

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibuprofen B. Braun 400 mg infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 4 mg ibuprofeenia.

Yksi 100 ml:n pullo sisältää 400 mg ibuprofeenia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi ml liuosta sisältää 9,10 mg natriumkloridia (3,58 mg natriumia).

Yksi 100 ml:n pullo sisältää 910 mg natriumkloridia (358 mg natriumia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön tai vaaleankeltainen infuusioneste, liuos, joka ei sisällä hiukkasia.

pH: 6,8–7,8

Osmolaarisuus: 310–360 mOsm/l

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ibuprofen B. Braun on tarkoitettu aikuisille akuutin keskivaikean kivun lyhytkestoiseen oireenmukaiseen hoitoon sekä kuumeen lyhytkestoiseen oireenmukaiseen hoitoon, kun laskimonsisäinen anto on kliinisesti perusteltua eivätkä muut antotavat ole mahdollisia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Haittavaikutukset voidaan pitää mahdollisimman vähäisinä käyttämällä pienintä vaikuttavaa lääkeannosta lyhimmän ajanjakson, jolla oireet pysyvät hallinnassa (ks. kohta 4.4).

Käyttö pitää rajoittaa tilanteisiin, joissa lääkkeen anto suun kautta ei ole asianmukaista. Potilaiden pitää siirtyä suun kautta otettavaan hoitoon niin pian kuin se on mahdollista.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain lyhytaikaiseen akuuttiin hoitoon, eikä sitä pidä käyttää kauemmin kuin 3 vuorokautta.

Potilaan riittävästä nesteytyksestä täytyy pitää huolta mahdollisten munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten riskin minimoimiseksi.

Aikuiset

Suosittelun annos on 400 mg ibuprofeenia 6–8 tunnin välein tarpeen mukaan. Suurin suositeltu vuorokausiannos, jota ei pidä ylittää, on 1200 mg.

Iäkkäät

Kuten yleensäkin tulehduskipulääkkeitä käytettäessä, iäkkäitä potilaita pitää hoitaa varoen, koska he ovat yleensä alttiimpia haittavaikutuksille (ks. kohdat 4.4 ja 4.8) ja heillä on todennäköisemmin munuaisten, maksan tai sydän- ja verisuonijärjestelmän toiminnan häiriöitä sekä muita samanaikaisia lääkkeitä. Erityisesti tälle ryhmälle suositellaan käytettäväksi pienintä vaikuttavaa annosta lyhimmän ajanjakson, joka tarvitaan oireiden hallintaan. Hoitoa pitää arvioida säännöllisin väliajoin ja se on lopetettava, jos siitä ei todeta olevan hyötyä tai jos esiintyy intoleranssia.

Munuaisten vajaatoiminta

Tulehduskipulääkkeitä pitää käyttää varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta pitää pienentää. Pienintä mahdollista annosta annetaan vain niin lyhyen aikaa kuin oireiden hallinta vaatii, ja munuaisten toimintaa seurataan. Tämä lääkevalmiste on vasta-aiheinen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Tulehduskipulääkkeitä pitää käyttää varoen tälle ryhmälle, vaikkakaan farmakokineettisessä profiilissa ei ole todettu eroja. Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden pitää aloittaa hoito pienennetyllä annoksella, ja mahdollisimman pientä annosta annetaan vain niin lyhyen aikaa kuin oireiden hallinta vaatii. Potilaita seurataan huolellisesti. Tämä lääke on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Pediatriiset potilaat

Tätä lääkettä ei pidä käyttää lapsille ja nuorille. Ibuprofen B. Braun -valmistetta ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla. Näin ollen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu.

Antotapa

Laskimoon. Ibuprofen B. Braun -valmisteen saa antaa vain asianmukaisen koulutuksen saanut terveydenhuollon ammattilainen olosuhteissa, joissa on saatavana asianmukaiset välineet (hoidon aikana).

Liuos annetaan 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille tulehduskipulääkkeille tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.
- Asetyyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden aiemman käytön yhteydessä esiintynyt bronkospasmi, astma, nuha, angioedeema tai urtikaria.
- Tilat, joihin liittyy suurentunut vuototaipumus tai aktiivinen verenvuoto, kuten trombosytopenia.
- Akuutti tai aiemmin sairastettu uusiutuva mahahaava/verenvuoto (vähintään kaksi varmistettua haavaumaa tai vuotoa).
- Aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.
- Aivoverenvuoto tai muu aktiivinen verenvuoto.

- Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.
- Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV).
- Vaikea kuivuminen (oksentamisen, ripulin tai riittämättömän nesteytyksen seurauksena).
- Raskauden viimeinen kolmannes (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutukset voidaan pitää mahdollisimman vähäisinä käyttämällä pienintä vaikuttavaa lääkeannosta, jolla oireet pysyvät hallinnassa, mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. kohta 4.8).

Ibuprofen B. Braun -valmistetta ei pidä käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa, mukaan lukien COX-2-spesifiset tulehduskipulääkkeet eli koksibit.

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.8).

Ruuansulatuskanavaan kohdistuvat riskit:

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

Ruuansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski suurenee tulehduskipulääkkeen annosten suuretessa, ja se on suurempi potilailla, joilla on aiemmin ollut ulkus, etenkin jos siihen on liittynyt verenvuotoa tai perforaatio (ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä. Näiden potilaiden hoito pitää aloittaa pienimmällä mahdollisella annoksella. On myös harkittava yhdistelmähoitoa suojaavien valmisteiden (esim. misoprostoli tai protonipumpun estäjä) kanssa näille potilaille, samoin kuin potilaille, jotka tarvitsevat samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisylihapollääkitystä tai muuta lääkitystä, joka voi suurentaa ruuansulatuskanavaan kohdistuvaa riskiä (ks. alla ja kohta 4.5).

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

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

Jos Ibuprofen B. Braun -valmistetta saavalla potilaalla ilmenee ruuansulatuskanavan verenvuotoa tai haavaumia, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Tulehduskipulääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on aiemmin todettu ruuansulatuskanavan sairaus (haavainen paksusuolitulehdus, Crohnin tauti), koska nämä tilat voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

Kardiovaskulaariset ja aivoverisuoniin kohdistuvat vaikutukset:

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppatapahtumien riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus). Kaiken kaikkiaan epidemiologisten tutkimusten tulokset eivät viittaa siihen, että ibuprofeeni pieninä annoksina (esimerkiksi enintään 1200 mg vuorokaudessa) liittyy kohonneeseen valtimoveritulppatapahtumien riskiin.

Jos potilaalla on hoitamaton kohonnut verenpaine, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus II–III), todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisverisuonten sairaus ja/tai aivoverisuonten

sairaus, ibuprofeenin käyttöä hoidossa on harkittava huolellisesti ja suuria annoksia (2400 mg/vrk) vältettävä.

Samoin on harkittava huolellisesti pitkäaikaisen hoidon aloittamista potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (kuten kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi), etenkin jos hoito edellyttää suuria ibuprofeeniannoksia (2400 mg vuorokaudessa).

Vaikeat ihoreaktiot:

Vaikeita ihoreaktioita, myös kuolemaan johtaneita, kuten hilseilevä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, on raportoitu hyvin harvoissa tapauksissa steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski on suurimmillaan hoidon alkuvaiheessa: useimmissa tapauksissa reaktio ilmaantuu hoidon ensimmäisen kuukauden aikana. Akuutista yleistyneestä eksantematoottisesta pustuloosista (AGEP) on ilmoitettu ibuprofeenia sisältävien valmisteiden yhteydessä. Ibuprofeenin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee vaikean ihoreaktion oireita, kuten ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta:

Ibuprofeenia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on aiemmin todettu maksa- tai munuaissairaus ja etenkin, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti diureeteilla, sillä prostaglandiinin estyminen voi aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön ja munuaisten toiminnan heikkenemistä. Ibuprofeenia pitää antaa näille potilaille pienimpänä mahdollisena annoksena, ja potilaan munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti.

Varmista kuivuneen potilaan riittävä nesteytys. Ole erityisen varovainen esimerkiksi ripulin takia kuivuneen potilaan kohdalla, koska kuivuminen voi laukaista munuaisten vajaatoiminnan kehittymisen.

Säännöllinen kipulääkkeiden käyttö, erityisesti jos käytetään samanaikaisesti useita kipulääkkeitä, voi johtaa munuaisvaurioon, johon liittyy munuaisten vajaatoiminnan riski (kipulääkenefropatia). Riski on suurempi iäkkäillä ja potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta, maksan vajaatoiminta tai jotka käyttävät diureetteja tai ACE:n estäjiä. Kun tulehduskipulääkkeen käyttö lopetetaan, potilaan tila palaa yleensä hoitoa edeltävälle tasolle.

Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, ibuprofeeni voi aiheuttaa joidenkin maksa-arvojen lieviä ja ohimeneviä kohoamisia sekä merkitseviä transaminaasien kohoamisia. Hoito pitää lopettaa, jos nämä arvot kohoavat merkitsevästi (ks. kohta 4.3).

Anafylaktoidiset reaktiot:

Tavanomaisen laskimonsisäiseen infuusioon liittyvän käytännön mukaisesti suositellaan tarkkaa potilaan seurantaa, etenkin infuusion alussa, vaikuttavan aineen tai apuaineen aiheuttaman anafylaktisen reaktion havaitsemiseksi.

Vaikeita akuutteja yliherkkyysoireita (esim. anafylaktinen sokki) on havaittu hyvin harvoin. Hoito pitää lopettaa ja oireenmukainen hoito aloittaa heti, kun havaitaan ensimmäiset yliherkkyysoireiden oireet Ibuprofen B. Braun -valmisteen antamisen jälkeen. Asiantuntevan henkilökunnan pitää aloittaa lääketieteellisesti tarpeelliset, oireenmukaiset toimenpiteet.

Hengitysteiden sairaudet:

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa tätä lääkevalmistetta potilaille, joilla on tai on ollut aiemmin astma, krooninen nuha tai allergisia sairauksia, sillä tulehduskipulääkkeiden on raportoitu aiheuttavan keuhkoputkien supistusta, urtikariaa tai angioedeemaa näillä potilailla.

Hematologiset vaikutukset:

Ibuprofeeni saattaa estää tilapäisesti verihiutaleiden toimintaa (trombosyyttien aggregaatiota), mikä lisää vuotoaikaa ja verenvuodon vaaraa.

Ibuprofeenia saa käyttää vain erityisen varoen potilaille, jotka saavat asetyylisalisyylihappoa verihiutaleiden aggregaation estämiseen (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Potilaita, joilla on hyytymisjärjestelmän häiriöitä, sekä leikkauspotilaita pitää siksi tarkkailla. Erityinen lääketieteellinen valppaus on tarpeen annettaessa valmistetta potilaille heti suuren leikkauksen jälkeen.

Maksa-arvot, munuaisten toiminta ja verenkuvaa on tarkistettava säännöllisesti ibuprofeenin pitkäaikaisen käytön aikana.

Ibuprofeenia saa käyttää vain hyvin huolellisen hyöty/riski-arvion jälkeen potilaille, joilla on synnynnäinen porfyriinimetabolian häiriö (esim. akuutti jaksoittainen porfyria).

Alkoholin samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä vaikuttavaan aineeseen liittyviä haittavaikutuksia, etenkin maha-suolikanavaan ja keskushermostoon kohdistuvia haittoja.

Varovaisuutta edellytetään hoidettaessa potilaita, joilla on tiettyjä tiloja, jotka voivat pahentua:

- potilaat, jotka ovat allergisia muille aineille, koska heillä on suurentunut yliherkkyysoireiden riski myös tätä lääkettä käytettäessä
- potilaat, joilla on allerginen nuha, nenäpolyyppejä tai krooninen ahtauttava keuhkosairaus, koska heillä on suurentunut allergisten reaktioiden riski. Ne voivat ilmetä astmakohtauksina (nk. kipulääkeastma), Quincken edeemana tai urtikariana.

Aseptinen meningiitti:

Aseptista meningiittiä on ilmoitettu muutamassa tapauksessa ibuprofeenin käytön yhteydessä potilailla, joilla on systeeminen lupus erythematosus (SLE). Vaikka aseptisen meningiitin esiintyminen on todennäköisempää potilailla, joilla on SLE tai sen kaltainen sidekudossairaus, sitä on ilmoitettu myös joillakin potilailla, joilla ei ole taustalla olevaa kroonista sairautta. Näin ollen tämä pitää ottaa huomioon annettaessa tätä hoitoa (ks. kohta 4.8).

Silmään kohdistuvat vaikutukset:

Näön sumenemistä tai alentunutta näkökykyä, näkökenttäpuutoksia ja värinäön muutoksia on ilmoitettu suun kautta otetun ibuprofeenin käytön yhteydessä. Lopeta ibuprofeenin antaminen, jos potilaalla ilmenee näitä oireita, ja ohjaa potilas oftalmologiseen tutkimukseen, jossa tutkitaan myös keskeiset näkökentät ja värinäkö.

Muut:

Pitkäaikainen kipulääkkeiden käyttö voi aiheuttaa päänsärkyä, jota ei saa hoitaa suurennetuilla lääkeannoksilla.

Poikkeuksellisesti vesirokko voi aiheuttaa vakavia ihon ja pehmytkudoksen tulehduksellisia komplikaatioita. Tällä hetkellä ei voida pois sulkea mahdollisuutta, että tulehduskipulääkkeet vaikuttavat osaltaan näiden infektioiden pahenemiseen. Siksi on suositeltavaa välttää Ibuprofen B. Braun -valmisteen käyttöä vesirokkopotilaille.

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 ibuprofeenia käytetään infektiioon liittyvän kuumeen tai kivun lievittämiseen, infektiota on seurattava tiiviisti. Avohoidossa olevan potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos oireet jatkuvat tai pahenevat.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin:

- vuotoaika (voi olla pidentynyt vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen)
- veren glukoosipitoisuus (voi pienentyä)
- kreatiinipuhdistuma (voi pienentyä)
- hematokriitti tai hemoglobiini (voivat laskea)
- veren ureatyyppi- ja seerumin kreatiniini- ja kaliumpitoisuudet (voivat suurentua)
- maksan toimintakokeet: kohonneet transaminaasiarvot.

Apuaineita koskevat varotoimet:

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia 358 mg per pullo, mikä vastaa 17,9 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut tulehduskipulääkkeet, myös COX-2:n estäjät ja salisylaatit:

Synergististen vaikutusten takia samanaikainen kahden tai useamman tulehduskipulääkkeen käyttö voi lisätä maha-suolikanavan haavaumien ja verenvuodon riskiä. Siksi on vältettävä ibuprofeenin samanaikaista käyttöä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.4).

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

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa kilpailevasti estää pienen asetyylisalisylihapoannoksen vaikutuksen verihytaleiden 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 asetyylisalisylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Satunnaisella ibuprofeenin käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

Litium:

Ibuprofeenin antaminen samanaikaisesti litiumia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa voi suurentaa litiumin pitoisuuksia seerumissa.

Seerumin litiumpitoisuuden tarkistaminen on tarpeen.

Sydänglykosidit (digoksiini):

Tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, alentaa glomerulusten suodatusnopeutta ja suurentaa sydänglykosidien pitoisuuksia plasmassa. Seerumin digoksiinin seuranta suositellaan.

Fenytoiini:

Fenytoiinin pitoisuudet plasmassa voivat suureta samanaikaisen ibuprofeenihoidon aikana, ja siten toksisuuden riski voi lisääntyä.

Verenpainelääkkeet (diureetit, ACE:n estäjät, beetasalpaajat, angiotensiini II-antagonistit):

Diureetit ja ACE:n estäjät voivat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta.

Tulehduskipulääkkeet voivat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden vaikutusta, ACE:n estäjät ja beetasalpaajat mukaan lukien. Potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt (esim.

kuivuneet potilaat tai iäkkäät potilaat, joilla on munuaisten vajaatoimintaa), samanaikainen ACE:n estäjän ja angiotensiini II -antagonistin käyttö syklo-oksigenaasia estävän lääkkeen kanssa voi johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen edelleen ja jopa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan. Tämä yleensä korjaantuu. Tällaisia yhdistelmiä pitää sen vuoksi käyttää vain varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaita täytyy neuvoa juomaan riittävästi nesteitä. Munuaistoiminta on määritettävä yhdistelmähoidon alussa ja määrävälein sen jälkeen.

Ibuprofeenin ja ACE:n estäjien samanaikainen anto voi johtaa hyperkalemiaan.

Kaliumia säästävät diureetit:

Samanaikainen käyttö voi aiheuttaa hyperkalemiaa (serumin kaliumin tarkistamista suositellaan).

Kaptopriili:

Kokeelliset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeeni vähentää kaptopriilin natriumin erittymistä lisäävää vaikutusta.

Kortikosteroidit:

Ruuansulatuskanavan haavaumien riskin suurenee (ks. kohta 4.4).

Verihiutaleiden toimintaa estävät lääkkeet (esim. klopidooreeli ja tiklopidiini) ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI):

Suurentunut maha-suolikanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4). Tulehduskipulääkkeitä ei pidä antaa yhtä aikaa tiklopidiinin kanssa additiivisen verihiiutaleiden toimintaa estävän vaikutuksen vaaran vuoksi.

Metotreksaatti:

Tulehduskipulääkkeet estävät metotreksaatin tubulaarista erittymistä, ja tietyt metaboliset yhteisvaikutukset voivat pienentää metotreksaatin puhdistumaa. Ibuprofeenin antaminen 24 tunnin aikana ennen metotreksaatin antoa tai sen jälkeen voi johtaa metotreksaatin pitoisuuksien suurenemiseen ja sen toksisten vaikutusten voimistumiseen. Tulehduskipulääkkeiden ja suurten metotreksaattiansosten samanaikaista käyttöä on siksi vältettävä. Yhteisvaikutusten riski myös pieniannoksisen metotreksaatin kanssa on otettava huomioon, etenkin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten toimintaa on seurattava samanaikaisen käytön aikana.

Siklosporiini:

Siklosporiinin munuaisia vaurioittavan vaikutuksen riski suurenee, jos samanaikaisesti annetaan tiettyjä tulehduskipulääkkeitä. Tätä vaikutusta ei voida sulkea pois myöskään siklosporiinin ja ibuprofeenin yhdistelmän kohdalla.

Antikoagulantit:

Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutusta (ks. kohta 4.4). Veren hyytymisen seuranta suositellaan käytettäessä lääkkeitä samanaikaisesti.

Sulfonyyliureat:

Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa sulfonyyliureoiden verensokeria alentavaa vaikutusta. Veren hyytymisen seuranta suositellaan käytettäessä lääkkeitä samanaikaisesti.

Takrolimuusi:

Munaistoksisuuden suurentunut riski.

Tsidovudiini:

On näyttöä siitä, että hemartroosin ja hematoomien riski on suurentunut HIV-positiivisilla hemofiliapotilailla, jotka saavat samanaikaisesti tsidovudiini- ja ibuprofeenihoitoa. Hematologisen toksisuuden riski voi olla suurentunut, jos tsidovudiinia käytetään samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa.

Probenesidi ja sulfiinipyratsoni:

Probenesidia tai sulfiinipyratsonia sisältävät lääkkeet voivat hidastaa ibuprofeenin erittymistä.

Kinoloniantibiootit:

Eläintutkimukset viittaavat siihen, että tulehduskipulääkkeet voivat lisätä kinoloniantibiootteihin liittyvää kouristusriskiä. Potilailla, jotka käyttävät tulehduskipulääkkeitä ja kinoloneja, voi olla suurentunut riski saada kouristuksia.

CYP2C9:n estäjät:

Ibuprofeenin ja CYP2C9:n estäjien samanaikainen anto voi lisätä altistusta ibuprofeenille (CYP2C9:n substraatti). Tutkimuksessa vorikonatsoli ja flukonatsoli (CYP2C9:n estäjiä) suurensivat altistusta S(+)-ibuprofeenille noin 80–100 %. Ibuprofeenin annoksen pienentämistä pitää harkita annettaessa sitä samanaikaisesti vahvojen CYP2C9:n estäjien kanssa, erityisesti jos ibuprofeenia annetaan suurina annoksina joko vorikonatsolin tai flukonatsolin kanssa.

Mifepristoni:

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää mifepristonin vaikutusta, jos niitä käytetään mifepristonin antoa seuraavan 8–12 vuorokauden aikana

Alkoholi:

Ibuprofeenin käyttöä pitää välttää henkilöille, jotka käyttävät jatkuvasti alkoholia (14–20 annosta/viikko tai enemmän), koska merkittävien ruuansulatuskanavaan liittyvien haittavaikutusten, myös verenvuodon, riski on suurentunut.

Aminoglykosidit:

Tulehduskipulääkkeet voivat vähentää aminoglykosidien erittymistä ja lisätä niiden toksisuutta.

Yrttiuutteet:

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Prostaglandiinisynteesin estolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski suureni 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 alkio-/sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana (ks. kohta 5.3).

20. raskausviikosta alkaen ibuprofeenin käyttö voi aiheuttaa lapsiveden määrän vähenemistä 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, on käytettävä mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti. Vaikka hoitoa laskimoon annettavalla ibuprofeenilla saa antaa enintään kolmen päivän ajan, lapsiveden määrän vähenemisen ja valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seuranta, kun ibuprofeenille on altistuttu useita päiviä raskausviikolla 20 tai sen jälkeen. Ibuprofeenin käyttö on lopetettava, jos lapsiveden määrän väheneminen tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana

- voi altistaa sikiön
 - sydämeen ja keuhkoihin kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen kurouma/sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
 - munuaisten toimintahäiriölle (ks. edellä olevat tiedot)
- voi altistaa äidin ja vastasyntyneen raskauden loppuvaiheessa
 - mahdolliselle vuotoajan pitenemiselle, mikä johtuu verihäntäleiden aggregaation estymisestä ja voi ilmetä jo hyvin pieniä annoksia käytettäessä
 - kohdun supistusten heikentymiselle, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi ibuprofeenin käyttö on vasta-aiheista raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ibuprofeeni ja sen metaboliitit voivat kulkeutua pieninä pitoisuuksina rintamaitoon. Imeväisiin kohdistuvia haittoja ei ole tähän mennessä havaittu, joten lyhytaikainen hoito pienillä annoksilla ei yleensä edellytä imetyksen keskeyttämistä. Kuitenkin rintaruokinnan keskeyttämistä suositellaan, jos käytetään 1200 mg/vrk ylittäviä annoksia päivittäin tai pidemmän aikaa, koska vastasyntyneen prostaglandiinisynteesi voi estyä.

Hedelmällisyys:

On jonkin verran näyttöä siitä, että syklo-oksigenaasia/prostaglandiinisynteesiä estävät lääkkeet voivat heikentää naisen hedelmällisyyttä vaikuttamalla ovulaatioon. Vaikutus korjaantuu, kun hoito lopetetaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kertakäytössä tai lyhytaikaisessa käytössä ibuprofeenilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Kuitenkin oleelliset haittavaikutukset, kuten väsymys tai huimaus, voivat haitata reaktiokykyä, ja kyky ajaa autoa ja/tai käyttää koneita voi olla alentunut. Tämä pätee erityisesti silloin, kun lääkettä otetaan alkoholin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti:

hyvin yleinen: $\geq 1/10$

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

melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

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

hyvin harvinainen: $< 1/10\ 000$

tunteamaton: saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

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. Etenkin maha-suolikanavan verenvuodon riski riippuu annosvälistä ja käytön pituudesta.

Hyvin harvoin on ilmoitettu vaikeita yliherkkyysoireita (mukaan lukien infuusiokohdan reaktiot, anafylaktinen sokki) ja vakavia ihohaittavaikutuksia, kuten rakkulaiset reaktiot, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), erythema multiforme ja alopesia.

Infektioon liittyvien tulehdusreaktioiden pahenemista (esim. nekrotisoivan faskiitin kehittyminen) tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön kanssa on kuvattu. Se liittyy mahdollisesti tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismiin.

Valoherkkyyttä, allergista vaskuliittia ja poikkeuksellissa tapauksissa vaikeita ihoinfektioita ja pehmytkudoskomplikaatioita voi esiintyä vesirokkoinfektion aikana (ks. kohta 4.4).

Turvotusta, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa on ilmoitettu tulehduskipulääkehoidon yhteydessä.

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppataipatumien riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus) (ks. kohta 4.4).

| | | |
|--------------------|-------------------|--|
| Infektiot | Hyvin harvinainen | Infektioihin liittyneiden tulehdusten pahenemista (esim. nekrotisoivan faskiitin kehittymistä) tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on kuvattu. Tämä liittyy mahdollisesti tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismiin. |
| Veri ja imukudos | Hyvin harvinainen | Verenmuodostuksen häiriöt (anemia, agranulosytoosi, leukopenia, trombosytopenia ja pansytopenia). Ensimmäisiä oireita ovat: kuume, kurkkukipu, pinnalliset suun haavat, influenssan kaltaiset oireet, vaikea uupumus, nenäverenvuoto ja ihoverenvuoto. |
| Immuunijärjestelmä | Melko harvinainen | Yliherkkyysoireet, joihin liittyy ihottumia ja kutinaa sekä astma-kohtauksia (mahdollisesti verenpaineen alenemisen kanssa). |
| | Hyvin harvinainen | Systeeminen lupus erythematosus, vaikeat yliherkkyysoireet, kasvojen edeema, kielen turpoaminen, kurkunpään turpoaminen ja ilmasteiden ahtautuminen, hengitysvaikeudet, sydämentykytys, hypotensio ja henkeä uhkaava sokki). |

| | | |
|--|-------------------|---|
| Psyykkiset häiriöt | Melko harvinainen | Ahdistuneisuus, levottomuus |
| | Harvinainen | Psykoottiset reaktiot, hermostuneisuus, ärtyneisyys, sekavuus tai desorientaatio ja masennus |
| Hermosto | Hyvin yleinen | Uupumus tai unettomuus, päänsärky, huimaus |
| | Melko harvinainen | Insomnia (univaikeudet), agitaatio, ärtyisyys tai väsymys |
| | Hyvin harvinainen | Aseptinen meningiitti (jäykkä niska, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, kuume tai sekavuus). Autoimmuunisairauksia (SLE, sekamuotoinen sidekudossairaus) sairastavat potilaat ovat ilmeisesti erityisen alttiita. |
| Silmät | Melko harvinainen | Näköhäiriöt |
| | Harvinainen | Korjaantuva toksinen amblyopia |
| Kuulo ja tasapainoelin | Yleinen | Huimaus |
| | Melko harvinainen | Tinnitus |
| | Harvinainen | Kuulohäiriöt |
| Sydän | Hyvin harvinainen | Sydämentykytys, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti |
| Verisuonisto | Hyvin harvinainen | Kohonnut verenpaine |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Hyvin harvinainen | Astma, keuhkoputkien supistus, hengenahdistus ja hengityksen vinkuminen |
| Ruoansulatuselimistö | Hyvin yleinen | Närästys, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat, ripuli, ummetus ja lievä maha-suolikanavan verenvuoto, joka voi poikkeustapauksissa aiheuttaa anemiaa |
| | Yleinen | Maha-suolikanavan haavaumat, joihin voi liittyä verenvuotoa ja perforaatio. Haavainen suutulehdus, paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin paheneminen |
| | Melko harvinainen | Gastriitti |
| | Harvinainen | Ruokatorven stenoosi, divertikkelitaudin paheneminen, epäspesifinen hemorraginen koliitti. Jos esiintyy maha-suolikanavan verenvuotoa, siitä voi seurata anemiaa ja verioksennusta. |
| | Hyvin harvinainen | Ruokatorvitulehdus, haimatulehdus, suoliston kalvomaisten strikturoiden muodostuminen. |
| Maksa ja sappi | Harvinainen | Keltaisuus, maksan toimintahäiriö, maksavaurio, etenkin pitkäaikaisessa hoidossa, akuutti hepatiitti. |
| | Tuntematon | Maksan vajaatoiminta |
| Iho ja ihonalainen kudos | Yleinen | Äkillinen ihottuma |
| | Melko harvinainen | Urtikaria, kutina, purppura (myös allerginen purppura), ihottuma |
| | Hyvin harvinainen | Rakkulaiset reaktiot, mukaan Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), erythema multiforme, alopesia. Valoherkkyysreaktiot ja allerginen vaskuliitti. Harvinaisissa tapauksissa vaikeat ihoinfektiot ja pehmytkudoksen komplikaatiot vesirokon yhteydessä (ks. myös ”Infektiot”). |

| | | |
|---|-------------------|--|
| | Tuntematon | Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS- oireyhtymä), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Harvinainen | Jäykkä niska |
| Munuaiset ja virtsatiet | Melko harvinainen | Vähentynyt virtsaneritys ja turvotukset, etenkin potilailla, joilla on verenpainetauti tai munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä, interstitiaalinen nefriitti, johon voi liittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta. |
| | Harvinainen | Munuaiskudoksen vaurio (papillanekroosi), etenkin pitkäaikaisessa hoidossa, suurentunut seerumin virtsahappopitoisuus veressä. |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Yleinen | Kipu ja polttava tunne antopaikassa |
| | Tuntematon | Injektiokohdan reaktiot, kuten turvotus, hematooma tai verenvuoto. |

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannoksen oireina voi ilmetä keskushermoston häiriöitä, kuten päänsärkyä, sekavuutta, silmävärvettä, korvien soimista, huimausta, heikotusta, tajuttomuutta, kouristuksia (pääasiassa lapsilla) ja ataksiaa, sekä vatsakipua, pahoinvointia ja oksentelua. Lisäksi ruoansulatuskanavan verenvuoto sekä maksan ja munuaisten toimintahäiriöt ovat mahdollisia. Edelleen voi esiintyä hypotensiota, hyperkalemiaa, hypotermiaa, hengityslamaa ja syanoosia.

Vaikea-asteisissa myrkytystiloissa voi ilmetä metabolista asidoosia.

Hoito

Hoito on oireenmukaista; spesifistä antidoottia ei ole. Yliannoksen hoidon terapeuttiset mahdollisuudet määräytyvät kliinisten oireiden laajuuden ja vaikeusasteen ja yleisten tehohoitoikäntöjen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: *Tulehduskipu- ja reumalääkkeet. Propionihappojohdokset. Ibuprofeeni*

ATC-koodi: *M01AE01*

Ibuprofeeni on tulehduskipulääke, jonka todennäköisesti prostaglandiinisynteesin estoon perustuva teho on osoitettu konventionaalisten eläinkokeiden tulehdusmalleissa. Ihmisellä ibuprofeeni alentaa kuumetta ja vähentää tulehdukseen liittyvää kipua ja turvotusta. Lisäksi ibuprofeeni estää palautuvasti ADP:n ja kollageenin indusoimaa verihiutaleiden aggregaatiota.

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa kilpailevasti estää pienen asetyylisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihiutaleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa asetyylisalisyylihapon vaikutus tromboksaanin muodostumiseen tai verihiutaleiden aggregaatioon väheni, kun ibuprofeenia otettiin 400 mg:n kerta-annos joko enintään 8 tuntia ennen lääkeainetta välittömästi vapauttavan asetyylisalisyylihappoannoksen (81 mg) ottamista tai 30 minuutin aikana sen jälkeen. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että säännöllinen pitkäaikainen ibuprofeenin käyttö saattaa heikentää pienen asetyylisalisyylihappoannoksen sydäntä suojaavaa vaikutusta. Satunnaisella ibuprofeenin käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.5)

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ibuprofen B. Braun annetaan laskimoon, joten imeytymistä ei tapahdu ja ibuprofeenin hyötyosuus on 100 %.

Ihmisellä laskimoon annetun ibuprofeenin S-enantiomeerin (aktiivinen) ja R-enantiomeerin huippupitoisuus (C_{max}) saavutetaan noin 40 minuutissa, kun infuusion kesto on 30 minuuttia.

Jakautuminen

Arvioitu jakautumistilavuus on 0,11–0,21 l/kg.

Ibuprofeeni sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

Biotransformaatio

Ibuprofeeni metaboloituu maksassa kahdeksi inaktiiviseksi metaboliitiksi. Ne erittyvät yhdessä metaboloitumattoman ibuprofeenin kanssa munuaisten kautta joko sellaisenaan tai konjugaatteina.

Oraalisen annon jälkeen ibuprofeeni imeytyy osittain jo mahassa ja sen jälkeen täydellisesti ohutsuolessa. Maksametabolian (hydroksylaatio, karboksylaatio) jälkeen farmakologisesti inaktiiviset metaboliitit erittyvät kokonaan, pääosin munuaisten kautta (90 %), mutta myös sappeen.

Eliminaatio

Erittyminen munuaisten kautta on nopeaa ja täydellistä. Eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia.

Lineaarisuus/ ei-lineaarisuus

Ibuprofeenin plasmapitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) ibuprofeenin kerta-annoksen jälkeen suurenee lineaarisesti (annosalueella 200–800 mg).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Ibuprofeenin pitoisuudet plasmassa korreloivat sen farmakodynaamisiin vaikutuksiin ja turvallisuusprofiiliin. Laskimoon ja suun kautta annetun ibuprofeenin farmakokinetiikka on stereoselektiivistä.

Laskimoon annetun ja suun kautta annetun ibuprofeenin vaikutusmekanismi ja farmakologia eivät eroa toisistaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on raportoitu vapaan (S)-ibuprofeenin määrän suurenemista, kohonneita (S)-ibuprofeenin AUC-arvoja ja enantiomeeristen AUC (S/R) -arvojen suurenemista terveisiin kontrollihenkilöihin verrattuna.

Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla dialyysipotilailla ibuprofeenin vapaan fraktion osuus oli noin 3 %, kun se terveillä vapaaehtoisilla oli noin 1 %. Vaikea munuaisten vajaatoiminta voi johtaa ibuprofeenin metaboliittien kumulaatioon. Tämän seikan merkitystä ei tunneta. Metaboliitit voidaan poistaa hemodialyysillä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Kirroottisilla potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pughin asteikolla 6–10) ja joita hoidettiin raseemisella ibuprofeenilla, puoliintumisaika piteni keskimäärin kaksinkertaiseksi ja enantiomeerien AUC-suhde (S/R) oli merkittävästi pienempi kuin terveillä kontrollihenkilöillä, mikä viittaa siihen että (R)-ibuprofeenin metabolinen inversio aktiiviseksi (S)-ibuprofeeniksi oli heikentynyt (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ibuprofeenin subkrooninen ja krooninen toksisuus on ilmennyt eläinkokeissa pääasiassa ruuansulatuskanavan vaurioina ja haavaumina. *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa ei ole todettu kliinisesti merkittävää näyttöä ibuprofeenin mutageenisuudesta. Rotilla ja hiirillä tehdyissä tutkimuksissa ei todettu näyttöä ibuprofeenin karsinogeenisuudesta.

Ibuprofeeni esti ovulaatiota kaneilla ja heikensi implantaatiota eri eläinlajeilla (kani, rotta, hiiri). Rotilla ja kaneilla tehdyissä kokeellisissa tutkimuksissa ibuprofeenin on osoitettu läpäisevän istukan. Emolle toksiset annokset lisäsivät epämuodostumien (kammioväliseinän vikojen) esiintyvyyttä rottien jälkeläisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-arginiini
Natriumkloridi
Suolahappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

100 ml:n LDPE-pullo, jossa on Twincap-korkki. Pakkauksissa on 10 tai 20 pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä. Ennen antoa liuos on tarkistettava silmämääräisesti sen varmistamiseksi, että liuos on kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Saksa

Postiosoite:
34209 Melsungen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33914

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.4.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.1.06.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.02.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibuprofen B. Braun 400 mg infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 4 mg ibuprofen.

En 100 ml flaska innehåller 400 mg ibuprofen.

Hjälpämne med känd effekt:

En ml lösning innehåller 9,10 mg natriumklorid (3,58 mg natrium).

En 100 ml flaska innehåller 910 mg natriumklorid (358 mg natrium).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös till svagt gul infusionsvätska, lösning, utan några partiklar.

pH: 6,8-7,8

Osmolaritet: 310-360 mOsm/l

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ibuprofen B. Braun är avsett för vuxna för symtomatisk korttidsbehandling av akut smärta av måttlig svårighetsgrad, och för symtomatisk korttidsbehandling av feber när intravenös administrering är kliniskt motiverat och då andra administreringsvägar inte är möjliga.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Oönskade effekter kan minimeras genom användning av den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Användning ska begränsas till situationer när oral administrering är olämplig. Patienter måste byta till oral behandling så snart som detta är möjligt.

Detta läkemedel är endast avsett för akut korttidsbehandling och ska inte användas i mer än 3 dagar.

Patienten bör hållas tillräckligt hydrerad för att minska risken för eventuella renala biverkningar.

Vuxna

Rekommenderad dos är 400 mg ibuprofen, var 6:e till 8:e timme vid behov. Rekommenderad maximal dygnsdos är 1 200 mg och ska inte överskridas.

Äldre patienter

Liksom med alla icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) ska försiktighet iakttagas vid behandling av äldre patienter eftersom de i allmänhet löper större risk för att få biverkningar (se avsnitt 4.4 och 4.8) och mera sannolikt har njur-, lever- och kardiovaskulär dysfunktion och får samtidig behandling med andra läkemedel. Särskilt rekommenderas att administrera den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen i denna population. Behandlingen utvärderas med jämna mellanrum och avbryts om ingen behandlingseffekt uppnås eller om behandlingen inte tolereras.

Njurinsufficiens

Försiktighet ska iakttagas vid användning av NSAID-preparat hos patienter med njurinsufficiens. Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion ska den initiala dosen sänkas och hållas så låg som möjligt och ges under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen. Njurfunktionen ska övervakas. Detta läkemedel är kontraindicerat hos patienter med svår njurinsufficiens (se avsnitt 4.3).

Leverinsufficiens

Försiktighet ska iakttagas vid användning av NSAID-preparat i denna population även om skillnader i den farmakokinetiska profilen inte har observerats. Behandling av patienter med lindrig till måttlig leverinsufficiens ska inledas med reducerad dos. Dosen ska hållas så låg som möjligt och ges under kortast möjliga tid och patienterna ska övervakas noggrant. Detta läkemedel är kontraindicerat hos patienter med svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Detta läkemedel ska inte användas till barn och ungdomar. Användningen av Ibuprofen B. Braun till barn och ungdomar har inte undersökts. Effekt och säkerhet har därför inte fastställts.

Administreringsätt

För intravenös användning. Ibuprofen B. Braun ska endast administreras av kvalificerad vårdpersonal i en miljö där lämplig utrustning finns tillgänglig (under behandling).

Lösningen ska ges som en intravenös infusion under 30 minuter.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra NSAID-preparat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Bronkospasm, astma, rinit, angioödem eller urtikaria i samband med intag av acetylsalicylsyra (ASA) eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) i anamnesen.
- Tillstånd som innebär en ökad blödningsbenägenhet eller aktiv blödning, t.ex. trombocytopeni.
- Aktivt eller återkommande peptiskt sår/blödning i anamnesen (två eller flera separata episoder av bekräftad ulceration eller blödning).
- Gastrointestinal blödning eller perforation i samband med tidigare NSAID-behandling i anamnesen.
- Cerebrovaskulär eller annan aktiv blödning.
- Svår lever- eller njurinsufficiens.
- Svår hjärtsvikt (NYHA-klass IV).

- Svår uttorkning (orsakad av kräkningar, diarré eller otillräckligt vätskeintag).
- Gravid i den sista trimestern (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Risken för biverkningar kan minimeras genom användning av lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.8).

Samtidig användning av Ibuprofen B. Braun och andra NSAID-preparat inklusive cyklooxygenas-2-selektiva hämmare (coxiber) bör undvikas.

Äldre personer uppvisar en ökad frekvens av biverkningar vid användning av NSAID-preparat, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara livshotande (se avsnitt 4.8).

Gastrointestinala risker:

Gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation, som kan vara livshotande, har rapporterats under behandling med samtliga NSAID, med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga gastrointestinala händelser.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre med ökande NSAID-doser och hos patienter med magsår i anamnesen, särskilt om det har lett till blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), samt hos äldre. Dessa patienter ska inleda behandlingen med lägsta möjliga dos tillgänglig. Kombinationsbehandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, samt för patienter som samtidigt behöver behandlas med låg dos acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som förväntas öka den gastrointestinala risken (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med anamnes på gastrointestinal toxicitet, särskilt äldre patienter, ska rapportera alla ovanliga buksymtom (speciellt gastrointestinal blödning) särskilt under de inledande stadierna av behandlingen.

Försiktighet ska iakttas för patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för ulceration eller blödning såsom orala kortikosteroider, antikoagulanter såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocyttaggregationshämmare som t.ex. acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

Om patienter som behandlas med Ibuprofen B. Braun utvecklar gastrointestinal blödning eller ulceration ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

NSAID-preparat ska ges med försiktighet till patienter med gastrointestinal sjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) i anamnesen eftersom dessa tillstånd kan försämrats (se avsnitt 4.8).

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter:

Kliniska studier tyder på att användning av ibuprofen, särskilt i höga doser (2 400 mg dagligen) kan vara förknippad med en något högre risk för aterotrombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Sammantaget tyder epidemiologiska studier inte på någon ökad risk för aterotrombotiska händelser vid användning av ibuprofen i låg dos (t.ex. ≤ 1 200 mg dagligen).

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

Långtidsbehandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) ska endast påbörjas efter noggrant övervägande, särskilt om höga doser av ibuprofen (2 400 mg/dag) krävs.

Allvarliga hudreaktioner:

Allvarliga hudreaktioner, varav vissa livshotande, inräknat exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i mycket sällsynta fall vid användning av NSAID-preparat (se avsnitt 4.8). Patienter verkar löpa störst risk för dessa reaktioner tidigt under behandlingen, då reaktionen oftast uppträder inom behandlingens första månad. Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med läkemedel som innehåller ibuprofen. Behandling med ibuprofen ska avbrytas vid första tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner, såsom hudutslag, sår på slemhinnor eller något annat tecken på överkänslighet.

Lever- eller njurinsufficiens:

Ibuprofen ska användas med försiktighet hos patienter med anamnes på lever- eller njursjukdom och särskilt under samtidig behandling med diuretika, eftersom hämning av prostaglandiner kan orsaka vätskeretention och njurfunktionsnedsättning. Ibuprofen ska ges vid lägsta möjliga dos och patientens njurfunktion ska övervakas regelbundet.

Vid uttorkning ska tillräckligt vätskeintag säkerställas. Iaktta särskild försiktighet vid behandling av uttorkade patienter, till exempel på grund av diarré, eftersom uttorkning kan vara en utlösande faktor för njursvikt.

Regelbunden användning av smärtstillande läkemedel, särskilt då olika smärtstillande läkemedel kombineras, kan leda till njurskada med risk för njursvikt (analgetisk nefropati). Risken är högre hos äldre patienter och hos patienter med njurinsufficiens, hjärtsvikt, leverdysfunktion och patienter som tar diuretika eller ACE-hämmare. Efter att behandlingen med NSAID har satts ut återställs patientens tillstånd i allmänhet.

Liksom andra NSAID-preparat kan ibuprofen orsaka en liten tillfällig ökning av vissa leverfunktionsparametrar, samt signifikanta öknings av transaminaser. Om det sker en signifikant ökning av dessa parametrar ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.3).

Anafylaktoida reaktioner:

I enlighet med standardpraxis för intravenösa infusioner rekommenderas noggrann övervakning av patienten, särskilt i början av infusionen, för att upptäcka eventuell anafylaktisk reaktion orsakad av den aktiva substansen eller hjälpämnen.

Allvarliga akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock) observeras mycket sällan. Vid första tecken på en överkänslighetsreaktion efter administrering av Ibuprofen B. Braun måste behandlingen avbrytas och symtomatisk behandling sättas in. Medicinsk behandling, i enlighet med symtomen, måste sättas in av personal med specialistkompetens.

Andningsbesvär:

Försiktighet krävs om detta läkemedel administreras till patienter med, eller tidigare anamnes på, bronkialastma, kronisk rinit eller allergisk sjukdom eftersom NSAID-preparat har rapporterats orsaka bronkospasm, urtikaria eller angioödem hos sådana patienter.

Hematologiska effekter:

Ibuprofen kan tillfälligt hämma trombocytfunktionen (trombocytaggregation) och leda till förlängd blödningstid och ökad blödningsrisk.

Ibuprofen ska endast användas med särskild försiktighet till patienter som får acetylsalicylsyra för att hämma trombocytaggregationen (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Patienter med koagulationsrubbningar eller patienter som genomgår kirurgi ska därför övervakas. Särskilt noggrann övervakning krävs vid behandling av patienter direkt efter en större operation.

Under långtidsbehandling med ibuprofen krävs regelbunden kontroll av levervärden, njurfunktion och blodstatus.

Ibuprofen ska endast användas efter noggrann nytta–riskbedömning hos patienter med kongenitala rubbningar i porfyrinmetabolismen (t.ex. akut intermittent porfyri).

Samtidig alkoholkonsumtion kan leda till att biverkningar, relaterade till den aktiva substansen, särskilt de som berör magtarmkanalen eller centrala nervsystemet, ökar vid användning av NSAID-preparat.

Försiktighet krävs hos patienter med särskilda tillstånd som kan förvärras:

- Hos patienter som får allergiska reaktioner av andra substanser, eftersom en ökad risk för överkänslighetsreaktioner även för detta läkemedel föreligger.
- Hos patienter med hösnuva, näspolyper eller kroniska obstruktiva luftvägssjukdomar eftersom en ökad risk för allergiska reaktioner föreligger. Dessa kan yttra sig som astmaattacker (s.k. analgetisk astma), Quinckes ödem eller urtikaria.

Aseptisk meningit:

Fall av aseptisk meningit har rapporterats vid användning av ibuprofen hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE). Även om det är mer sannolikt att förekomma hos patienter med SLE och relaterade bindvävsjukdomar har det även rapporterats hos patienter som inte har någon underliggande kronisk sjukdom. Detta ska därför beaktas vid administrering av denna behandling (se avsnitt 4.8).

Effekter på ögonen:

Dimsyn eller synförsämring, skotom och förändrat färgseende har rapporterats med oralt ibuprofen. Avbryt behandling med ibuprofen om sådana besvär uppträder och remittera patienten för en ögonundersökning som omfattar kontroll av centrala synfält och färgseende.

Övrigt:

Långtidsanvändning av smärtstillande läkemedel kan orsaka huvudvärk som inte får behandlas med högre doser av läkemedlet.

I sällsynta fall kan vattkoppor orsaka allvarliga komplikationer av hud- och mjukdelsinfektioner. Tillsvidare kan en bidragande roll av NSAID-preparat för förvärrandet av dessa infektioner inte uteslutas. Därför bör behandling med Ibuprofen B. Braun undvikas vid vattkoppor.

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.

Påverkan på laborietester:

- blödningstid (kan vara förlängd under 1 dag efter avslutad behandling)
- blodsockernivå (kan sjunka)
- kreatininclearance (kan sjunka)

- hematokrit eller hemoglobin (kan sjunka)
- blodurea (BUN) och kreatinin- och kaliumkoncentrationen i serum (kan öka)
- leverfunktionstester: förhöjda transaminasvärden

Försiktighet beträffande hjälpämne:

Detta läkemedel innehåller 358 mg natrium per flaska, motsvarande 17,9 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra NSAID-preparat, inklusive COX-2-hämmare och salicylater:

Till följd av synergistisk effekt kan samtidig användning av två eller flera NSAID-preparat öka risken för gastrointestinala sår och blödningar. Samtidig användning av ibuprofen och andra NSAID-preparat ska därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av ibuprofen och acetylsalicylsyra rekommenderas i allmänhet inte på grund av den möjliga ökade risken för biverkningar.

Experimentella data tyder på att ibuprofen kompetitivt kan hämma effekten av lågdos acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation vid samtidig dosering. Även om det finns osäkerheter kring extrapolering av dessa data till den kliniska situationen går det inte att utesluta möjligheten att regelbunden långtidsanvändning av ibuprofen eventuellt minskar den hjärtskyddande effekten av lågdos acetylsalicylsyra. Ingen kliniskt relevant effekt anses sannolik vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 5.1).

Litium:

Samtidig användning av ibuprofen och läkemedel som innehåller litium kan höja serumkoncentrationerna av litium.

Kontroll av serumkoncentrationer av litium är nödvändigt.

Hjärtglykosider (digoxin):

NSAID-preparat kan förvärra hjärtsvikt, minska glomerulär filtrationshastighet och öka nivåerna av hjärtglykosider i plasma. Övervakning av serumdigoxin rekommenderas.

Fenytoin:

Plasmakoncentrationer av fenytoin kan öka vid samtidig behandling med ibuprofen och risken för toxicitet kan därmed öka.

Blodtryckssänkande medel (diuretika, ACE-hämmare, beta-receptorblockerande medel och angiotensin II-antagonister):

Diuretika och ACE-hämmare kan öka risken för nefrotoxicitet av NSAID-preparat. NSAID-preparat kan minska effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande medel, inklusive ACE-hämmare och betablockerare. Hos patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. uttorkade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av en ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister med läkemedel som hämmar cyklooxygenas resultera i ytterligare försämring av njurfunktionen och till och med akut njursvikt. Denna är vanligtvis reversibel. Sådana kombinationer ska därför endast användas med försiktighet, särskild till äldre patienter. Patienter måste instrueras att dricka tillräckliga mängder vätska. Njurfunktionen ska kontrolleras efter att kombinationsbehandlingen påbörjats och regelbundet därefter.

Samtidig administrering av ibuprofen och ACE-hämmare kan leda till hyperkalemi.

Kaliumsparande diuretika:

Samtidig användning kan orsaka hyperkalemi (kontroll av serumkalium rekommenderas.)

Kaptopril:

Experimentella studier talar för att ibuprofen motverkar kaptoprils effekt avseende ökad natriumutsöndring.

Kortikosteroider:

Ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning (se avsnitt 4.4).

Trombocyttaggregationshämmare (t.ex. klopido­rel och tiklopidin) och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI):

Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4). NSAID-preparat ska inte ges i kombination med tiklopidin på grund av den additiva effekten på trombocyt­funktionshämningen.

Metotrexat:

NSAID-preparat hämmar tubulär utsöndring av metotrexat och vissa metabola interaktioner kan uppstå som resulterar i minskad clearance för metotrexat. Administrering av ibuprofen inom 24 timmar före eller efter administrering av metotrexat kan leda till förhöjda koncentrationer av metotrexat och en ökning av dess toxiska effekt. Samtidig användning av NSAID-preparat och högdos metotrexat ska därför undvikas. Risken för eventuell interaktion måste även beaktas vid lågdosbehandling med metotrexat, framförallt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Vid kombinationsbehandling ska njurfunktionen övervakas.

Ciklosporin:

Risken för njurskada av ciklosporin ökar vid samtidig administrering av vissa icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel. Denna effekt kan heller inte uteslutas med en kombination av ciklosporin och ibuprofen.

Antikoagulanter:

NSAID-preparat kan förstärka effekten av antikoagulanter såsom warfarin (se avsnitt 4.4) Vid samtidig behandling rekommenderas övervakning av koagulationsstatus.

Sulfonureider:

NSAID-preparat kan förstärka den hypoglykemiska effekten av sulfonureider. Vid samtidig behandling rekommenderas övervakning av blodsockervärden.

Takrolimus:

Ökad risk för nefrotoxicitet.

Zidovudin:

Det finns belägg för en ökad risk för hemartros och hematom hos HIV-positiva hemofilpatienter som får samtidig behandling med zidovudin och ibuprofen. Det kan finnas en ökad risk för hematologisk toxicitet vid samtidig användning av zidovudin och NSAID-preparat.

Probenecid och sulfinpyrazon:

Läkemedel som innehåller probenecid och sulfinpyrazon kan fördröja utsöndringen av ibuprofen.

Kinolonantibiotika:

Djurdata tyder på att NSAID-preparat kan öka risken för krampanfall i samband med kinolonantibiotika. Patienter som tar NSAID-preparat och kinoloner kan löpa ökad risk för krampanfall.

CYP2C9-hämmare:

Samtidig administrering av ibuprofen och CYP2C9-hämmare kan öka exponeringen för ibuprofen (CYP2C9-substrat). I en studie med vorikonazol och flukonazol (CYP2C9-hämmare) har en ökad exponering för S(+)-ibuprofen med ungefär 80–100 % visats. En sänkning av ibuprofendosen ska övervägas vid samtidig administrering av potenta CYP2C9-hämmare, speciellt om hög dos ibuprofen administreras tillsammans med antingen vorikonazol eller flukonazol.

Mifepriston:

Användning av NSAID-preparat inom 8-12 dagar efter administrering av mifepriston kan reducera effekten av mifepriston.

Alkohol:

Användning av ibuprofen hos personer med kronisk alkoholkonsumtion (14-20 glas eller mer per vecka) bör undvikas pga. ökad risk för betydande gastrointestinala biverkningar, inklusive blödning.

Aminoglykosider:

NSAID-preparat kan minska utsöndringen av aminoglykosider och öka deras toxiska effekt.

Örtextrakt:

Ginkgo biloba kan ge ökad risk för blödning med NSAID-preparat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha en negativ inverkan på graviditet och/eller embryonal/fosterutveckling. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för hjärtmissbildning och gastroschis efter användning av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % upp till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos och behandlingstidens längd.

Hos djur har administrering av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförlust samt embryo-/fosterdödlighet. Ökad förekomst av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära sådana, har dessutom rapporterats hos djur som fått en prostaglandinsynteshämmare under organogenesen (se avsnitt 5.3).

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 konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall var reversibel vid utsättning. Ibuprofen skall därför 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 bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Även om intravenös behandling med ibuprofen är indicerad i högst 3 dagar, bör fosterövervakning för oligohydramnios och konstriktion av ductus arteriosus övervägas vid exponering för ibuprofen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Ibuprofen ska sättas ut om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

Under graviditetens tredje trimester kan samtliga prostaglandinsynteshämmare:

- utsätta fostret för:
 - kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och lunghypertoni)
 - njurdysfunktion (se ovan)
- i slutet av graviditeten utsätta modern och fostret för:
 - eventuell ökad blödningstid, en antiaggregationseffekt som kan uppträda även vid mycket låga doser
 - hämning av livmodersammandragningar vilket leder till försenad eller förlängd förlossning.

Följaktligen är ibuprofen kontraindicerat under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.3).

Amning:

Ibuprofen och dess metaboliter kan passera över i bröstmjölk i låga koncentrationer. Eftersom inga negativa effekter på spädbarn hittills konstaterats är det i regel inte nödvändigt att avbryta amningen vid korttidsanvändning. Däremot rekommenderas det att amningen avbryts vid användning av doser över 1 200 mg dagligen eller under längre perioder på grund av risk för hämrad prostaglandinsyntes hos nyfödda.

Fertilitet:

Det finns visst stöd för att läkemedel som hämmar cyklooxygenas-/prostaglandinsyntesen kan orsaka nedsatt fertilitet hos kvinnor genom en effekt på ovulationen. Denna effekt upphör när behandlingen avbryts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid engångs- eller korttidsanvändning har ibuprofen ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom biverkningar i form av trötthet och yrsel kan förekomma, kan dock reaktionsförmågan och förmågan att köra bil och använda maskiner påverkas. Detta gäller särskilt vid kombination med alkohol.

4.8 Biverkningar

Följande frekvenser används som utgångspunkt vid utvärdering av biverkningar:

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

De vanligaste observerade biverkningarna är av gastrointestinal natur. Peptiska sår, perforation eller gastrointestinal blödning, ibland livshotande kan förekomma, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, dyspepsi, buksmärta, melena, hematemes, ulcerös stomatit, försämring av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter

administrering. Observationer av gastrit har varit mindre frekventa. Risken för gastrointestinal blödning är särskilt beroende av dos och behandlingstid.

I mycket sällsynta fall har svåra överkänslighetsreaktioner (inklusive reaktioner vid infusionsstället, anafylaktisk chock) och allvarliga hudreaktioner såsom bullösa reaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), erythema multiforme och alopeci rapporterats.

Försämring av infektionsrelaterade inflammationer (t.ex. utveckling av nekrotiserande fascit) som sammanfaller med användning av NSAID-preparat har beskrivits. Detta kan möjligen vara kopplat till verkningsmekanismen hos icke-steroida antiinflammatoriska medel.

Ljuskänslighet, allergisk vaskulit och, i enstaka fall, svåra hudinfektioner och mjukvävnadskomplikationer kan förekomma under en vattkoppsinfektion (se avsnitt 4.4).

Ödem, hypertoni och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska studier tyder på att användning av ibuprofen, särskilt i höga doser (2 400 mg dagligen) kan vara förknippad med en något högre risk för aterotrombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

| | | |
|------------------------------------|------------------|---|
| Infektioner och infestationer | Mycket sällsynta | Försämring av infektionsrelaterade inflammationer (t.ex. utveckling av nekrotiserade fascit) som sammanfaller med användning av icke-steroida antiinflammatoriska medel har beskrivits. Detta kan möjligen vara kopplat till verkningsmekanismen hos icke-steroida antiinflammatoriska medel. |
| Blodet och lymfsystemet | Mycket sällsynta | Störningar i blodbildningen (anemi, agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni och pancytopeni). Initiala symtom är: feber, halsont, ytliga sår i munnen, influensaliknande symtom, kraftig utmattning, näsblod och blödningar i huden. |
| Immunsystemet | Mindre vanliga | Överkänslighetsreaktioner med hudutslag och klåda, samt astmaattacker (möjligen med blodtrycksfall) |
| | Mycket sällsynta | Systemisk lupus erythematosus, allvarliga överkänslighetsreaktioner, ansiktsödem, svullnad av tungan, svullnad av struphuvudet med luftvägssammandragning, andningssvårigheter, hjärtklappning, hypotoni och livshotande chock. |
| Psykiska störningar | Mindre vanliga | Ångest, rastlöshet |
| | Sällsynta | Psykotiska reaktioner, nervositet, irritabilitet, förvirring eller desorientering och depression |
| Centrala och perifera nervsystemet | Mycket vanliga | Trötthet eller sömnlöshet, huvudvärk, yrsel |
| | Mindre vanliga | Insomni (sömnproblem), agitation, irritabilitet eller trötthet |
| | Mycket sällsynta | Aseptisk meningit (stel nacke, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller förvirring). Patienter med autoimmuna sjukdomar (SLE, blandade bindvävsjukdomar) förefaller vara predisponerade. |
| Ögon | Mindre vanliga | Synstörningar |
| | Sällsynta | Reversibel toxisk amblyopi |
| Öron och balansorgan | Vanliga | Vertigo |

| | | |
|---|---------------------|--|
| | Mindre vanliga | Tinnitus |
| | Sällsynta | Hörselskador |
| Hjärtat | Mycket sällsynta | Hjärtklappning, hjärtsvikt, hjärtinfarkt |
| Blodkärl | Mycket sällsynta | Arteriell hypertoni |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Mycket sällsynta | Astma, bronkospasm, dyspné och pipande andning |
| Magtarmkanalen | Mycket vanliga | Halsbränna, buksmärta, illamående, kräkningar, flatulens, diarré, förstoppning och smärre gastrointestinal blodförlust som i enstaka fall kan orsaka anemi |
| | Vanliga | Gastrointestinala sår, möjligen med blödning och perforation. Ulcerös stomatit, försämring av kolit och Crohns sjukdom |
| | Mindre vanliga | Gastrit |
| | Sällsynta | Matstrupsförträngning, förvärrad divertikelsjukdom, ospecifik hemorragisk kolit. Om gastrointestinal blödning förekommer kan detta orsaka anemi och hematemes |
| | Mycket sällsynta | Esofagit, pankreatit, bildning av intestinala, diafragmaliknande strikturer |
| Lever och gallvägar | Sällsynta | Ikterus, leverdysfunktion, leverskada, särskilt vid långtidsbehandling, akut hepatit |
| | Ingen känd frekvens | Leverinsufficiens |
| Hud och subkutan vävnad | Vanliga | Hudreaktioner |
| | Mindre vanliga | Urtikaria, pruritus, purpura (inklusive allergisk purpura), hudutslag |
| | Mycket sällsynta | Bullösa reaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), erythema multiforme och alopeci Ljuskänslighetsreaktioner och allergisk vaskulit. I enstaka fall svåra hudinfektioner och mjukvävnadskomplikationer vid vattkoppsinfektion (se även "Infektioner och infestationer"). |
| | Ingen känd frekvens | Biverkningar med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Sällsynta | Stel nacke |
| Njurar och urinvägar | Mindre vanliga | Minskad urinutsöndring och bildning av ödem, särskilt hos patienter med arteriell hypertoni eller njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom, interstitiell nefrit som kan åtföljas av akut njurinsufficiens. |
| | Sällsynta | Njurvävnadsskada (papillär njurnekros), särskilt vid långtidsbehandling, ökad koncentration av urinsyra i serum |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Vanliga | Smärta och brännande känsla vid administreringsstället |

| | | |
|--|---------------------|--|
| | Ingen känd frekvens | Reaktioner vid injektionsstället, såsom svullnad, hematom eller blödning |
|--|---------------------|--|

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Rubbningar i det centrala nervsystemet som innefattar huvudvärk, förvirring, nystagmus, tinnitus, yrsel, svindel, medvetlöshet, kramper (främst hos barn) och ataxi samt buksmärta, illamående och kräkningar kan förekomma som symtom på en överdos. Dessutom är gastrointestinal blödning samt lever- och njurfunktionsstörningar möjliga. Därtill kan hypotoni, hyperkalemi, hypotermi, andningsdepression och cyanos förekomma.

Vid allvarlig förgiftning kan metabolisk acidosis förekomma.

Behandling

Behandlingen är symtomatisk och det finns ingen specifik antidot.

De terapeutiska möjligheterna för behandling av förgiftning styrs av omfattning, nivå och de kliniska symtomen i enlighet med gängse rutiner för intensivvård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: *Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID. Propionsyraderivat. Ibuprofen.*

ATC-kod: *M01AE01*

Ibuprofen tillhör gruppen icke-steroida antiinflammatoriska medel som i sedvanliga djurstudier med inflammationsmodeller har visat sig vara effektivt, antagligen genom inhibering av prostaglandinsyntesen. Hos människor har ibuprofen en febernedsättande effekt och minskar inflammatorisk smärta och svullnad. Därtill inhiberar ibuprofen reversibelt ADP- och kollageninducerad trombocyttaggregation.

Experimentella data antyder att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation kompetitivt när de doseras tillsammans. Vissa farmakodynamiska studier har visat att en minskad effekt av acetylsalicylsyra på tromboxanbildning och trombocyttaggregation förekom när enkeldoser av ibuprofen 400 mg togs inom 8 timmar före eller inom 30 minuter efter dosering av acetylsalicylsyra med omedelbar frisättning (81 mg). 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 minskar den hjärtskyddande effekten av låga doser acetylsalicylsyra. Ingen klinisk relevant effekt anses sannolik vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 4.5).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ibuprofen B. Braun administreras intravenöst. Därför förekommer ingen absorptionsprocess och biotillgängligheten av ibuprofen är 100 %.

Efter intravenös administrering av ibuprofen hos människa uppnås den maximala koncentrationen (C_{max}) av (S)-enantiomeren (aktiv) och (R)-enantiomeren efter ungefär 40 minuter med en infusionshastighet på 30 minuter.

Distribution

Den uppskattade distributionsvolymen är 0,11–0,21 l/kg.

Ibuprofen binds i stor utsträckning till plasmaprotein, huvudsakligen till albumin.

Metabolism

Ibuprofen metaboliseras i levern till två inaktiva metaboliter och tillsammans med icke metaboliserad ibuprofen utsöndras dessa via njurarna antingen i oförändrad form eller som konjugat.

Efter oralt intag absorberas ibuprofen delvis redan i magsäcken och sedan fullständigt i tunntarmen. Efter metabolism i levern (hydroxylering, karboxylering) utsöndras de farmakologiskt inaktiva metaboliterna fullständigt, huvudsakligen via njurarna (90 %) men också via gallan.

Eliminering

Utsöndringen via njurarna är snabb och fullständig. Eliminationshalveringstiden är ungefär 2 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Ibuprofens area under kurvan för plasmakoncentration-tid efter en enkeldos ibuprofen (i dosintervallet 200–800 mg) uppvisar linjäritet.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det finns ett samband mellan plasmakoncentrationen av ibuprofen, dess farmakodynamiska egenskaper och allmänna säkerhetsprofil. Ibuprofens farmakokinetik är stereoselektiv efter intravenös och oral administrering.

Verkningsmekanismen och farmakologin för intravenöst ibuprofen skiljer sig inte från mekanismen för oralt ibuprofen.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild nedsatt njurfunktion har ökad obunden (S)-ibuprofen, högre AUC-värden för (S)-ibuprofen och ökad enantiomer AUC (S/R)-kvot rapporterats jämfört med friska kontroller.

Hos patienter med njursjukdom i slutskede som erhåller dialys var medelvärdet av den fria fraktionen av ibuprofen ungefär 3 % jämfört med ungefär 1 % hos friska frivilliga. Svår njurfunktionsnedsättning kan resultera i ackumulering av ibuprofenmetaboliter. Klinisk signifikans av denna effekt är ej känd. Metaboliterna kan tas bort via hemodialys (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pughs score 6-10) behandlade med racemiskt ibuprofen observerades i genomsnitt en tvåfaldig förlängning av halveringstiden och den enantiomera AUC-kvoten (S/R) var signifikant lägre än hos friska kontroller, vilket tyder på en

försämring av metabol inversion av (R)-ibuprofen till den aktiva (S)-enantiomeren (se avsnitt 4.3 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurtester visade sig subkronisk och kronisk toxicitet för ibuprofen huvudsakligen som lesioner och sår i magtarmkanalen. *In vitro*- och *in vivo*-studier gav inga kliniskt relevanta belägg för en mutagen potential för ibuprofen. I studier på råttor och möss hittades inga belägg för karcinogen effekt för ibuprofen.

Ibuprofen ledde till hämmad ovulation hos kaniner och försämrad implantation hos flera djurarter (kanin, råtta, mus). Experimentella studier på råttor och kaniner har visat att ibuprofen passerar placentan. Efter administrering av doser som är toxiska för modern inträffade en ökning av förekomsten av missbildningar (kammarseptumdefekter) hos avkommor av råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-arginin
Natriumklorid
Saltsyra (för justering av pH)
Natriumhydroxid (för justering av pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Ur en mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsförhållanden efter första öppnandet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 ml LDPE-flaskor med Twincap-lock. Förpackningsstorlekarna är 10 flaskor och 20 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Läkemedlet är avsett för engångsbruk; oanvänd lösning ska kasseras. Före administrering ska lösningen granskas visuellt för att försäkra att den är klar och färglös till svagt gul. Lösningen ska inte användas om partiklar observeras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Tyskland

Postadress:
34209 Melsungen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33914

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.4.2017
Datum för den senaste förnyelsen: 21.06.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.02.2023