indusoivan tai inhiboivan omaa metaboliaansa. Ibuprofeeni tai sen metaboliitit eivät normaalisti kumuloidu lääkettä toistuvasti käytettäessä.

Ibuprofeenin kokonaispuhdistuma on  $0,75 \pm 0,20$  ml/min/kg, mistä munuaispuhdistuman osuus on n. 1 %. Ibuprofeenin farmakokinetiikka ei yli 3 kk:n ikäisillä lapsilla poikkea aikuisten farmakokinetiikasta. Ikääntymisen vaikutukset ibuprofeenin farmakokinetiikkaan ovat myös vähäiset.

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

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, hypromelloosi, talkki, perunatärkkelys, laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

5 vuotta

### 6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

400 mg tabletti: 30 tablettia läpipainopakkauksessa. Läpipainoliuskat on valmistettu kirkkaasta, sinertävästä PVC-kalvosta, saumaus alumiinifoliolla. 100 ja 250 tablettia muovisessa Holmia-polypropyleenipurkissa.

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

100 ja 250 tablettia muovisessa Holmia-polypropyleenipurkissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Oy Leiras Finland Ab  
PL 1406  
00101 Helsinki

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

400 mg tabletti: 8633

600 mg tabletti: 8634

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.1.1984 /24.5.2004

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.4.2009