

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibumetin 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 600 mg ibuprofeenia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
Laktoosimonohydraatti (60 mg/tabletti).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

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

Annostus

Oireiden lievittämiseen on käytettävä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan (ks. kohta 4.4). Näin myös haittavaikutukset voi pitää mahdollisimman vähäisinä.

Aikuiset:

Ibuprofeenin 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.

Pediatriset potilaat

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 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 hemodialysissä, joten dialyysipäivinä ei yleensä tarvita täydennysannoksia.

Vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ibuprofeenin metabolia hidastuu ja suositellaan joko annosvälin kaksinkertaistamista tai kerta-annosten puolittamista. Annostusta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, mutta lääkkeen käytössä on kuitenkin syytä varovaisuuteen.

Saatavilla on muita lääkevalmisteita sellaisia ibuprofeenin kerta-annoksia varten, joita ei voida toteuttaa Ibuprofeeni 600 mg -tableteilla.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Viimeinen raskauskolmannes.

Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV).

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 episodia).

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).

Munuaisten toimintahäiriöt:

Ibuprofeenin käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten toimintahäiriö. Varovaisuutta on noudatettava kuivumistilassa olevien potilaiden osalta. Lääkkeen käytössä on olemassa munuaisten vajaatoiminnan riski, etenkin nestehukasta kärsivillä lapsipotilailla ja nuorilla potilailla.

Maksan toimintahäiriöt:

Ibuprofeenin käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joiden anamneesissa on jokin maksan toimintahäiriö.

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.

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2 400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppatapahtumien riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus). Kaiken kaikkiaan epidemiologiset tutkimukset eivät viittaa siihen, että ibuprofeeni pieninä annoksina (esimerkiksi enintään 1 200 mg vuorokaudessa) liittyy i kohonneeseen valtimoveritulppatapahtumien riskiin.

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

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

Munuaisten vajaatoimintaa, verenpainetautiä tai sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja iäkkäiden potilaiden munuaistoimintaa ja hemodynaamikkaa on seurattava ibuprofeenin hoidon aikana. Seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata etenkin, jos potilaat käyttävät ACE-estäjiä, angiotensiinireseptorin salpaajia tai kaliumia säästäviä diureetteja. Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää joidenkin verenpainelääkkeiden tehoa (ks. kohta 4.5).

Kounisin oireyhtymän tapauksia on raportoitu Ibumetin-hoitoa saaneilla potilailla. Kounisin oireyhtymän määritelmänä ovat sydämen ja verisuoniston oireet, jotka johtuvat allergisesta reaktiosta tai yliherkkyysoireyhtymästä, johon liittyy sepelvaltimoiden supistumista ja joka johtaa mahdollisesti sydäninfarktiin.

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 suurentunut vuotoriski, antikoagulanttihoitoa saavia potilaita (ks. kohta 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 lääkemuotoilla. On myös harkittava suojaavien lääkkeiden, kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien, määräämistä näille potilaille, kuten myös potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pienimuotoista 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 pitää 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 verihiutaleiden aggregaatiota estävistä lääkkeistä (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).

Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset:

Ibuprofeenin käytön yhteydessä on raportoitu vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia, mukaan lukien eksfoliativista dermatiittia, erythema multiformea, Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), lääkeyliherkkyysoireyhtymää (DRESS-oireyhtymää) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmaantuu, ibuprofeenin käyttö on keskeytettävä heti ja vaihtoehtoisia hoitoa on harkittava (soveltuvin osin).

Yksittäistapauksissa voi vesirokon yhteydessä ilmaantua vaikeita ihoinfektioita ja

pehmytkudoskomplikaatioita.

Kipulääkepäänsärky:

Pitkäaikaisen, suositusten vastaisen kipulääkekäytön seurauksena voi kehittyä päänsärky, jota ei saa hoitaa kipulääkeannosta suurentamalla.

Hedelmällisyys:

Muiden syklo-oksigenaasia/prostaglandiinisynteesiä estävien lääkkeiden tavoin ibuprofeeni voi heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohta 4.6).

Astmapotilaat:

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

Taustalla olevien infektioiden oireiden peittyminen:

Ibuprofeeni voi peittää infektion oireita, jolloin asianmukaisen hoidon aloittaminen voi viivästyä, mikä pahentaa infektion seurauksia. Näin on havaittu tapahtuvan bakteeriperäisen sairaalan ulkopuolella saadun keuhkokuumeen ja vesirokon bakteeriperäisten komplikaatioiden yhteydessä. Kun Ibuprofeeni-valmistetta käytetään infektioon liittyvän kuumeen tai kivun lievittämiseen, infektiota on seurattava tiiviisti. Avohoidossa olevan potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos oireet jatkuvat tai pahenevat.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”

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 pitäisi 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 ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen ja ACE:n estäjän / angiotensiini II -antagonistin yhdistelmää pitäisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden pitäisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seurantaan pitäisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

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

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

Asetyyylisalisyylihappo

Ibuprofeenin ja asetyyylisalisyylihapon samanaikaista käyttöä ei yleisesti ottaen suositella, sillä se saattaa lisätä haittavaikutuksia.

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida pienen asetyylisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihutaleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että ibuprofeenin säännöllinen, pitkäaikainen käyttö saattaa heikentää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

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).

CYP2C9:n estäjien samanaikainen käyttö voi lisätä altistusta ibuprofeenille (CYP2C9:n substraatti). Ibuprofeeniannoksen pienentämistä on harkittava, jos samanaikaisesti käytetään voimakasta CYP2C9:n estäjää.

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

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

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

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

Ibuprofeenin samanaikainen käyttö suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden (kuten sulfonyyliurean) kanssa voi johtaa hypoglykemiaan.

Merkittävät yhteisvaikutukset ibuprofeenin ja 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 tulehduskipuläkkeiden tavoin altistaa munuaistoksisuudelle yhteiskäytössä takrolimuusin tai sirolimuusin kanssa. Yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta ja mahdollisuuksien mukaan lääkemannoksia on muutettava seerumin pitoisuusmääritysten perusteella.

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon verihutaleiden 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).

HIV-positiivisilla potilailla ibuprofeenin samanaikainen käyttö tsidovudiinin kanssa voi lisätä niveltensisäisten verenvuotojen ja hematooman riskiä.

Neidonhiuspuu (*ginkgo biloba*) saattaa suurentaa tulehduskipulääkkeisiin liittyvää verenvuotoriskiä.

Alkoholi: Ibuprofeenin käyttö yhdessä alkoholin kanssa voi lisätä ruoansulatuskanavan verenvuotojen riskiä ja niiden vaikeusastetta, sekä mahdollisesti lisätä keskushermostoon kohdistuvia vaikutuksia. Yhteiskäyttöä on vältettävä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Ibuprofeenin käyttö saattaa heikentää hedelmällisyyttä, joten lääkettä ei suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Ibuprofeenhoidon lopettamista on harkittava naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka läpikäyvät lapsettomuustutkimuksia.

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin 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 lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota sekä sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden lisääntymiseen. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

20. raskausviikosta alkaen ibuprofeenin käyttö voi aiheuttaa oligohydramnionia sikiön munuaisten toimintahäiriön seurauksena. Tämä voi ilmetä pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja tilanne yleensä korjaantuu, kun hoito lopetetaan. Lisäksi raskauden toisen kolmanneksen aikana annetun hoidon jälkeen on ilmoitettu valtimotiehyen kuroumaa, joka on useimmiten korjaantunut hoidon lopettamisen jälkeen. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ibuprofeenia ei siksi pidä käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää ibuprofeenia, pitää käyttää mahdollisimman pientä annosta mahdollisimman lyhytkestoisesti. Oligohydramnionin ja valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaa, kun ibuprofeenille on altistuttu useita päiviä raskausviikolla 20 tai sen jälkeen. Ibuprofeenin käyttö on lopetettava, jos oligohydramnion tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:
- sydämeen ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen kurouma/sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen (ks. edellä olevat tiedot).

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:
- verihitaleiden aggregaation estoon ja mahdollisesti vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ibuprofeenilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos potilaalla ilmenee haittavaikutuksia, kuten näköhäiriöitä tai pyöräytystä, on erityistä tarkkaavaisuutta vaativien tehtävien (esim. ajoneuvon kuljettaminen ja koneiden tai vaarallisten työvälineiden käyttö) suorittamista vältettävä.

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. kohta 4.3).

Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu yleisyysluokkien mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen:	≥ 1/10
Yleinen:	≥ 1/100, < 1/10
Melko harvinainen :	≥ 1/1 000, < 1/100
Harvinainen:	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Hyvin harvinainen:	< 1/10 000
Tuntematon:	saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Trombosyyttifunktion heikkeneminen, johon voi liittyä verenvuotoja
	Harvinainen	Hemolyyttinen anemia, Pelger-Hüetin anomalia, trombosytopenia, trombosytopeninen purppura, lymfopenia, agranulosytoosi, pansytopenia, aplastinen anemia
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Mielialan lasku, uneliaisuus
	Melko harvinainen	Sekavuus, painajaiset, kognitiiviset häiriöt, hallusinaatiot, paranoidiset oireet, paranoidinen psykoosi
	Harvinainen	Delirium (potilailla jotka saavat samanaikaisesti takriinia)
Hermosto	Yleinen	Pyöräytys, päänsärky
	Melko harvinainen	Parestesiat
	Harvinainen	Aseptinen meningiitti (punahukkapotilailla ja sekamuotoista sidekudossairautta sairastavilla potilailla)
Silmät	Harvinainen	Ohimenevä näön

		hämärtyminen, vortex-keratopatia
Kuulo ja tasapainoelin	Tuntematon	Heikentynyt kuulo
Sydän *)	Yleinen	Sydämen vajaatoiminnan paheneminen
	Harvinainen	Sepelvaltimotaudin oireiden paheneminen, rytmihäiriöt
	Tuntematon	Kounisin oireyhtymä
Verisuonisto *)	Yleinen	Perifeeriset turvotukset
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Hengenahdistus, astman paheneminen
Ruuansulatuselimistö **)	Yleinen	Ylävatsakipu, närästys, pahoinvointi, ripuli
	Melko harvinainen	Ruoansulatuskanavan haavaumat ja verenvuodot, veriulosteet, suutulehdus
	Harvinainen	Ruoansulatuskanavan perforaatiot, verioksennuokset, haavaisen paksu- tai peräsuolitulehduksen paheneminen, muut paksusuolitulehdukset, sylkirauhastulehdus, haimatulehdus
Maksa ja sappi	Harvinainen	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, kolestaattinen maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος ***)	Yleinen	Nokkosrokko, kutina, angioedeema, kasvoturvotus, muut ihon ja limakalvojen turvotukset
	Harvinainen	Valoyliherkkyysoireyhtymät, aknen paheneminen, psoriasis, dermatitis herpetiformis, punahukka (SLE), rakkulaihottumat joihin liittyy kuume (punahukkapotilailla), kontakti-ihottumat
	Hyvin harvinainen	Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset (mukaan lukien erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
	Tuntematon	Lääkeyliherkkyysoireyhtymä (DRESS-oireyhtymä), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), toistopunoittuma
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Ohimenevä munuaisten vajaatoiminnan paheneminen, proteinuria, nefroottinen oireyhtymä, glomerulonefriitit,

		tubulaarinen tai papillaarinen nekroosi, lipoidinefroosi, hyperkalemia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	Anafylaksia

*) Sydän ja verisuonisto:

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

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2 400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman suurentuneeseen valtimoveritulppatapauksien riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus) (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).

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

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.

Kaikista yleisimmin raportoidut ibuprofeeniyliannostuksen aiheuttamat oireet ovat olleet vatsakivut, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ruuansulatuskanavan verenvuodot, letargia ja uneliaisuus. Muita keskushermostovaikutuksia ovat päänsärky, tinnitus, keskushermoston toiminnan lamaantuminen, tokkuraisuus, pyörtyminen, kiihtyneisyys ja paikan tajun hämärtyminen, nystagmus ja kouristuskohtaukset. Metabolista asidoosia on ilmoitettu, mukaan lukien pitkäaikaisesta liikkakäytöstä

johtuvaa munuaisperäistä asidoosia, johon liittyy hypokalemiaa. Koomaa, akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja apneaa (ensisijaisesti iältään hyvin nuorilla lapsilla) sekä maksavaurioita voi harvoissa tapauksissa ilmetä. Kardiovaskulaarista toksisuutta, kuten hypotensiota, bradykardiaa, takykardiaa ja eteisvärinää, pidentynyttä protrombiiniaikaa ja hematuriaa, on myös raportoitu. Astmaatikoilla astma voi pahentua.

Pediatriset potilaat

Lapsille riittää kotiseuranta, jos annos on ollut alle 100 mg/kg. 100–400 mg/kg annostuksen jälkeen suositellaan lääkehiilen antamista ja vähintään 4 tunnin seurantaa 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 seurantaa jos annos on ollut yli 6 g. H₂-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 levoenantiomeerinsä 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 indusoitua COX-2-entsyymiä. Edellisen entsyymin välityksellä muodostuvat prostaglandiinit säätelevät elimistön fysiologisia toimintoja, esim. verisuonia laajentavan ja verihiutaleiden aggregaatiota estävän prostasyklinin tai mahalaukun limakalvoa suojaavan PGE₂:n muodostumista mahassa. Indusoitua 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:tä. 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 antibradykiniinivaikutusta ja sen on havaittu *in vitro* estävän superoksidituotantoa, joskin terapeuttisesti saavutettavia tasoja suuremmilla pitoisuuksilla.

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida pienen asetyylisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihiutaleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa asetyylisalisyylihapolla on havaittu heikentynyttä vaikutusta tromboksaanin muodostumiseen ja verihiutaleiden aggregaatioon, kun ibuprofeenia on otettu yksittäisenä 400 mg:n annoksena joko 8 tuntia ennen kuin henkilö on saanut lääkeainetta välittömästi vapauttavan asetyylisalisyylihappoannoksen (81 mg) tai 30 minuuttia sen jälkeen. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että ibuprofeenin säännöllinen, pitkäaikainen käyttö saattaa heikentää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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.

Jakautuminen

Ibuprofeeni sitoutuu laajalti plasman proteiineihin (yli 98-prosenttisesti). Ibuprofeenin jakautumistilavuus on pieni; vain noin 0,1–0,2 l/kg aikuisilla. Pieni jakautumistilavuus selittyy ibuprofeenin voimakkaalla proteiinisidonnaisuudella. Ibuprofeeni kulkeutuu terapeuttisina pitoisuuksina nivelnesteeseen ja aivo-selkäydinnesteeseen, joissa huippupitoisuus saavutetaan hitaammin kuin plasmassa. Ibuprofeenin farmakokinetiikka on lineaarista aina 600 mg:n kerta-annoksiin 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.

Biotransformaatio

Ibuprofeeni metaboloituu pääasiassa maksassa, ja alle 10 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Yli 90 % annoksesta erittyy ibuprofeeni- ja metaboliittikonjugaatteina virtsaan ja loppuosa eliminoituu sapen kautta ulosteeseen. Pääasiallisimmat metaboliatuotteet muodostuvat ibuprofeenin hydroksyloitussa 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.

Erittyminen ja eliminaatio

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-elämällä 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 LD₅₀-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 löydöksiä myös kliinisesti relevanteilla annostasoilla. Ibuprofeenin käyttö koe-eläimillä tiineysaikana on johtanut kardiovaskulaarisiin haittavaikutuksiin (valtimotichyeen enneaikainen 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. Kromosomuutokset 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 alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

30 tablettia läpipainopakkauksessa. Läpipainoliуска 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

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8634

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18 tammikuuta 1984
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1 kesäkuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.05.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibuprofen 600 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 600 mg ibuprofen.

Hjälpämnen med känd effekt:
Laktosmonohydrat (60 mg/tablett)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, oval och dragerad tablett försedd med brytskåra på den ena sidan. Längd: 17 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ledgångsreumatism, juvenil idiopatisk artrit (Stills sjukdom), spondyloartropatier, reaktiva artrit och ledpsoriasis. Artros. Mjukdelsreumatism. Akut giktsmärta. Övriga bindvävssjukdomar som kräver behandling med antiinflammatoriska smärtstillande medel.

Akut muskuloskeletal och posttraumatisk smärta. Postoperativ smärta och smärta samt svullnad orsakad av tandkirurgiska ingrepp.

Menstruationssmärter. Behandling av rikliga menstruationsblödningar hos kvinnor som använder spiral.

Profylax och behandling av migränanfall.

Tillfälliga värk- och febertillstånd, såsom symtom på virusorsakade förkylningar och influensa, muskel- och ledsmärter, huvudvärk och tandvärk.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Lägsta effektiva dos ska användas under kortast möjliga tid för lindring av symtomen (se avsnitt 4.4). På så vis kan även förekomsten av biverkningar hållas möjligast låg.

Vuxna:

Doseringen av ibuprofen är individuell. I de flesta indikationer är en dos på 400–600 mg 3–4 gånger dagligen tillräcklig. I svåra fall och vid akutvård kan doser på 800 mg 3 gånger dagligen utnyttjas.

Den rekommenderade doseringen för behandling av menstruationssmärter är 400–600 mg tre gånger dagligen. Vid behandling av rikliga menstruationsblödningar hos kvinnor som använder spiral utnyttjas samma dosering på de dagar då blödningen förväntas vara riklig.

Vid migränprofylax används vanligen en dosering på 400 mg tre gånger dagligen. Initialdosen vid behandling av akuta migränanfall är 400–800 mg genast vid symtomdebut, och därefter 400–800 mg vid behov 2–3 gånger dagligen.

Rekommenderad dos för behandling av tillfälliga värk- och febertillstånd är 400–600 mg tre gånger dagligen.

Engångsdosen får inte överskrida 1 600 mg, oberoende av indikation. I allmänhet är en dygnsdos på 2 400 mg tillräcklig, och dygnsdosen får inte överskrida 3 200 mg.

Pediatrik population

Barn och unga under 12 år:

Dygnsdosen är 20–40 mg/kg fördelat på 3–4 deldoser. Högsta tillåtna engångsdos är 10 mg/kg.

Ibuprofen 600 mg tabletter ska inte ges till barn eller unga som väger mindre än 30 kg. Dosen till barn och unga som väger 30–50 kg är ½ tablett (300 mg) 3–4 gånger per dag.

Pediatrika patienter över 50 kg kan använda vuxendos.

Äldre patienter:

Dosen behöver inte nödvändigtvis justeras vid behandling av äldre patienter, under förutsättning att patientens njur- eller leverfunktion inte är nedsatt i betydande grad. Äldre patienter kan ha en ökad tendens till biverkningar orsakade av antiinflammatoriska smärtstillande medel. Därför rekommenderas lägre engångsdoser än de som rekommenderats tidigare i detta avsnitt. Se även avsnitt ”Nedsatt njur- och leverfunktion” samt avsnitt 4.4.

Nedsatt njur- och leverfunktion:

Vid fall av lindrig eller måttlig njurinsufficiens (s-krea 116–565 mikromol/l eller kreatininclearance 80–10 ml/min) rekommenderas en förlängning av doseringsintervallet till 8 timmar, och vid grav njurinsufficiens (s-krea över 565 mikromol/l eller kreatininclearance under 10 ml/min) till 12 timmar, vid bruk av normala terapeutiska doser på 400–800 mg. Ibuprofen avlägsnas inte i betydande grad vid hemodialys, och därmed krävs i allmänhet inga extra doser på dialysdagarna.

Grav leverinsufficiens leder till en långsammare metabolism av ibuprofen, och därför rekommenderas antingen en fördubbling av doseringsintervallet eller en halvering av engångsdoserna. Dosjustering krävs inte vid behandling av patienter med lindrig eller måttlig leverinsufficiens, men särskild försiktighet ska iakttas.

Vid fall av engångsdoser som inte kan genomföras med Ibuprofen 600 mg tabletter finns andra preparat med ibuprofen att tillgå.

Administreringssätt

Tabletterna ska tas tillsammans med en tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Astma eller allergier då patienten uppvisar symtom på överkänslighet i samband med administrering av acetylsalicylsyra eller övriga antiinflammatoriska smärtstillande medel.

Den sista trimestern av en graviditet.

Svår hjärtinsufficiens (NYHA-klass IV).

Tidigare gastrointestinal blödning eller perforation i samband med bruk av något antiinflammatoriskt smärtstillande medel.

Akut ventrikel- eller duodenalsår, blödning i samband med sådant sår, eller tidigare återkommande episoder (åtminstone två bekräftade, enskilda episoder).

Övriga tillstånd som utgör en risk för gastrointestinala blödningar.

4.4 Varningar och försiktighet

Ibuprofen ska inte användas i kombination med övriga antiinflammatoriska smärtstillande medel, inklusive selektiva COX-2-hämmare (d.v.s. coxiber).

Förekomsten av biverkningar kan minskas genom utnyttjande av lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid för lindring av symtomen (se avsnitt 4.2 samt varningar gällande det gastrointestinala systemet och blodcirkulationen längre fram i detta avsnitt).

Störningar i njurarnas funktion:

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med störningar i njurfunktionen. Försiktighet krävs hos dehydrerade patienter. Risk för njurinsufficiens föreligger; särskilt hos dehydrerade barn- och unga patienter.

Störningar i leverns funktion

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med någon leverfunktionsstörning i anamnesen.

Äldre patienter:

Antiinflammatoriska smärtstillande medel har en ökad tendens att orsaka biverkningar hos äldre; särskilt då biverkningar som rör blödningar och perforationer i magtarmkanalen, vilka kan vara livshotande (se avsnitt 4.2).

Effekter på hjärta, blodcirkulation och cirkulation i hjärnan:

Eftersom antiinflammatoriska smärtstillande medel rapporterats vara förknippade med vätskeretention och ödem i kroppen, ska patienter med hypertoni och/eller lindrig eller måttlig hjärtinsufficiens följas upp och instrueras på adekvat vis.

Kliniska studier tyder på att ibuprofen, särskilt i höga doser (2 400 mg per dag), kan vara förknippat med en lätt ökad risk för arteriella trombotiska händelser (exempelvis hjärtinfarkt och stroke). Epidemiologiska studier har generellt sett inte antytt något samband mellan en låg dos ibuprofen (t.ex. högst 1 200 mg per dag) och en ökad risk för arteriella trombotiska händelser. Ett eventuellt bruk av ibuprofen ska övervägas noggrant och stora doser (2 400 mg per dag) undvikas hos patienter med hypertoni, kongestiv hjärtsvikt (NYHA-klass II eller III), konstaterad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom. En initiering av långvarig behandling hos patienter med riskfaktorer för hjärt- och kärlhändelser (såsom förhöjt blodtryck, hyperlipidemi, *diabetes mellitus* eller rökning) ska också övervägas noggrant, och särskilt ifall behandlingen kräver höga ibuprofendoser (2 400 mg per dag).

Njurfunktion och hemodynamik ska monitoreras under en behandling med ibuprofen hos äldre patienter samt patienter med njurinsufficiens, hypertoni eller hjärtsvikt. Serumkalium ska följas upp särskilt hos patienter som tar ACE-hämmare, angiotensinreceptorantagonister eller kaliumsparande diuretika. Antiinflammatoriska smärtstillande medel kan försvaga effekten hos vissa antihypertensiva medel (se avsnitt 4.5).

Fall av Kounis syndrom har rapporterats hos patienter som behandlas med Ibuprofen. Kounis syndrom har definierats som kardiovaskulära symtom sekundärt till en allergisk reaktion eller överkänslighetsreaktion och är förknippat med koronar artärkonstriktion som potentiellt kan leda till hjärtinfarkt.

Gastrointestinala blödningar, sår och perforationer:

Gastrointestinala blödningar, sår och perforationer har konstaterats i samband med alla antiinflammatoriska smärtstillande medel. Dessa kan vara livshotande oberoende av behandlingens längd, eventuell förekomst av varningssymtom och tidigare svåra biverkningar som rör magtarmkanalen.

Ibuprofen försvagar trombocytaktivering och -aggregation, men denna effekt är temporär och varar i mindre än 24 timmar efter en dos. Detta bör observeras vid behandling av postoperativa patienter med ökad risk för blödningar, patienter som tar antikoagulantia (se avsnitt 4.5), patienter med hemofili, övriga patienter med någon sjukdom som försämrar blodkoagulationssystemets funktion och patienter med trombocytopeni. Risken för gastrointestinala blödningar ökar också via denna mekanism.

Risken för gastrointestinala blödningar, sår och perforationer ökar med stigande dos av antiinflammatoriska smärtstillande medel och är även större hos patienter som tidigare upplevt någon gastrointestinal blödning eller perforation (se avsnitt 4.3) samt hos äldre patienter. Behandlingen av dessa patienter ska inledas med lägsta tillgängliga dos. Bruk av slemhinneskyddande läkemedel som misoprostol eller protonpumpshämmare ska även övervägas hos dessa patienter, samt hos patienter som samtidigt tar acetylsalicylsyra i låg dos eller något annat läkemedel som kan öka förekomsten av gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

Om patienten tidigare upplevt gastrointestinala biverkningar, och särskilt om hen är äldre, ska patienten uppmanas att rapportera alla ovanliga magsymtom (särskilt då gastrointestinala blödningar) och speciellt om sådana förekommer redan i början av behandlingen. Patienterna ska varnas för övriga läkemedel som kan öka risken för sår eller blödningar, såsom kortikosteroider, antikoagulantia (t.ex. warfarin), selektiva serotoninåterupptagshämmare och läkemedel som förhindrar trombocytaggregationen (t.ex. acetylsalicylsyra) (se avsnitt 4.5).

Vid fall av gastrointestinala sår eller blödningar ska patienten sluta ta Ibuprofen tabletter.

Försiktighet ska iakttas vid bruk av antiinflammatoriska smärtstillande medel hos patienter med någon känd gastrointestinal sjukdom, som exempelvis ulcerös kolit eller Crohns sjukdom, eftersom symtomen orsakade av dessa sjukdomar kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR):

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR), inklusive exfoliativ dermatit, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med användning av ibuprofen (se avsnitt 4.8). De flesta av dessa reaktioner inträffade inom den första månaden. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska behandlingen med ibuprofen omedelbart upphöra och en alternativ behandling tas under övervägande (i tillämpliga fall).

I enstaka fall kan svåra hudinfektioner och mjukdelskomplikationer förekomma i samband med vattkoppor.

Huvudvärk orsakad av smärtstillande läkemedel

En långvarig användning som inte följer instruktionerna för bruk av smärtstillande läkemedel kan leda till huvudvärk som inte får behandlas med ökade doser av det smärtstillande medlet.

Fertilitet

I likhet med övriga läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntesen, kan även ibuprofen försämra fertiliteten (se avsnitt 4.6).

Astmapatienter:

Antiinflammatoriska smärtstillande medel kan förvärra symtomen hos vissa astmapatienter (se avsnitt 4.3).

Maskering av symtom på underliggande infektioner

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

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antacida med aluminium- eller magnesiumhydroxid samt natriumbikarbonat effektiviserar och gör upptaget av ibuprofen snabbare. Sukralfat fördröjer upptaget av ibuprofen något, men inverkar inte på den totala mängd som suges upp.

Resiner (kolestyramin och kolestipol) kan minska upptaget av ibuprofen. Dessa ska tas vid skilda tidpunkter.

Samtidig användning av diuretika, ACE-hämmare och angiotensin-II-antagonister:

Antiinflammatoriska smärtstillande medel kan minska den blodtryckssänkande effekten hos diuretika och övriga antihypertensiva medel. Ett samtidigt bruk av ACE-hämmare / angiotensin-II-antagonister och cyklooxygenashämmare kan leda till försämrad njurfunktion hos patienter med störd njurfunktion i anamnesen (exempelvis dehydrerade eller äldre patienter). Följden kan bli akut njursvikt, vilken dock vanligen är reversibel. En kombination av icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel och ACE-hämmare / angiotensin-II-antagonister ska utnyttjas med försiktighet, särskilt hos äldre patienter. Patienterna ska vara välhydrerade, och kontroll av njurfunktionen ska övervägas både då kombinationsterapi inleds och med regelbundna intervaller under behandlingens gång.

Antiinflammatoriska smärtstillande medel försämrar effekten hos furosemid också vid behandling av hjärtinsufficiens. Vid samtidig behandling med ACE-hämmare, AT-receptorantagonister eller kaliumsparande diuretika kan hyperkalemi förekomma.

Ibuprofen ska inte användas samtidigt med övriga antiinflammatoriska smärtstillande medel, eftersom detta kan öka förekomsten av biverkningar.

Acetylsalicylsyra

Ett samtidigt bruk av ibuprofen och acetylsalicylsyra rekommenderas generellt sett inte, eftersom detta

kan öka förekomsten av biverkningar.

Experimentella data tyder på att ibuprofen kan hämma den effekt som låga doser acetylsalicylsyra har på aggregationen av trombocyter om dessa läkemedel tas samtidigt. Det är oklart om denna information kan extrapoleras att gälla även i kliniska situationer, men en risk för en försvagad hjärtskyddande effekt av låga doser acetylsalicylsyra kan inte uteslutas ifall ibuprofen används regelbundet under en längre tid. Ett tillfälligt bruk av ibuprofen har dock sannolikt ingen kliniskt betydande inverkan (se avsnitt 5.1).

Läkemedel som inducerar CYP-450-isoenzymerna 2C8 och 2C9 (såsom fenytoin, fenobarbital och rifampicin) kan i teorin öka eliminationshastigheten hos ibuprofen (och möjligen försvaga effekten av detta läkemedel). Läkemedel som inhiberar dessa enzym (såsom flukonazol) kan å andra sidan fördröja elimineringen av ibuprofen (och möjligen utsätta patienten för biverkningar orsakade av ibuprofen).

Ett samtidigt bruk av CYP2C9-hämmare kan öka exponeringen för ibuprofen (ett substrat för CYP2C9). En sänkning av ibuprofendosen ska övervägas vid samtidigt bruk av potenta CYP2C9-hämmare.

Även klofibrat kan fördröja metaboliseringen hos ibuprofen, men den kliniska relevansen av denna interaktion är okänd.

Kortikosteroider: Ökad risk för gastrointestinala sår och blödningar (se avsnitt 4.4). Om dessa läkemedel tas samtidigt ska patientens tillstånd följas upp noggrant.

Antikoagulantia: Antiinflammatoriska smärtstillande medel kan förstärka effekten av antikoagulantia, såsom warfarin (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som förhindrar trombocyttaggregationen och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI): Ökad risk för gastrointestinala blödningar (se avsnitt 4.4).

Ett samtidigt bruk av perorala antidiabetika (som sulfonylurea) och ibuprofen kan leda till hypoglykemi.

Betydande interaktioner mellan ibuprofen och antiepileptika är osannolika.

Digoxinhalten i serum ska följas upp och digoxindosen vid behov justeras hos patienter med njurinsufficiens som behandlas med digitalis om ibuprofen läggs till i behandlingen eller en ibuprofenbehandling avslutas.

Ibuprofen fördröjer elimineringen av litium. Litiumhalten i serum ska följas upp och litiumdosen vid behov justeras om ibuprofen läggs till i behandlingen eller om en ibuprofenbehandling avslutas.

Ibuprofen kan fördröja elimineringen av metotrexat, ciklosporin och aminoglykosidantibiotika (direkt beroende av glomerulär filtration) och öka toxiciteten hos dessa ämnen. Interaktioner är dock osannolika vid bruk av låga metotrexatdoser (doser för behandling av reumatiska sjukdomar). I likhet med övriga antiinflammatoriska smärtstillande medel kan ibuprofen exponera för njurtoxicitet vid samtidigt bruk av takrolimus eller sirolimus. Ett samtidigt bruk kräver försiktighet och, i mån av möjlighet, justering av läkemedelsdoserna på basen av uppmätta halter i serum.

På basen av experimentella data kan ibuprofen hämma den effekt acetylsalicylsyra har på trombocyttaggregationen om dessa läkemedel administreras samtidigt. Eftersom informationen gällande detta fenomen är begränsad och utvärderingen av kliniska effekter på basen av prekliniska data ändå är osäker, kan inga definitiva slutsatser gällande ett regelbundet bruk av ibuprofen dras. Ett tillfälligt bruk av ibuprofen har dock sannolikt ingen kliniskt betydande inverkan i detta hänseende (se avsnitt 5.1).

Hos HIV-positiva patienter kan ett samtidigt bruk av ibuprofen och zidovudin öka risken för blödningar och hematom i lederna.

Ginkgo biloba kan öka blödningsrisken förknippad med antiinflammatoriska smärtstillande medel.

Alkohol: Ett samtidigt bruk av ibuprofen och alkohol kan öka risken för gastrointestinala blödningar och svårighetsgraden av dessa, samt dessutom möjligen öka risken för CNS-påverkan. Samtidigt bruk ska undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Ett bruk av ibuprofen kan försämra fertiliteten, och detta läkemedel rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. Ett avslutande av en pågående ibuprofenbehandling ska övervägas hos kvinnor som upplever svårigheter att bli gravida eller som genomgår infertilitetsundersökningar.

Graviditet

En hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och /eller fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för hjärtmissbildning och gastroschis efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulära missbildningar ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. I djurförsök har tillförelse av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av ibuprofen orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort tid efter behandlingsstarten och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Det har även förekommit rapporter om förträngning av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall var reversibel vid utsättning av behandlingen. Under den första och andra trimestern av en graviditet ska ibuprofen därför användas endast då det är absolut nödvändigt. Om ibuprofen används av en kvinna som önskar bli gravid, eller om läkemedlet tas under den första/andra trimestern av en graviditet bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och förträngning av ductus arteriosus vid exponering för ibuprofen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Ibuprofen ska sättas ut om oligohydramnios eller förträngning av ductus arteriosus upptäcks.

Under den sista trimestern av en graviditet kan prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig förträngning/slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertension)
- störd njurfunktion, vilket kan leda till njursvikt och minskad mängd fostervatten (se ovan).

Vid graviditetens slut kan prostaglandinsynteshämmare utsätta modern och den nyfödda för:

- hämrad trombocyttaggregation och möjligen förlängd blödningstid, vilket kan förekomma också vid låga doser
- hämning av uteruskontraktionerna, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Följaktligen är ibuprofen kontraindicerat under den tredje trimestern av en graviditet.

Amning

Ibuprofen utsöndras endast i ytterst små mängder i bröstmjölk. Läkemedlet kan vid behov användas i samband med amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ibuprofen har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienten uppvisar biverkningar som synstörningar eller yrsel, ska hen undvika att utföra uppgifter som kräver särskild uppmärksamhet (t.ex. framförande av fordon, användande av maskiner eller riskfyllda arbetsredskap).

4.8 Biverkningar

Biverkningar orsakade av ibuprofen utgörs i allmänhet främst av gastrointestinala reaktioner och inverkan på det centrala nervsystemet. De vanligaste biverkningarna förklaras av ibuprofens farmakologiska inverkan på cyklooxygenasenzymerna i trombocyter, njurar och gastrointestinala slemhinnor.

Överkänslighetsreaktioner, anafylaxi och förvärrad astma är möjliga, men sällsynta, biverkningar (se avsnitt 4.3).

Biverkningarna anges grupperade enligt förekomst inom varje organsystem på följande vis:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

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

Mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Sällsynta: $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Försvagad trombocytfunktion med eventuella blödningar som följd
	Sällsynta	Hemolytisk anemi, Pelger-Hüets anomali, trombocytopeni, trombocytopen purpura, lymfopeni, agranulocytos, pancytopeni, aplastisk anemi
Psykiska störningar	Vanliga	Nedstämdhet, dåsighet
	Mindre vanliga	Förvirring, mardrömmar, kognitiva störningar, hallucinationer, paranoida symtom, paranoid psykos
	Sällsynta	Delirium (patienter som samtidigt behandlas med takrin)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, huvudvärk
	Mindre vanliga	Parestesier
	Sällsynta	Aseptisk meningit (hos patienter med <i>lupus erythematosus</i> och blandad bindvävssjukdom)
Ögon	Sällsynta	Temporär dimsyn, vortexkeratopati
Öron och balansorgan	Ingen känd frekvens	Nedsatt hörsel
Hjärtat *)	Vanliga	Förvärrad hjärtsvikt
	Mindre vanliga	Förvärrade symtom på kranskärssjukdom, arytmier
	Ingen känd frekvens	Kounis syndrom
Blodkärl *)	Vanliga	Perifera ödem
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Dyspné, förvärrad astma

Magtarmkanalen **)	Vanliga	Smärtor i övre delen av buken, halsbränna, illamående, diarré
	Mindre vanliga	Gastrointestinala sår och blödningar, melena, stomatit
	Sällsynta	Gastrointestinala perforationer, hematemes, förvärrad ulcerös kolit, övriga typer av kolit, sialoadenit, pankreatit
Lever och gallvägar	Sällsynta	Förhöjda leverenzymvärden, kolestatisk hepatit
Hud och subkutan vävnad ***)	Vanliga	Urtikaria, pruritus, angioödem, svullnad i ansiktet, övriga svullnader i hud och slemhinnor
	Sällsynta	Ljusöverkänslighetsreaktioner, förvärrad akne, psoriasis, <i>dermatitis herpetiformis</i> , systemisk lupus erythematosus (SLE), hudutslag med blåsbildning och feber (hos patienter med SLE), kontakteksem
	Mycket sällsynta	Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) (inklusive erythema multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys)
	Ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), fixt läkemedelsutslag
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Temporärt försämrade njurinsufficiens, proteinuri, nefrotiskt syndrom, glomerulonefrit, tubulär eller papillär nekros, lipidnefros, hyperkalemi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	Anafylaxi

*) Hjärtat och blodkärl:

Svullnad, förhöjt blodtryck och hjärtsvikt har rapporterats i samband med användning av antiinflammatoriska smärtstillande medel.

Kliniska studier tyder på att särskilt höga doser ibuprofen (2 400 mg per dag) kan vara förknippade med en lätt ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

**) Magtarmkanalen:

De mest rapporterade biverkningarna har att göra med magtarmkanalen. Sår (ulcus), perforationer eller blödningar i magtarmkanalen kan förekomma. Dessa kan ibland vara livshotande, särskilt hos äldre patienter (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, halsbränna, buksmärter, melena, hematemes, ulcerös stomatit och förvärrad kolit eller Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter användning av läkemedlet. Gastrit har konstaterats i mer sällsynta fall.

***) Hud och subkutan vävnad:

Hudutslag med blåsbildning, såsom Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynta).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

4.9 Överdoser

Allvarliga förgiftningar på grund av överdosering av ibuprofen är sällsynta. I de flesta fall uppträder biverkningarna inom mindre än 4 timmar efter överdoseringen. Det finns ingen tydlig korrelation mellan mängden ibuprofen och biverkningarnas allvarlighetsgrad. Vissa patienter har fått allvarliga symtom av överdoser på 3–4 gram medan andra varit symptomfria efter överdoser på 20–40 gram.

De vanligaste symtomen vid överdoser har varit buksmärter, illamående, kräkningar, diarré, blödningar i magtarmkanalen, letargi och dåsighet. Övriga möjliga biverkningar som rör det centrala nervsystemet har varit huvudvärk, tinnitus, CNS-depression, omtöckning, svimning, upprördhet och desorientering, nystagmus och krampanfall. Metabol acidosis har förekommit, inklusive renal tubulär acidosis med hypokalemi vid långvarig överdriven användning av ibuprofen. Koma, akut njursvikt och apné (främst hos mycket unga barn) samt leverskador kan förekomma i sällsynta fall. Kardiovaskulär toxicitet som hypotoni, bradykardi, takykardi och förmaksflimmer, förlängd protrombintid och hematuri har också rapporterats. Astmasymtomen kan förvärras hos astmatiker.

Pediatrisk population

För barn som intagit en dos på under 100 mg/kg räcker det med övervakning i hemmet. Efter en intagen dos på 100–400 mg/kg rekommenderas administrering av medicinskt kol och övervakning i minst 4 timmar vid någon vårdinrättning. Om dosen varit högre än 400 mg/kg, är administrering av medicinskt kol och en längre övervakningsperiod på sjukhus nödvändigt. För vuxna patienter rekommenderas ventrikeltömning om överdoseringen skett mindre än två timmar tidigare. Patienten ges medicinskt kol för att hämma absorptionen av ibuprofen. Elimineringen av ibuprofen kan påskyndas med tarmsköljning. I övrigt utgörs behandlingen av understödande åtgärder. Ibuprofen är inte dialyserbart. För vuxna patienter rekommenderas övervakning av njurfunktionen om dosen varit över 6 g. Behandling med H₂-blockerare eller protonpumpshämmare kan också övervägas för att förebygga komplikationer i matsmältningskanalen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel, propionsyraderivat
ATC-kod: M01AE01

Den aktiva substansen i Ibuprofen, ibuprofen, tillhör de icke-steroida antiinflammatoriska värkstillande läkemedlen (NSAID). Dess kemiska namn är (dl)-2-(4-isobutylfenyl)propionsyra och Ibuprofen innehåller en racemisk blandning på 50:50 av denna kemiska förenings dextro- och levoenantiomerer. Inversionen av levoibuprofen till dess farmakologiskt aktiva dextroenantiomer i kroppen är betydande. Inversionsreaktionen omvandlar levoenantiomeren till dess stereoselektiva coenzym-A-tioester, som via hydroxylering omvandlas till dextroisomeren.

Ibuprofen innehåller en antiinflammatorisk, analgetisk och antipyretisk effekt med snabb insättning. De inflammationslindrande och antipyretiska effekterna baserar sig på en reversibel hämning av prostaglandinsyntesen. Ibuprofen hämmar både det konstitutiva COX-1- och det inducerande COX-2-enzymet. De prostaglandiner som bildas via det förstnämnda enzymet reglerar fysiologiska funktioner som uppkomsten av PGE₂ i magen. Inducerande cyklooxygenas (COX-2) producerar på sin sida många celler som deltar i kroppens inflammationsreaktioner som ett svar på vissa cytokiner. Ibuprofen hindrar bägge dessa enzym, men dock COX-1 vid betydligt mindre koncentrationer än COX-2. Den antiinflammatoriska, analgetiska och antipyretiska effekten hos ibuprofen beror på dess hämmande inverkan på COX-2; de biverkningar som riktas mot magslemhinna och njurar däremot på hämningen av det konstitutiva COX-1-enzymet. Ibuprofen innehåller en viss antibradykinineffekt och har *in vitro* konstaterats förhindra uppkomsten av superoxid, även om detta sker först vid halter som överskrider de terapeutiska halterna.

Experimentella data tyder på att ibuprofen kunde tänkas inhibera den effekt acetylsalicylsyra i låg dos har på trombocyttaggregationen om dessa läkemedel tas samtidigt. I några farmakodynamiska studier har acetylsalicylsyra uppvisat försvagad effekt på tromboxansyntesen och trombocyternas aggregation då enkeldoser på 400 mg ibuprofen tagits antingen 8 timmar före eller 30 minuter efter en dos acetylsalicylsyra (81 mg) i en läkemedelsform med omedelbar frisättning. Det är oklart om dessa data kan extrapoleras att gälla i kliniska situationer, men risken för att ett regelbundet, långvarigt bruk av ibuprofen kunde försvaga den hjärtskyddande effekten hos acetylsalicylsyra i låg dos kan inte uteslutas. Det anses dock inte sannolikt att ett tillfälligt bruk av ibuprofen skulle ha någon kliniskt betydande inverkan (se avsnitt 4.5).

De antiinflammatoriska, analgetiska och antipyretiska effekterna hos ibuprofen har bevisats i ett stort antal kliniska studier och i samband med klinisk användning under flera årtionden.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ibuprofen som tas peroralt suges fort och så gott som fullständigt upp ur magtarmkanalen med en biotillgänglighet på över 90 %. Maximala halter i plasma uppnås inom 1–2 timmar, och dessa ligger i allmänhet i medeltal på 25 mikrog/ml efter en engångsdos på 400 mg. Ett intag av Ibuprofen i samband med måltid fördröjer upptaget, men AUC förändras inte. Halveringstiden för elimineringsfasen i plasma är cirka 2 timmar.

Distribution

Ibuprofen distribueras i hög grad till plasmaproteinerna (över 98 %). Distributionsvolymen är liten; endast kring 0,1–0,2 l/kg hos vuxna. Den lilla distributionsvolymen förklaras av en kraftig bindning till proteinerna i plasma. Ibuprofen distribueras i terapeutiska halter till led- och cerebrospinalvätskan, i vilka den maximala koncentrationen uppnås långsammare än i plasma. Farmakokinetiken är linjär ända upp till enkeldoser på 600 mg ibuprofen. Vid högre doser än så uppnås saturation för proteinbindningen, vilket leder till en ökad halt av ibuprofen i plasma och en snabbare eliminering. Halveringstiden för elimineringsfasen i plasma är 2–3 timmar och motsvarande halveringstid i led- och cerebrospinalvätska 4–6 timmar. Ibuprofen är ett lipofilt ämne, och passerar därmed placentan. Halterna i bröstmjölk förblir mycket låga, och de utgör ingen hälsorisk för barn som ammas.

Metabolism

Ibuprofen metaboliseras huvudsakligen i levern. Mindre än 10 % av dosen utsöndras i oförändrad form i urinen. Över 90 % av dosen utsöndras i form av ibuprofen- och metabolitkonjugat i urinen och resten via galla i faeces. De huvudsakliga metaboliterna bildas då ibuprofen genomgår hydroxylering och oxidering. Det viktigaste enzymet för metabolismen är CYP2C9. De metaboliter som uppkommer är inte farmakologiskt aktiva. Ibuprofen har inte visat sig inducera eller inhibera sin egen metabolism. Ibuprofen och dess metaboliter kumuleras i allmänhet inte då läkemedlet tas upprepade gånger.

Utsöndring och eliminering

Total clearance för ibuprofen är $0,75 \pm 0,20$ ml/min/kg, varav njurclearance står för ca 1 %. Farmakokinetiken hos barn över 3 månader skiljer sig inte från den hos vuxna. En stigande ålder hos äldre patienter har ringa inverkan på farmakokinetiken hos ibuprofen.

Elimineringen av ibuprofen fördröjs i samband med nedsatt leverfunktion. Vid grav leverinsufficiens är AUC samt C_{\max} och T_{\max} för ibuprofen lägre än hos patienter med normal leverfunktion. Ibuprofendosen ska minskas eller ett bruk av detta läkemedel undvikas beroende på hur svårt nedsatt leverfunktionen är.

Ibuprofen ackumuleras inte i betydande grad hos patienter med nedsatt njurfunktion. Även om upptaget av ibuprofen fördröjs hos patienter med grav njurinsufficiens, elimineras läkemedlet fort via metabolism. Hos patienter med nedsatt njurfunktion är det dock skäl att, precis som vid bruk av vilket antiinflammatoriskt smärtstillande läkemedel som helst, observera läkemedlets njurbiverkningar. En dosminskning eller ett undvikande av detta läkemedel kan vara skäligt. Ibuprofen är inte dialyserbart.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den vanligaste patologiska effekten vid djurförsök med långtidsadministrering av ibuprofen har varit uppkomsten av gastrointestinala sår. Njurskador kan även uppkomma, och dessa har konstaterats i form av albuminuri. Hos hundar sågs dessa biverkningar efter oral dosering på 125 mg/kg, men inte vid dosnivåer på 20–50 mg/kg. LD_{50} för oral administrering varierade beroende på djurslag och var 3 000–4 000 mg/kg för råttor, marsvin och hamstrar i samband med enkeldoser, samt mellan 636 och 1 260 mg/kg/dygn hos möss och råttor då läkemedlet administrerades i 7–14 dygn. Vid långtidsadministrering har toxicitet med likartade fynd konstaterats också vid kliniskt relevanta dosnivåer. Administrering av ibuprofen till dräktiga djur har lett till kardiovaskulära biverkningar (alltför tidig slutning av *ductus arteriosus*).

Hos råttor har ibuprofen inte uppvisat någon karcinogenicitet. Reproduktionsstudier hos vita kaniner har inte visat på några avvikande förändringar i avkomman till följd av behandlingen. Ibuprofen administrerades till djuren i ett tidigt skede av dräktigheten. Likartade resultat har konstaterats också hos råttor och möss. Ingen ökad förekomst av kromosomförändringar har konstaterats i lymfocytodlingar från patienter med reumatism som behandlats med ibuprofen. Ibuprofen är därmed varken karcinogent eller mutagent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, vattenfri kolloidal kiseloxid, hypromellos, talk, potatisstärkelse, laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 tabletter i blister. Blisterskivorna är tillverkade av klar, blåskiftande PVC-film och tillslutna med aluminiumfolie.

100 och 250 tabletter i burkar av Holmia-polypropylen.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8634

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 januari 1984

Datum för den senaste förnyelsen: 1 juni 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.05.2024