

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibuxin 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ibuxin 600 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ibuxin 800 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Ibuxin 400 mg: Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa poikki painettavissa oleva jakourre toisella puolella, halkaisija 12,1 mm.

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

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

Kuukautiskivut. Runsaiden kuukautisvuotojen hoito kierukkaa käyttävillä naisilla.

Migreenin esto- ja kohtaushoito.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Oireiden lievittämiseen on käytettävä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan (ks. kohta 4.4).

Tabletti otetaan riittävän nestemäärän, esim. lasillisen vettä kera.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

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

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

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

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

Missään käyttöaiheessa kerta-annos ei saa ylittää 1 600 mg. Yleensä 2 400 mg:n vuorokausiannos on riittävä ja 3 200 mg:n vuorokausiannosta ei saa ylittää.

Lapset (alle 12 vuotta):

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

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

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

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

Yli 50 kg painaville voidaan käyttää aikuisten annostusta.

Erityispotilasryhmät

Ikäkkäät potilaat:

Annostusta ei välttämättä tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille, ellei heillä ole merkittävää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa. Ikäkkäät potilaat voivat muita potilaita herkemmin saada haittavaikutuksia tulehduskipulääkkeistä. Jos tulehduskipulääkkeen käyttöä kuitenkin pidetään välttämättömänä, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja mahdollisimman lyhyttä hoitoaikaa. Jos potilaan munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt, on annosta säädettävä yksilöllisesti. Haittavaikutusprofiilin (ks. kohta 4.4) vuoksi iäkkäiden potilaiden hoitoa on seurattava erityisen huolellisesti etenkin kohonneen ruoansulatuskanavan verenvuotoriskin takia. Katso myös kohdat ”Munuaisten vajaatoiminta” ja ”Maksan vajaatoiminta” sekä 4.4.

Munuaisten vajaatoiminta:

Lievän tai kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan (s-krea 116–565 mikromol/l tai kreatiniinipuhdistuma 80–10 ml/min) yhteydessä ibuprofeenin käytössä on syytä varovaisuuteen. Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, on hoidossa käytettävä pienintä tehokasta annosta ja mahdollisimman lyhyttä hoitoaikaa. Annosta on säädettävä yksilöllisesti. Vaikean vajaatoiminnan osalta (s-krea yli 565 mikromol/l tai kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min), ks. kohta 4.3. Ibuprofeeni ei merkittävästi eliminoidu hemodialyysissä, joten dialyysipäivinä ei yleensä tarvita täydennysannoksia. Vaikeasti kuivuneen potilaan tulisi välttää hoitoa ibuprofeenilla.

Maksan vajaatoiminta:

Lievässä tai kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa ibuprofeenin käytössä on syytä varovaisuuteen. Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, on hoidossa käytettävä pienintä tehokasta annosta ja

mahdollisimman lyhyttä hoitoaikaa. Annosta on säädettävä yksilöllisesti. Vaikean maksan vajaatoiminnan osalta, ks. kohta 4.3.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineille.
- Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV) (ks. kohta 4.4).
- Viimeinen raskauskolmannes (raskausviikot 28–40, ks. kohta 4.6).
- Valmistetta ei pidä antaa potilaille, jotka ovat saaneet bronkospasmeja, astmaoireita, nuhaa, angioedeemaa tai urtikariaa asetyylisalisyylihaposta tai muista anti-inflammatorisista analgeeteista.
- Ruoansulatuskanavan verenvuodolle altistava tila (esim. antikoagulanttihoitoa saavat, hemofiliapotilaat, trombosytopeniaa tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat).
- 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).
- Veren muodostumiseen liittyvät häiriöt, joiden syitä ei ole selvitetty.
- Vaikea munuaisten ja maksan vajaatoiminta tai vaikeat, kontrolloimattomat sydämeen liittyvät vaivat.
- Serebrovaskulaariset tai muut aktiiviset verenvuodot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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).

Ruoansulatuskanavaan liittyvä turvallisuus:

Ibuprofeenin samanaikaista käyttöä muiden tulehduskipulääkkeiden (COX-2:n estäjät mukaan lukien) kanssa on vältettävä.

Iäkkäät potilaat:

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

Ruuansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot:

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

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

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

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

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

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

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon:

Erityiseen harkintaan on syytä ennen hoidon aloittamista potilaille, joilla on joskus ilmennyt hypertensiota ja/tai sydämen vajaatoimintaa, sillä nesteen kertymistä elimistöön, hypertensiota ja turvotuksia on raportoitu NSAID-lääkitysten yhteydessä.

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

Kounisin oireyhtymän tapauksia on raportoitu ibuprofeenihoitoa 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.

Vaikea-asteiset ihon häiritsevät vaikutukset Ihoreaktiot

Ibuprofeenin käytön yhteydessä on raportoitu vaikea-asteisia ihon häiritsevät vaikutuksia, 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 häiritsevistä vaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmaantuu, ibuprofeenin käyttö on keskeytettävä heti ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (soveltuvin osin).

Taustalla olevien infektioiden oireiden peittyminen

Ibuxin 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 Ibuxin -valmistetta käytetään infektiin liittyvän kuumeen tai kivun lievittämiseen, infektiota on seurattava tiiviisti. Avohoidossa olevan potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos oireet jatkuvat tai pahenevat.

Erityiseen varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on:

- systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja sekamuotoinen sidekudossairaus (ks. kohta 4.8)
- synnynnäinen porfyriinimetabolian häiriö (esim. akuutti intermittiivinen porfyria)

- heikentynyt munuaisten toiminta (sillä akuuttia munuaistoiminnan heikentymistä voi ilmetä potilailla, joilla on jokin munuaissairaus jo ennestään)
- heikentynyt maksan toiminta
- jokin allergia (esim. ihoreaktiot muille lääkeaineille, astma, heinänuha), nenän limakalvojen krooninen turvotustila, konstriktiivinen hengitystiesairaus,
- tai hoidettaessa potilaita, joille juuri on tehty jokin suurempi leikkaustoimenpide.

Muut varoitukset:

Pitkäaikainen, suurin annoksin toteutettu ja ohjeiden vastainen kipulääkehoito voi johtaa päänsärkyyn, jota ei pidä hoitaa vielä suuremmin kipulääkeannoksin.

Yleisesti ottaen kipulääkkeiden tapakäyttäminen ja etenkin useiden eri kipulääkkeiden samanaikainen käyttö, voi johtaa pysyvään munuaisvaurioon ja aiheuttaa munuaisten vajaatoiminnan riskin (analgeettinen nefropatia).

Vaikeita akuutteja yliherkkyysoireita (esim. anafylaktinen sokki) on harvoissa tapauksissa havaittu. Hoito on keskeytettävä heti ensimmäisten yliherkkyyteen viittaavien merkkien ilmetessä. Terveydenhoitohenkilöstön on vastattava yliherkkyysoireiden hoitoon tarvittavista asianmukaisista hoitotoimista.

Kuivuneilla lapsilla ja nuorilla on olemassa munuaisten vajaatoiminnan riski. Vaikeasti kuivuneen potilaan tulisi välttää hoitoa ibuprofeenilla.

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

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

Apuaineet

Natrium

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

Tulehduskipulääkkeet:

Tavallista suurempi ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen riski.

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

Asetyyylisalisyylihappo

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

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida pienen asetyyylisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihituleiden 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 asetyyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

Diureetit, ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat:

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

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää myös beetasalpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Diureetin, ACE:n estäjän tai angiotensiini II reseptorisalpaajan käyttö ibuprofeenin kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät tai iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuvaa. Erityisesti iäkkäiden potilaiden tulee käyttää varoen ibuprofeenia ja ACE:n estäjää tai angiotensiini II reseptorinsalpaajaa.

Potilaiden tulee olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulee harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana. Munuaisvaikutusten, kuten hyperkalemian, riski voi olla tavallista suurempi. Ibuprofeenin ja kaliumia säästävien diureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalemiaan.

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

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI):

Lisääntynyt ruuansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4). Tulehduskipulääkkeitä ei tule yhdistää tiklopidiiniin tai klopidogreeliin, sillä tällöin trombosyyttien toiminnan esto voi tehostua liikaa.

Kortikosteroidit:

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

Digoksiini, fenytoiini, litium:

Tulehduskipulääkkeiden ja sydänglykosidien samanaikainen käyttö voivat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, riski suurenee sydänglykosidi pitoisuuden noustessa.

Ibuprofeeni pienentää digoksiinin ja litiumin munuaispuhdistumaa, jonka seurauksena seerumin digoksiini- ja/tai litiumpitoisuudet voivat kohota. Seerumin digoksiinipitoisuutta on syytä seurata säännöllisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla digitalisoiduilla potilailla.

Ibuprofeenin ja litiumin yhdistelmää tulee välttää, jos seerumin litiumpitoisuutta ei voida seurata säännöllisesti eikä litiumannosta voida pienentää tarvittaessa.

Ibuprofeenin ja fenytoiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa fenytoiinipitoisuutta plasmassa. Fenytoiinipitoisuuden seuraamista seerumista ei yleensä tarvita ohjeiden mukaisen ibuprofeenin käytön yhteydessä (enintään 4 päivää).

Metotreksaatti:

Ibuprofeeni voi hidastaa metotreksaatin eliminaatiota (suoraan riippuvaista glomerulusfiltraatiosta).

Ibuprofeenin käyttö alle 24 tunnin sisällä ennen tai jälkeen metotreksaatin oton saattaa suurentaa metotreksaatin pitoisuutta seerumissa, ja voi näin lisätä sen toksisia vaikutuksia.

Ibuprofeenin käyttöä tulisi välttää niinä päivinä, kun potilas käyttää metotreksaattia.

Tsidovudiini:

Hemartroosin ja hematooman suurentuneeseen riskiin viittaavia merkkejä on nähty HIV-

positiivisilla hemofiliapotilailla samanaikaisen tsidovudiinin ja ibuprofeenin käytön yhteydessä.

Hematologisen toksisuuden riski voi olla suurentunut, jos tsidovudiinia käytetään samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa.

Siklosporiini:

Ibuprofeeni voi hidastaa siklosporiinin eliminaatiota (suoraan riippuvaista glomerulusfiltraatiosta)

ja lisätä sen toksisuutta. Mahdollisesta munuaistoksisuusriskiä lisäävästä interaktiosta on olemassa rajalliset viitteet.

Sulfonyyliureat:

Kliinisissä tutkimuksissa on nähty NSAID-lääkkeiden ja diabeteslääkkeiden (sulfonyyliureat) välisiä yhteisvaikutuksia. Hypoglykemiaa on raportoitu harvoissa tapauksissa, kun sulfonyyliureoita on käytetty samaan aikaan ibuprofeenin kanssa. Veren sokeritason seuranta suositellaan samanaikaisen käytön yhteydessä.

Takrolimuusi:

Samanaikainen käyttö lisää riskiä munuaistoksille vaikutuksille.

Probenesidi ja sulfiinipyratsoni:

Probenesidiä tai sulfiinipyratsonia sisältävät lääkkeet saattavat hidastaa ibuprofeenin erittymistä.

Aminoglykosidiantibiootit:

Ibuprofeeni voi hidastaa aminoglykosidiantibioottien eliminaatiota (suoraan riippuvaista glomerulusfiltraatiosta) ja lisätä niiden toksisuutta.

Kinoloniryhmään kuuluvat antibiootit:

Tulehduskipulääkkeitä ja kinoloniantibiootteja käyttävien potilaiden riski kouristuskohtauksille saattaa olla tavallista suurempi.

Mifepristoni:

Mifepristoni kilpailee prostaglandiini reseptorista ja sen vaikutus saattaa heikentyä, liittyen sen vaikutusmekanismiin, samanaikaisessa käytössä ibuprofeenin kanssa.

CYP2C8 ja CYP2C9 inhibiittorit/indusoiijat:

Ibuprofeeni metaboloituu osittain maksan mikrosomaalisten CYP2C8 - ja 2C9 -isoentsyymien katalysoimana. Näiden entsyymien inhibiittorit (kuten vorikonatsoli mikonatsoli, flukonatsoli, gemfibrotsiili tai metronidatsoli) saattavat lisätä ibuprofeenin tehoa ja haittavaikutuksia. Pienempää ibuprofeeni annosta saatetaan tarvita samanaikaisessa käytössä voimakkaan CYP2C9 inhibiittorin kanssa. CYP2C8 ja CYP2C9 -entsyymien indusoiijat (rifampisiini tai karbamatsepiini) saattavat heikentää ibuprofeenin tehoa.

Resiinit:

Resiinit, kuten kolestyramiini tai kolestipoli saattavat estää ibuprofeenin imeytymistä.

Neidonhiuspuu:

Neidonhiuspuu (ginkgo biloba) saattaa suurentaa tulehduskipulääkkeisiin liittyvää verenvuotoriskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota, että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesiin 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 toisen raskauskolmanneksen aikaisen käytön jälkeen on raportoitu valtimotiehyen kuroumaa, mikä useimmiten on korjaantunut ibuprofeenhoidon

lopettamisen jälkeen. Näin ollen ibuprofeenia ei saa antaa raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos nainen käyttää ibuprofeenia yrittäessään tulla raskaaksi tai raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, annos on pidettävä mahdollisimman lyhyenä. Oligohydramnionin sekä valtimotieyden 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.

Raskauden viimeisen kolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat altistaa sikiön seuraaville:

- kardiopulmonaarinen toksisuus (valtimotiehyen ennenaikainen sulkeutuminen ja pulmonaalihypertensio)
- munuaisten toimintahäiriö (ks. edellä olevat tiedot)

äidin raskauden loppuvaiheessa ja vastasyntyneen seuraaville:

- verenvuodon keston mahdollinen pidentyminen, hyytymistä estävä vaikutus, jota voi esiintyä myös hyvin pienillä annoksilla
- kohdun supistusten estyminen, joka aiheuttaa synnytyksen viivästymistä tai pitkittymistä

Näin ollen ibuprofeeni on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys:

Ibuprofeenia ja sen hajoamistuotteita erittyy ainoastaan hyvin pieninä määrinä rintamaitoon. Koska haitallisia vaikutuksia imeväiseen ei tunneta, ei yleensä ole tarvetta keskeyttää imetystä lyhytaikaisen ja annossuosituksia noudattavan käytön yhteydessä.

Hedelmällisyys:

Ibuprofeenin käyttö saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Koska uneliaisuutta, huimausta ja näköhäiriöitä voi ilmetä ibuprofeenin käytön haittavaikutuksina, voi potilaan reaktiokyky, liikenteessä pärjäämiskyky ja koneiden käyttökyky joissakin yksittäisissä tapauksissa olla heikentynyt. Tällaiset vaikutukset ovat tavallista yleisemmät samanaikaisen alkoholin käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutukset liittyvät pääasiassa prostaglandiinisynteesin estoon. Pitkäaikainen käyttö lisää haittavaikutusriskiä.

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruoansulatuskanavaan. Ruoansulatuskanavan haavaumia (ulkuksia), perforaatioita tai verenvuotoja voi esiintyä. Nämä voivat olla joskus hengenvaarallisia - etenkin iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, närästystä, vatsakipua, veriulosteita, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta ja koliitin tai Crohnin taudin pahenemista (ks kohta 4.4.) on raportoitu lääkkeen käytön jälkeen. Harvemmin on todettu gastriittia. Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen turvotusta, verenpaineen kohoamista ja sydämen vajaatoimintaa.

Vakavia immuunijärjestelmän häiriöitä (anafylaksia, astman paheneminen, angioedeema, rakkulainen dermatoosi) on raportoitu.

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) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusluettelo

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot

Hyvin harvinaiset: Infektioihin liittyvien tulehdustilojen pahenemista (esim. nekrotisoivan faskiitin kehittymistä) on kuvattu NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä.

Jos potilaalle ilmestyy infekioon viittaavia oireita tai jos tällaiset oireet pahenevat ibuprofeenin käytön aikana, on potilaan välittömästi hakeuduttava lääkäriin. Näissä tilanteissa on selvítettävä, onko potilas infektiolääkityksen/antibioottihoidon tarpeessa.

Aseptisen meningiitin oireita, kuten niskajäykkyyttä, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, kuumetta tai tajunnan tason hämärtymistä, on hyvin harvoissa tapauksissa kuvattu ibuprofeenin käytön yhteydessä. Autoimmuunihäiriöistä (SLE, sekamuotoinen sidekudostauti) kärsivät potilaat näyttäsivät olevan tavallista alttiimpia tämänkaltaiselle reaktiolle.

Veri ja imukudos

Hyvin harvinaiset: Verisolujen muodostumiseen liittyvät häiriöt (aplastinen anemia, leukopenia, trombosytopenia, pansytopenia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia). Ensimmäiset merkit tällaisista häiriöistä voivat olla kuume, kurkkukipu, pinnalliset haavaumat suussa, influenssan kaltaiset oireet, vaikea uupumus, nenä- ja ihoverenvuodot.

Immuunijärjestelmän häiriöt

Melko harvinaiset: Yliherkkyysoireet ihottuman ja kutinan kera, kuten myös astmaohtaukset (joihin voi liittyä verenpaineen laskua).

Hyvin harvinaiset: Vaikeat yliherkkyysoireet (nämä voivat ilmetä kasvojen, kielen ja nielun turpoamisena sekä hengitysteiden supisteluina, hengenahdistuksena, takykardiana, hypotensiona ja jopa henkeä uhkaavana sokkina).

Tällaisten oireiden ilmetessä (reaktiot ovat mahdollisia jo ensimmäisellä käyttökerralla), tila vaatii välitöntä lääkärin hoitoa.

Psyykkiset häiriöt

Hyvin harvinaiset: Psykoottiset reaktiot, masennus.

Hermosto

Melko harvinaiset: Päänsärky, huimaus, unettomuus, kiihtyneisyys, ärtyneisyys tai uupumus.

Silmät

Melko harvinaiset: Näköhäiriöt.

Harvinaiset: Amblyopia toxica

Kuulo ja tasapainoelin

Harvinaiset: Tinnitus.

Sydän

Hyvin harvinaiset: Sydämentykytys, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti.

Tuntematon: Kounisin oireyhtymä.

Verisuonisto

Hyvin harvinaiset: Valtimoperäinen hypertensio.

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: Ruoansulatuselimistöön liittyvät vaivat, kuten närästys, vatsakivut, pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat, ripuli, ummetus ja lievät ruoansulatuskanavan verenvuodot, jotka poikkeustapauksissa saattavat aiheuttaa anemiaa.

Melko harvinaiset: Ruoansulatuskanavan haavaumat, mahdollisesti verenvuodon ja puhkeamisen kera; haavainen stomatiitti, koliitin tai Crohnin taudin paheneminen (ks. kohta 4.4), gastriitti.

Hyvin harvinaiset: Esofagiitti, pankreatiitti, kalvomaisten suolistonsisäisten kuroumien muodostuminen.

Potilasta on kehoitettava lopettamaan lääkkeen käyttö ja hakeutumaan lääkärin hoitoon välittömästi, jos hänellä ilmenee suhteellisen kovaa ylävatsakipua, veriripulia tai verioksennuksia.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinaiset: Maksan toimintahäiriöt, maksavauriot (etenkin pitkäaikaishoidossa), maksan vajaatoiminta, akuutti hepatiitti.

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinaiset: Valoyliherkkyys

Hyvin harvinaiset: Vaikea-asteiset ihon häirtävaikutukset (mukaan lukien erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi); vakavat ihoinfektiot pehmytkudoskomplikaatioiden kera ovat mahdollisia vesirokon yhteydessä.

Tuntematon: Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS-oireyhtymä), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP).

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinaiset: Munuaisten kudοςvauriot (papillaarinen nekroosi), kohonnut virtsahappopitoisuus seerumissa.

Hyvin harvinaiset: Virtsan erityksen väheneminen ja turvotukset. Nämä oireet saattavat viitata munuaissairauteen, ja joskus munuaisten vajaatoimintaan. Potilasta on ohjeistettava lopettamaan ibuprofeenin käytön ja heti ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos tällaisia oireita ilmenee tai olemassa olevat oireet pahenevat. Nefroottinen oireyhtymä ja interstitiaalinen nefriitti, johon saattaa liittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta.

Epäillyistä häirtävaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häirtävaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-häirtä-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häirtävaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden häirtävaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

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

Hoito

Ibuprofeenille ei ole olemassa spesifistä antidootia, joten hoidon tulee pääosin olla oireenmukaista. 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 nauttimisesta on alle kaksi tuntia. Potilaalle annetaan lääkehiiltä ibuprofeenin imeytymisen estämiseksi. Suolenhuuhtelulla voidaan nopeuttaa ibuprofeenin poistumista. Muilta osin yliannostuksen hoito on supportiivista. Ibuprofeeni ei dialysoidu. Aikuisille suositellaan munuaisfunktion 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 on raseeminen, propionihappojohdannaisiin kuuluva, ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke. Ibuprofeenin farmakologinen teho perustuu suurimmaksi osaksi syklo-oksigenaasientsyymien ja prostaglandiinisynteesin estoon. Prostaglandiinisynteesiä estää S-enantiomeeri. R-ibuprofeeni konvertoituu elimistössä 60–70 prosenttisesti S-ibuprofeeniksi ja toisin päin konversiota ei tapahdu. Konversion välimetabolitit ovat myös farmakologisesti aktiivisia. Ibuprofeenin leukosyytti-inhibition kautta välittyvät anti-inflammatoriset vaikutukset eivät ole riippuvaisia stereoisomeeristä. Ibuprofeenin vaikutus kuumeeseen alkaa hitaammin kuin sen vaikutus kipuun, mikä puolestaan korreloi ibuprofeenin imeytymisnopeuteen. Ibuprofeenin vaikutukset mahan limakalvon suojausmekanismeihin, munuaisverenkiertoon ja trombosyyttifunktioon selittyvät niin ikään prostaglandiinisynteesin estymisellä.

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida pienen asetyylisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihytaleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa asetyylisalisyylihappolla on havaittu heikentynyttä vaikutusta tromboksaanin muodostumiseen ja verihytaleiden 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 pieniannoksen asetyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole

todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

5.2 Farmakokinetiikka

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Ibuxin 400 mg, 600 mg: Nämä lääkevalmisteet eivät vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Ibuxin 800 mg: Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. syyskuuta 1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4. lokakuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.2.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibuxin 400 mg filmdragerade tabletter
Ibuxin 600 mg filmdragerade tabletter
Ibuxin 800 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller antingen 400 mg, 600 mg eller 800 mg ibuprofen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Ibuxin 400 mg: Vit, rund, bikonvex och filmdragerad tablett med en brytskåra som gör det möjligt att trycka tablettens i två halvor på den ena sidan. Diameter: 12,1 mm.

Ibuxin 600 mg: Ljusorange, filmdragerad och kapselformad tablett försedd med brytskåra på bägge sidorna. 19,1 x 8,1 mm.

Ibuxin 800 mg: Ljusorange, filmdragerad och kapselformad tablett försedd med brytskåra på bägge sidorna. 20,1 x 9,6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit, juvenil reumatoid artrit (Stills sjukdom), spondyloartropatier, reaktiva artrit och psoriasisartrit. Artros. Mjukdelsreumatism. Akut giktsmärta. Övriga sjukdomar i bindväv som kräver antiinflammatoriska analgetika.

Akuta muskuloskeletala och posttraumatiska smärttillstånd. 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 smärt- och febertillstånd, såsom virusorsakad förkylning och symtom på influensa, led- och muskelsmärter, huvudvärk och tandvärk.

4.2 Dosering och administreringsätt

Lägsta effektiva dos ska användas under kortast möjliga tid för lindring av symtomen (se avsnitt 4.4).

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

Vuxna och ungdomar över 12 år:

Doseringen är individuell. Vid de flesta indikationer är 400–600 mg ibuprofen 3–4 gånger per dygn tillräckligt. I svårare fall och vid akutvård kan en dosering på 800 mg 3 gånger per dygn användas.

Vid behandlingen av menstruationssmärter rekommenderas 400–600 mg ibuprofen 3 gånger per dygn. Samma dosering utnyttjas hos de kvinnor som använder spiral och lider av rikliga menstruationsblödningar. Läkemedlet ska då tas på de dagar då blödningen förväntas vara riklig.

Vid profylaktisk behandling av migrän är dosen i allmänhet 400 mg ibuprofen 3 gånger per dygn. Startdosen vid akuta migränanfall är 400–800 mg direkt vid symtomdebut, och sedan 400–800 mg enligt behov 2–3 gånger per dygn.

Rekommenderad dos vid tillfälliga smärt- och febertillstånd är 400–600 mg 3 gånger per dygn.

Engångsdosen får inte överskrida 1 600 mg ibuprofen för någon av indikationerna. I allmänhet är 2 400 mg per dygn tillräckligt, och en dygnsdos på 3 200 mg får inte överskridas.

Barn (under 12 år):

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

Ibuxin 400 mg tabletter ska inte ges till barn eller ungdomar som väger mindre än 20 kg. Dosen för dem som väger 20–40 kg är ½ tablett (200 mg), och dosen för dem som väger 40–50 kg 1 tablett, 3–4 gånger per dygn.

Ibuxin 600 mg tabletter ska inte ges till barn eller ungdomar som väger mindre än 30 kg. Dosen för dem som väger 30–50 kg är ½ tablett (300 mg) 3–4 gånger per dygn.

Ibuxin 800 mg tabletter ska inte ges till barn eller ungdomar som väger mindre än 40 kg. Dosen för dem som väger 40–50 kg är ½ tablett (400 mg) 3–4 gånger per dygn.

Barn och ungdomar som väger över 50 kg kan använda samma doser som vuxna.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter:

Dosen behöver nödvändigtvis inte justeras för äldre, om njur- eller leverfunktionen inte är nedsatt i betydande grad. Äldre patienter kan ha en ökad tendens till biverkningar förknippade med NSAID. Om en behandling med NSAID-läkemedel ändå anses nödvändig, ska lägsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid iakttas. Om patientens njur- eller leverfunktion är nedsatt, ska dosen anpassas individuellt. Läkemedlets biverkningsprofil (se avsnitt 4.4) kräver särskilt noggrann uppföljning vid behandlingen av äldre patienter; speciellt med tanke på den ökade risken för gastrointestinala blödningar. Se även avsnitt ”Nedsatt njurfunktion” och ”Nedsatt leverfunktion” längre fram, samt avsnitt 4.4.

Nedsatt njurfunktion:

Försiktighet rekommenderas vid behandling med ibuprofen hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (s-krea 116–565 mikromol/l eller kreatininclearance 80–10 ml/min). Om patientens njurfunktion är nedsatt, ska lägsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid iakttas. Dosen bör anpassas individuellt. Vid svår njurinsufficiens (s-krea över 565 mikromol/l eller kreatininclearance under 10 ml/min), se avsnitt 4.3. Ibuprofen avlägsnas inte nämnvärt i samband med hemodialys, och därför behövs inga extra påfyllningsdoser på dialysdagarna. Svårt dehydrerade patienter ska undvika behandling med ibuprofen.

Nedsatt leverfunktion:

Försiktighet ska iakttas i samband med behandling med ibuprofen hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Om patientens leverfunktion är nedsatt, ska lägsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid iakttas. Dosen bör anpassas individuellt. Vid fall av svår leverinsufficiens, se avsnitt 4.3.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår hjärtinsufficiens (NYHA-klass IV) (se avsnitt 4.4).
- Sista trimestern av en graviditet (graviditetsveckorna 28–40, se avsnitt 4.6).
- Detta läkemedel ska inte ges till patienter som upplevt bronkospasmer, astmasymtom, snuva, angioödem eller urtikaria i samband med bruk av acetylsalicylsyra eller något annat NSAID-läkemedel.
- Tillstånd som ökar tendensen till gastrointestinala blödningar (t.ex. behandling med antikoagulantia, patienter med hemofili, trombocytopeni eller nedsatt leverfunktion).
- Tidigare gastrointestinal blödning eller perforation i samband med behandling med NSAID.
- Akut ventrikel- eller duodenalsår, blödning orsakat av sådant sår, eller tidigare återkommande episoder av gastrointestinala sår/blödningar (minst två bekräftade episoder).
- Störningar i blodbildningen utan fastställd orsak.
- Svår njur- eller leverinsufficiens eller svåra, okontrollerade hjärtbesvär.
- Cerebrovaskulära eller övriga aktiva blödningar.

4.4 Varningar och försiktighet

Förekomsten av biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som krävs för att hålla symtomen under kontroll (se avsnitt 4.2 och varningarna gällande magtarmkanalen och cirkulationsorganen längre fram i texten).

Gastrointestinal säkerhet:

Ett samtidigt bruk av ibuprofen och andra NSAID-läkemedel (inklusive COX-2-hämmare) ska undvikas.

Äldre patienter:

Äldre patienter är mer utsatta för biverkningar orsakade av NSAID-läkemedel än yngre. Detta gäller särskilt blödningar och perforationer i magtarmkanalen, vilka kan leda till patientens död (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinala blödningar, sår och perforationer:

Gastrointestinala blödningar, sår och perforationer har konstaterats i samband med användning av alla NSAID-läkemedel, och dessa kan vara livshotande oberoende av behandlingens längd, eventuella varningssymtom eller tidigare svåra gastrointestinala biverkningar.

Risken för gastrointestinala blödningar, sår och perforationer ökar med stigande dos av NSAID och är större hos patienter som tidigare haft sår i magtarmkanalen, särskilt om detta varit förknippat med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), samt hos äldre patienter. Dessa patienter ska inleda behandlingen med minsta möjliga dos som finns att tillgå. Ett bruk av slemhinneskyddande läkemedel, såsom misoprostol eller protonpumpshämmare, ska också övervägas för dessa patienter, samt för patienter som samtidigt tar små doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se nedan samt avsnitt 4.5).

Om patienten tidigare upplevt gastrointestinala biverkningar, särskilt om hen är äldre, ska patienten rapportera alla ovanliga magsymtom (särskilt gastrointestinala blödningar), speciellt om dessa uppkommer redan tidigt under behandlingen. Patienterna ska varnas för andra läkemedel som kan öka risken för sår eller blödningar, som exempelvis kortikosteroider, antikoagulantia (t.ex. warfarin), selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och läkemedel som förhindrar trombocyttaggregationen (såsom acetylsalicylsyra) (se avsnitt 4.5).

Om gastrointestinala sår eller blödningar uppkommer, ska patienten sluta ta Ibuxin.

NSAID-läkemedel ska ges med försiktighet till patienter med någon gastrointestinal sjukdom, såsom ulcerös kolit eller Crohns sjukdom, eftersom symtomen på dessa sjukdomar kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Effekter på hjärta, cirkulationsorgan och cerebral blodcirkulation:

Särskilt övervägande är på sin plats före behandlingsstart hos patienter med hypertoni och/eller hjärtsvikt i anamnesen, eftersom ansamling av vätska, hypertoni och ödem rapporterats i samband med bruk av NSAID-läkemedel.

Kliniska studier tyder på att ibuprofen, särskilt i stora doser (2 400 mg/dygn) kan vara förknippat med en lätt ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Epidemiologiska studier har generellt sett inte antytt något samband mellan en låg dos av ibuprofen (t.ex. $\leq 1\ 200$ mg/dygn) och en ökad risk för arteriella trombotiska händelser.

Patienter med obehandlad hypertoni, kongestiv hjärtsvikt (NYHA II-III), etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovasculär sjukdom ska endast behandlas med ibuprofen efter noggrant övervägande, och höga doser (2 400 mg/dygn) ska undvikas.

Långtidsbehandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (såsom hypertoni, hyperlipidemi, *diabetes mellitus* eller rökning) ska endast påbörjas efter noggrant övervägande, särskilt om behandlingen kräver höga doser av ibuprofen (2 400 mg/dygn).

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

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 symptom (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 symptom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska behandlingen med ibuprofen omedelbart upphöra och en alternativ behandling tas under övervägande (i tillämpliga fall).

Maskering av symptom på underliggande infektioner

Ibuxin kan maskera symptom 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 Ibuxin administreras mot feber eller för smärtlindring vid infektioner rekommenderas övervakning av infektionen. Om patienten inte är inlagd på sjukhus ska denne kontakta läkare om symptomen kvarstår eller förvärras.

Särskild försiktighet krävs vid behandling av patienter med:

- systemisk lupus erythematosus (SLE) och blandad bindvävssjukdom (se avsnitt 4.8)
- ärftlig störning i porfyrinmetabolismen (t.ex. akut intermitterent porfyri)
- försämrad njurfunktion (eftersom akut nedsättning av njurfunktionen kan förekomma hos patienter som har någon njursjukdom redan tidigare)
- nedsatt leverfunktion
- någon form av allergi (t.ex. hudreaktioner mot andra läkemedel, astma, hösnuva), kronisk svullnad i näslemhinnan, konstriktiv luftvägssjukdom
- samt vid behandling av patienter som nyligen genomgått något större kirurgiskt ingrepp.

Övriga varningar:

En långtidsbehandling med höga doser samt bruk av smärtstillande medel som inte följer gällande rekommendationerna kan leda till huvudvärk som inte ska behandlas med ännu större doser. Generellt sett kan ett vanemässigt användande av smärtstillande medel, och särskilt då ett bruk av flera olika smärtstillande läkemedel samtidigt, leda till bestående njurskador och risk för njurinsufficiens (analgetisk nefropati).

Svåra akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock) har observerats i sällsynta fall. Behandlingen ska omedelbart avbrytas vid första tecken som tyder på överkänslighet. Hälsovårdspersonal ska se till adekvata åtgärder för vård av överkänslighetsreaktionerna.

Dehydrerade barn och ungdomar löper risk för njurinsufficiens. Svårt dehydrerade patienter ska undvika behandling med ibuprofen.

Ibuprofen kan fördröja blodkoagulationen. Ibuprofen ska användas med försiktighet vid behandling av astmatiker p.g.a. risken för ökad förekomst av astmaanfall. Vid behandling av patienter med hjärtinsufficiens, njur- eller leversjukdom och samtidig behandling med diuretika, ska möjlig risk för vätskeretention och försämring av njurfunktionen observeras.

Ibuprofen kan försämra fertiliteten hos kvinnor och läkemedlet rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. Ett avbrytande av en behandling med ibuprofen ska övervägas hos kvinnor som upplevt svårigheter med att bli gravida eller som genomgår utredningar gällande ofrivillig barnlöshet.

Hjälpämnen

Natrium

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

NSAID-läkemedel:

En ökad risk för gastrointestinala sår och blödningar.

Ibuprofen ska inte användas i kombination med andra NSAID-läkemedel, eftersom ett samtidigt bruk ökar 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 ett samtidigt intag av ibuprofen kan inhibera den effekt som lågdos-acetylsalicylsyra har på trombocytaggregationen. Även om det finns osäkerheter kring extrapolering av dessa data till den kliniska situationen går det inte att utesluta möjligheten att regelbunden, långvarig användning av ibuprofen eventuellt kunde minska den hjärtskyddande effekten av låga doser acetylsalicylsyra. Ingen klinisk relevant inverkan anses sannolik vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 5.1).

Diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II -antagonister:

NSAID-läkemedel kan genom en hämning av prostaglandinsyntesen förhindra den diuretiska effekten av loop-diuretika som furosemid och bumetanid.

NSAID kan minska den blodtryckssänkande effekten av diuretika och övriga antihypertensiva medel.

NSAID-läkemedel kan också försvaga den antihypertensiva effekten hos betablockerare.

Ett samtidigt bruk av ibuprofen och diuretika, ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister kan försämra njurfunktionen hos patienter som har någon störning i njurarnas funktion sedan tidigare (exempelvis dehydrerade eller äldre patienter), vilket kan leda till akut njursvikt. Denna inverkan är dock i allmänhet reversibel. Särskilt äldre patienter ska iaktta försiktighet vid användandet av

ibuprofen i kombination med ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och uppföljning av njurfunktionen bör övervägas då kombinationsbehandlingen inleds samt med jämna mellanrum under behandlingens gång. Risken för njureffekter, såsom hyperkalemi, kan vara större än vanligt. En samtidig användning av ibuprofen och kaliumsparande diuretika kan leda till hyperkalemi.

Antikoagulantia:

NSAID-läkemedel kan öka 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). NSAID ska inte kombineras med tiklopidin eller klopidogrel, eftersom detta kan effektivisera den trombocyttaggregationshämmande effekten alltför mycket.

Kortikosteroider:

Ökad risk för gastrointestinala sår eller blödningar (se avsnitt 4.4).

Digoxin, fenytoin, litium:

En samtidig behandling med NSAID och hjärtglykosider kan leda till förvärrad hjärtsvikt. Risken ökar med stigande halt av hjärtglykosid.

Ibuprofen minskar renalt clearance av digoxin och litium, vilket leder till en risk för förhöjda serumhalter av digoxin och/eller litium. Digoxinhalten i serum ska följas upp regelbundet hos patienter med njurinsufficiens och pågående behandling med digitalis.

En kombination av ibuprofen och litium ska undvikas om litiumhalten inte kan följas upp regelbundet och om litiumdosen inte vid behov kan minskas.

Ett samtidigt bruk av ibuprofen och fenytoin kan öka halten av fenytoin i plasma. Fenytoinhalten i serum behöver i allmänhet inte följas upp under förutsättning att ibuprofen används i enlighet med rekommendationerna (högst 4 dagar).

Metotrexat:

Ibuprofen kan fördröja elimineringen av metotrexat (direkt beroende av glomerulär filtration). Ett intag av ibuprofen inom 24 timmar före eller efter metotrexat kan öka halten av metotrexat i serum och på så vis öka de toxiska effekterna av detta läkemedel. Bruk av ibuprofen ska undvikas på de dagar då patienten tar metotrexat.

Zidovudin:

Tecken på en ökad risk för hemartros och hematoma har setts hos HIV-positiva med hemofili som samtidigt behandlats med zidovudin och ibuprofen. Risken för hematologisk toxicitet kan vara förhöjd om zidovudin används samtidigt med NSAID.

Ciklosporin:

Ibuprofen kan fördröja elimineringen av ciklosporin (direkt beroende av glomerulär filtration) och öka dess toxicitet. Begränsade bevis på interaktion som ökar risken för njurtoxicitet föreligger.

Sulfonureider:

Interaktioner mellan NSAID-läkemedel och antidiabetika (sulfonureider) har observerats i samband med kliniska studier. Hypoglykemi har i sällsynta fall rapporterats vid samtidigt bruk av sulfonureider och ibuprofen. Uppföljning av blodsockernivåerna rekommenderas vid samtidigt bruk.

Takrolimus:

Ett samtidigt bruk ökar risken för njurtoxiska effekter.

Probenecid och sulfipyrazon:

Läkemedel med probenecid eller sulfipyrazon kan fördröja elimineringen av ibuprofen.

Aminoglykosidantibiotika:

Ibuprofen kan fördröja elimineringen av aminoglykosidantibiotika (direkt beroende av glomerulär filtration) och öka toxiciteten hos dessa läkemedel.

Kinolonantibiotika:

Risken för krampanfall kan vara förhöjd hos patienter som använder NSAID i kombination med kinolonantibiotika.

Mifepriston:

Mifepriston tävlar om prostaglandinreceptorerna, och dess effekt kan därför (p.g.a. verkningsmekanismen) försvagas vid samtidig användning av ibuprofen.

Medel som inducerar eller hämmar CYP2C8 och CYP2C9:

Ibuprofens metabolism katalyseras delvis av de mikrosomala isoenzymerna CYP2C8 och CYP2C9 i levern. Medel som inhiberar dessa enzymer (såsom vorikonazol, mikonazol, flukonazol, gemfibrozil och metronidazol) kan öka effekt och biverkningar av ibuprofen. En minskad dos ibuprofen kan behövas vid samtidigt bruk av potenta CYP2C9-hämmare. Medel som inducerar CYP2C8 och CYP2C9 (rifampicin och karbamazepin) kan försvaga effekten av ibuprofen.

Resiner:

Resiner som kolestyramin och kolestipol kan hämma upptaget av ibuprofen.

Ginkgo biloba:

Ginkgo biloba kan öka den blödningsrisk som är förknippad med NSAID.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

En hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditet och/eller fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för gastroschisis och hjärtnissbildning efter intag av prostaglandinsynteshämmare under pågående graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. I djurförsök har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till en ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt fetal död. En ökad förekomst av olika 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. Dessutom har förträngning av *ductus arteriosus* rapporterats efter behandling med ibuprofen under den andra trimestern, vilket i de flesta fall korrigerats då behandlingen avslutats. På grund av detta ska ibuprofen inte användas under graviditetens första och andra trimester om det inte är absolut nödvändigt. Om ibuprofen används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under graviditetens första och andra trimester, ska dosen hållas 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 graviditetens tredje trimester kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (med tidig slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertension),
- njurinsufficiens (se ovan).

Modern och den nyfödda kan vid graviditetens slut utsättas för:

- eventuellt ökad blödningstid, en anti-aggregerande effekt som kan förekomma även vid mycket låga doser.
- hämning av livmoderssammandragningar, vilket leder till försenad eller förlängd förlossning.

Ibuprofen är därför kontraindicerat under graviditetens tredje trimester.

Amning:

Endast mycket små mängder ibuprofen och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Eftersom inga skadliga effekter på barn som ammas är kända, är det i allmänhet inte nödvändigt att avbryta amningen under korttidsbehandling i enlighet med doseringsrekommendationerna.

Fertilitet:

Ibuprofen kan försämra fertiliteten hos kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patientens reaktionsförmåga, förmåga att klara sig i trafiken och att använda maskiner kan i enstaka fall försvagas, eftersom dåsighet, yrsel och synstörningar kan förekomma som biverkningar av ibuprofen. Denna typ av effekter är vanligare vid ett samtidigt bruk av alkohol.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna är i huvudsak kopplade till den hämmande effekten på prostaglandinsyntesen. Ett långvarigt bruk ökar risken för biverkningar.

De vanligast förekommande biverkningarna är förknippade med magtarmkanalen. Gastrointestinala sår (ulcerationer), perforationer och blödningar kan förekomma. Dessa kan ibland vara livshotande; särskilt hos äldre patienter (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, halsbränna, buksmärtor, melena, hematemes, aftös stomatit och förvärrad kolit eller Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter bruk av ibuprofen. Gastrit har konstaterats mer sällan. NSAID har förknippats med ödem, hypertoni och hjärtsvikt.

Allvarliga störningar som rör immunsystemet har rapporterats (anafylaxi, förvärrad astma, angioödem, bullös dermatos).

Kliniska studier tyder på att särskilt stora doser av ibuprofen (2 400 mg/dygn) kan ha ett samband med en lätt ökad risk för arteriella trombotiska händelser (såsom hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

Biverkningstabell

Biverkningsfrekvenserna definieras i enlighet med följande: 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).

Infektioner och infestationer

Mycket sällsynta:

Försämring av inflammationstillstånd i samband med infektioner (t.ex. uppkomst av nekrotiserande fasciit) har beskrivits i samband med bruk av NSAID.

Om en patient uppvisar tecken på infektion, eller om dessa symtom försämras i samband med en ibuprofenbehandling, ska patienten omedelbart uppsöka läkare för utredning av om infektionsmedicinering/antibiotika krävs.

Symtom på aseptisk meningit, såsom nackstelhet, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller nedsatt medvetandegrad har

i mycket sällsynta fall beskrivits i samband med bruk av ibuprofen. Patienter med autoimmuna sjukdomar (SLE, blandad bindvävssjukdom) ser ut att ha en ökad tendens till denna typ av reaktioner.

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynta:

Störningar i blodbildningen (aplastisk anemi, leukopeni, trombocytopeni, pancytopeni, agranulocytos, hemolytisk anemi). De första tecknen på en störning av denna typ kan vara feber, halsont, ytliga sår i munnen, influensaliknande symtom, svår utmattning, näsblod och blödningar i huden.

Immunsystemet

Mindre vanliga:

Överkänslighetsreaktioner med hudutslag och klåda samt även astmaanfall (möjligen med blodtrycksfall).

Mycket sällsynta:

Svåra överkänslighetsreaktioner (dessa kan ta sig uttryck som ödem i ansikte, tunga och svalg samt bronkkonstriktioner, dyspné, takykardi, hypotoni och t.o.m. livshotande chocktillstånd).

Vid händelse av ovannämnda symtom (dessa reaktioner är möjliga redan efter den första dosen), krävs omedelbar läkarvård.

Psykiska störningar

Mycket sällsynta:

Psykotiska reaktioner, depression.

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga:

Huvudvärk, yrsel, sömnlöshet, agitation, irritabilitet eller utmattning.

Ögon

Mindre vanliga:

Synstörningar.

Sällsynta:

Amblyopia toxica.

Öron och balansorgan

Sällsynta:

Tinnitus.

Hjärtat

Mycket sällsynta:

Palpitationer, hjärtsvikt, hjärtinfarkt.

Ingen känd frekvens:

Kounis syndrom.

Blodkärl

Mycket sällsynta:

Arteriell hypertoni.

Magtarmkanalen

Vanliga:

Gastrointestinala besvär, såsom halsbränna, buksmärtor, illamående, kräkningar, flatulens, diarré, förstoppning och smärre gastrointestinala blödningar, vilka i sällsynta fall kan orsaka anemi.

Mindre vanliga:

Gastrointestinala sår, eventuellt med blödningar och perforation; aftös stomatit, förvärrad kolit eller Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4), gastrit.

Mycket sällsynta:

Esofagit, pankreatit, intestinala strikturer.

Patienterna ska instrueras att avbryta sin behandling och omedelbart uppsöka läkare vid fall av relativt kraftiga smärtor i bukens övre del, melena eller hematemes.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta:

Störningar i leverns funktion, leverskador (särskilt i samband med långtidsbehandling), leversvikt, akut hepatit.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga:

Ljusöverkänslighet.

Mycket sällsynta:

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) (inklusive erythema multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys); allvarliga hudinfektioner med

Ingen känd frekvens:

njukdelskomplikationer är möjliga i samband med vattkoppor. Läkemedelsöverkänslighetssyndrom med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP).

Njurar och urinvägar

Sällsynta:

Vävnadsskador på njurarna (papillär nekros), förhöjda nivåer av urinsyra i serum.

Mycket sällsynta:

Minskad urinutsöndring och ödem. Dessa symtom kan tyda på njursjukdom och ibland på nedsatt njurfunktion. Patienterna ska instrueras att avbryta behandlingen med ibuprofen och omedelbart kontakta läkare om de upplever symtom av denna typ, eller om tidigare symtom förvärras. Nefrotiskt syndrom och interstitiell nefrit, möjligen i kombination med akut njursvikt.

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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
FI-00034 Fimea.
Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Symtom

Allvarliga intoxikationer i samband med överdosering av ibuprofen är sällsynt. I de flesta fall uppkommer biverkningar orsakade av en överdos inom mindre än 4 timmar efter intaget. Ingen tydlig korrelation mellan mängden ibuprofen och biverkningarnas allvarlighetsgrad har konstaterats. Somliga patienter har upplevt allvarliga symtom efter överdoser på 3–4 g ibuprofen, medan andra klarat doser på 20–40 g utan symtom.

Möjliga symtom på en överdos kan utgöras av buksmärtor, illamående, kräkningar, gastrointestinala blödningar, hematemes, dåsighet, förvirring, agitation, yrsel, huvudvärk, sänkt medvetandegrad, koma, kramper, diplopi, nystagmus, tinnitus, muskeltremor, perspiration, frossa, hypotermi, blekhet, hudutslag, klåda, slemhinneödem, övriga ödem, andningssvårigheter, hyperventilation, blodtrycksstegring eller -sänkning, taky- eller bradykardi, chock, störningar i njurarnas funktion, akut och reversibel njursvikt, tubulär nekros eller störningar i elektrolytbalansen. I svåra fall av intoxikation kan metabol acidosis förekomma.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot ibuprofen och behandlingen ska därför huvudsakligen vara symptomatisk.

För barn är en uppföljning av läget hemma tillräckligt i fall där dosen varit lägre än 100 mg/kg. Efter doser på 100–400 mg/kg rekommenderas aktivt kol och övervakning på sjukvårdsinstans i minst 4 timmar. Om dosen överskridit 400 mg/kg, ska aktivt kol administreras och en längre tid av övervakning på sjukhus krävs. För vuxna rekommenderas ventrikelsköljning om mindre än två timmar förflutit sedan intaget. Patienterna ska dessutom ges aktivt kol för att förhindra upptaget. Tarmsköljning kan genomföras för att försnabba avlägsnandet av ibuprofen ur kroppen. I övrigt ska behandlingen vara understödande. Ibuprofen är inte dialyserbart. Vid doser på mer än 6 g rekommenderas monitorering av njurfunktionen hos vuxna. Administrering av H₂-antagonist eller protonpumpshämmare kan övervägas som förebyggande alternativ mot komplikationer i magtarmkanalen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID; propionsyraderivat
ATC-kod: M01AE01

Ibuprofen är en racemisk blandning och ett propionsyraderivat som tillhör de icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medlen. Den farmakologiska effekten torde till största delen bero på en hämning av cyklooxygenasenzym- och prostaglandinsynteserna i kroppen. Prostaglandinsyntesen hämmas av S-enantiomeren. R-ibuprofen konverteras i kroppen till 60–70 % till S-ibuprofen. Ingen konvertering i motsatt riktning förekommer. Mellanmetaboliterna i konverteringsprocessen är också farmakologiskt aktiva. De antiinflammatoriska effekter som medieras via den leukocythämmande effekten hos ibuprofen är inte beroende av stereoisomerismen. Den febernedsättande effekten hos ibuprofen sätter in långsammare än den analgetiska effekten, vilket å sin sida korrelerar med absorptions hastigheten hos ibuprofen. Läkemedlets effekter på magslemhinnans skyddsmekanismer, den renala blodcirkulationen och trombocyternas funktion beror också på den prostaglandinsynteshämmande effekten.

Experimentella data tyder på att ibuprofen kunde inhibera effekten av lågdosacetylsalicylsyra på trombocyttaggregationen om dessa två läkemedel tas samtidigt. I vissa farmakodynamiska studier har en minskad effekt av acetylsalicylsyra på tromboxansyntesen och trombocyttaggregationen observerats i fall där enstaka doser 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 osäkert om dessa uppgifter kan extrapoleras till kliniska situationer, men risken för att ett regelbundet och långvarigt bruk av ibuprofen möjligen kunde minska den kardioprotektiva effekten hos lågdosacetylsalicylsyra kan inte uteslutas. Det är osannolikt att ett tillfälligt bruk av ibuprofen skulle ha någon kliniskt betydande inverkan (se avsnitt 4.5).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oralt administrerat ibuprofen absorberas så gott som fullständigt. Biotillgängligheten är över 80 %. Ett samtidigt intag av föda fördröjer absorptionsprocessen, men biotillgängligheten försvagas inte. Ibuprofen binds i hög grad till plasmaproteinerna (> 99 %); främst till albumin. Distributionsvolymen är 0,1–0,2 l/kg. Ibuprofen transporteras i terapeutiska nivåer till led- och cerebrospinalvätskan, i vilka maximal koncentration uppnås långsammare än i plasma. Farmakokinetiken för ibuprofen är linjär ända upp till engångsdoser på 600 mg. Vid högre doser satureras bindningen till plasmaproteinerna, den fria fraktionen i plasma ökar och läkemedlets elimineringshastighet ökar. Halveringstiden för elimineringsfasen i plasma är 2–3 timmar och i led- samt cerebrospinalvätska 4–6 timmar. Ibuprofen metaboliseras via CYP450-isoenzymerna 2C8 och 2C9 i levern. Den individuella variationen i aktiviteten hos dessa enzym kan reflekteras i ibuprofenmetabolismen. Huvudmetaboliterna är (2-hydroxi)- och karboxi-ibuprofen. Det bildas även små mängder (1-hydroxi)- och (3-hydroxi)-ibuprofen. 4–10 % av ibuprofendosen bildar glukuronidkonjugat. Metaboliterna är inte farmakologiskt aktiva, och såväl metaboliterna som en liten mängd oförändrat ibuprofen utsöndras i urinen. 80–90 % av en oral dos utsöndras i urinen och endast en liten mängd i galla. Totalt clearance är $0,75 \pm 0,20$ ml/min/kg, varav renalt clearance står för ca 1 %. Farmakokinetiken hos barn över 3 månader skiljer sig inte från den hos vuxna. Effekterna av en stigande ålder på ibuprofens farmakokinetik är också ringa. Ibuprofen ackumuleras inte i betydande grad i samband med njurinsufficiens. Ibuprofen avlägsnas inte i hemodialys. Elimineringen blir långsammare vid nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet har i djurförsök tagit sig uttryck som gastrointestinala biverkningar, kräkningar, sår och blödningar. Uppkomst av njurskada är också möjlig, och detta har observerats i form av

albuminuri. Hos hundar konstaterades denna typ av biverkningar efter orala doser på 125 mg/kg, men inte vid dosnivåer på 20–50 mg/kg. Vid långtidsdosering har toxiciteten visat sig i form av liknande fynd också vid kliniskt relevanta dosnivåer. En tillförsel av ibuprofen under dräktighet har hos försöksdjur lett till störningar i implantationsprocessen samt kardiovaskulära biverkningar (tidig slutning / förträngning av *ductus arteriosus*). Ibuprofen innehåller inga mutagena eller karcinogena egenskaper.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ibuxin 400 mg: Tabletten innehåller kroskarmellosnatrium, vattenfri kolloidal kiseldioxid, pregelatiniserad stärkelse, stearinsyra, hypromellos, makrogol 8000 och titandioxid (E 171).

Ibuxin 600 mg och 800 mg: Tabletten innehåller kroskarmellosnatrium, vattenfri kolloidal kiseldioxid, pregelatiniserad stärkelse, stearinsyra, hypromellos, makrogol 8000, titandioxid (E 171) och järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Ibuxin 400 mg, 600 mg: Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Ibuxin 800 mg: Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ibuxin 400 mg: 10, 20, 30, 100 tabl. i blister av PVC/aluminium.
Ibuxin 400 mg receptfria förpackningar på: 10, 20, 30 tabl. i blister av PVC/aluminium.

Ibuxin 600 mg: 10, 30, 100 tabl. i blister av PVC/aluminium.
Ibuxin 800 mg: 10, 30, 100 tabl. i blister av PVC/aluminium.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8 september 1997

Datum för den senaste förnyelsen: 4 oktober 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.2.2024