

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibuxin 400 mg jauhe

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen annosjauhepussi sisältää 400 mg ibuprofeenia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Glukoosi

Sorbitoli E 420

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe.

Valkoinen tai lähes valkoinen, sitruunantuoksuinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ibuxin on tarkoitettu lievän tai kohtalaisen kivun ja/tai kuumeen lyhytaikaiseen, oireenmukaiseen hoitoon.

Ibuxin on tarkoitettu yli 40 kg painavien (12-vuotiaiden ja vanhempien) nuorten ja aikuisten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

| <i>Paino (ikä)</i> | <i>Kerta-annos</i> | <i>Enimmäisvuorokausiannos</i> |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| ≥ 40 kg (aikuiset ja vähintään 12 vuotta täyttäneet nuoret) | 400 mg ibuprofeenia (1 annosjauhepussi) | 1 200 mg ibuprofeenia (3 annosjauhepussia) |

Annosvälit on valittava oireiden ja enimmäisvuorokausiannoksen mukaan. Annosvälin on kuitenkin oltava vähintään 6 tuntia. Suositeltua enimmäisvuorokausiannosta ei saa ylittää.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat:

Annostusta ei tarvitse muuttaa. Valmisteen haittavaikutusprofiiliin (ks. kohta 4.4) vuoksi iäkkäitä potilaita on kuitenkin seurattava erityisen huolellisesti.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosmuutoksiin ei ole tarvetta lievän tai kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (vaikea munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2)

Annosmuutoksiin ei ole tarvetta lievän tai kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä (vaikea maksan vajaatoiminta, ks. kohta 4.3).

Vain lyhytaikaiseen käyttöön.

Jos nuori potilas tarvitsee tätä lääkettä yli 3 vuorokauden ajan tai jos oireet pahenevat, on otettava yhteys lääkäriin.

Jos aikuinen tarvitsee tätä lääkettä kuumeen hoitoon yli 3 vuorokauden ajan tai kivun lievitykseen yli 4 vuorokauden ajan, tai jos oireet pahenevat, on otettava yhteys lääkäriin.

Antotapa

Suun kautta.

Annosjauheen voi ottaa ilman nestettä, sillä jauhe liukenee kielellä ja on sitten nieltävissä syljen mukana. Tätä lääkevalmistetta voi siten käyttää myös tilanteissa, joissa nestettä ei ole saatavilla. Herkkävatsaisten suositellaan ottavan ibuprofeenilääkkeet ruokailun yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aikaisempi asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden (NSAID:n) käytön yhteydessä ilmennyt bronkospasmi, astma, nuha, angioedeema tai urtikaria.
- Selvittämättömät verisolujen muodostumiseen liittyvät häiriöt.
- Akuutti maha-/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto, tai aiemmin toistuneet episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodia).
- Aiemmin sairastettu ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.
- Aivoverenvuoto tai muut aktiiviset verenvuodot.
- Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.
- Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV).
- Vaikea elimistön kuivumistila (oksentelun, ripulin tai riittämättömän nesteen saannin vuoksi).
- Raskauden viimeinen kolmannes (ks. kohta 4.6).
- Alle 40 kg painava nuori tai alle 12-vuotias lapsi, sillä tämä vahvuus on silloin sopimaton sisältämänsä liian suuren vaikuttavan aineen määrän vuoksi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Muut tulehduskipulääkkeet

Ibuprofeenin samanaikaista käyttöä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa (mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi 2:n estäjät, eli koksibit) on vältettävä.

Iäkkäät potilaat

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat tavallista herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.3).

Ruoansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot

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

Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla aiemmin on ollut ruoansulatuskanavan haavauma ja etenkin, jos siihen on liittynyt verenvuotoa tai perforaatio (ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito on aloitettava pienimmällä mahdollisella

lääkeannoksella. Suojaavien lääkkeiden, kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien määräämistä näille potilaille on myös harkittava. Suojaavia lääkkeitä on myös harkittava potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka saattaa lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. edempänä sekä kohta 4.5).

Jos potilaalla on aiemmin ilmennyt ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia ja etenkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen on ilmoitettava lääkärille kaikista epätavallisista ruoansulatuskanavaan liittyvistä oireista (etenkin ruoansulatuskanavan verenvuodoista) erityisesti, jos näitä ilmenee jo hoidon alkuvaiheessa.

Potilaita, jotka samanaikaisesti käyttävät muita haavauman tai verenvuodon riskiä mahdollisesti lisääviä lääkkeitä, kuten kortikosteroideja, antikoagulantteja (kuten varfariini), selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI:t) ja verihiutaleiden aggregaatiota estäviä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) on kehoitettava erityiseen varovaisuuteen (ks. kohta 4.5).

Jos ibuprofeenia käyttävillä potilailla ilmenee ruoansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, on ibuprofeenin käyttö lopetettava (ks. kohta 4.3).

Tulehduskipulääkkeitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on ollut jokin ruoansulatuskanavan sairaus, kuten haavainen paksusuolen tulehdus tai Crohnin tauti, sillä näiden sairauksien oireet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

Varovaisuuteen on syytä (potilaan olisi keskusteltava lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa) ennen ibuprofeenihoidon aloittamista potilaille, joilla on ilmennyt korkea verenpainetta ja/tai sydämen vajaatoimintaa, sillä nesteen kertymistä, kohonnutta verenpainetta ja turvotuksia on raportoitu tulehduskipulääkityksen yhteydessä.

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

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

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

Vaikeat ihoreaktiot

Vakavia, joskus jopa kuolemaan johtaneita ihoreaktioita, kuten eksfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä on raportoitu hyvin harvoina tapauksina tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Potilaat vaikuttavat olevan kaikkein alttiimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheessa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Akuutista yleistyneestä eksantematoottisesta pustuloosista (AGEP) on ilmoitettu ibuprofeenia sisältävien tuotteiden yhteydessä. Ibuprofeenin käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Vesirokko voi poikkeustapauksissa aiheuttaa vakavia ihon ja pehmytkudosten tulehduksellisia jälkisairauksia. Toistaiseksi tulehduskipulääkkeiden mahdollista myötävaikutusta näiden infektioiden pahenemisessa ei voida pois sulkea, joten ibuprofeenin käyttöä on syytä välttää vesirokon yhteydessä.

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

Munuaisvaikutukset

Ibuprofeeni vaikuttaa munuaisperfuusioon ja voi tämän takia aiheuttaa natriumin, kaliumin ja nesteen kertymistä potilaille, joilla ei ole aiemmin ollut munuaisten toimintahäiriöitä. Tämä voi aiheuttaa turvotusta tai johtaa jopa sydämen vajaatoimintaan tai kohonneeseen verenpaineeseen herkällä potilailla.

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

Pediatriset potilaat

Kuivumistilaan joutuneille lapsille ja nuorille on olemassa riski kehittyä munuaisten vajaatoiminta.

Muuta huomioitavaa

Ibuprofeenia on käytettävä vasta erityisen huolellisen hyöty/haitta-arvioinnin jälkeen potilaille, joilla on:

- systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja sekamuotoinen sidekudossairaus, sillä aseptisen meningiitin riski on tavallista suurempi (ks. kohta 4.8)
- synnynnäinen porfyriinimetabolian häiriö (esim. akuutti intermittoiva porfyria).

Erytyisen huolelliseen lääkärin seurantaan on tarve, jos potilaalla on:

- jokin ruoansulatuskanavan sairaus tai krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (haavainen paksusuolentulehdus, Crohnin tauti)
- kohonnut verenpaine ja/tai sydämen vajaatoiminta
- munuaisten vajaatoiminta (äkillistä munuaisten toiminnan heikentymistä voi ilmetä potilailla, joilla on jokin munuaissairaus jo ennestään)
- kuivumistila
- maksan toimintahäiriö
- heinänuha, nenäpolyppejä, nenän limakalvojen krooninen turvotus tai krooninen ahtauttava keuhkosairaus, sillä tällöin on tavallista suurempi riski allergisille reaktioille. Allergiset reaktiot voivat ilmetä astmakohtauksina (ns. kipulääkeastma), Quincken edeemana tai urtikariana.
- jo ilmennyt allergisia reaktioita muille aineille, sillä riski yliherkkyyksireaktioille ibuprofeenin käytön yhteydessä on tällöin tavallista suurempi.
- Lisäksi erityisen huolellinen lääkärin seuranta on tarpeen ibuprofeenin käytössä heti suurten kirurgisten toimenpiteiden jälkeen.

Vaikeita akuutteja yliherkkyyksireaktioita (esim. anafylaktinen sokki) on havaittu harvoissa tapauksissa. Hoito on keskeytettävä heti ensimmäisten yliherkkyyteen viittaavien merkkien ilmetessä.

Terveystenhoitohenkilöstön on aloitettava yliherkkyysoireiden oireenmukainen hoito.

Ibuprofeeni saattaa ohimenevästi estää verihiihtaleiden aggregaatiota. Potilaita, joilla on veren hyytymishäiriöitä, on siksi seurattava tarkoin.

Pitkäaikaisessa ibuprofeenin käytössä potilaan maksa-arvoja, munuaisten toimintaa ja verenkuvaa on tarkkailtava säännöllisesti.

Mikä tahansa päänsärkyyn käytettävän kipulääkkeen pitkittynyt käyttö voi pahentaa päänsärkyä entisestään. Tällaisissa tapauksissa, tai tällaista epäiltäessä, potilaan on hakeuduttava lääkärin hoitoon ja kipulääkitys on lopetettava. Särkylääkepäänsärkyä on syytä epäillä, jos potilaan päätä särkee toistuvasti tai päivittäin huolimatta hänen säännöllisestä päänsärkylääkkeiden käytöstään (tai tästä syystä johtuen).

Yleisesti ottaen kipulääkkeiden tapakäyttö, erityisesti erilaisilla kipulääkeyhdistelmillä, voi aiheuttaa pysyviä munuaisvaurioita ja johtaa munuaisten vajaatoiminnan riskiin (särkylääkenefropatia).

Samanaikainen alkoholin käyttö voi lisätä tulehduskipulääkkeisiin liittyvien haittavaikutusten esiintyvyyttä (koskee etenkin ruoansulatuskanavaan tai keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia).

Naisten hedelmällisyys, ks. kohta 4.6.

Apuaineet

Sisältämänsä isomalt 720 vuoksi tämä lääkevalmiste sisältää vapaata glukoosia ja sorbitolia E 420 Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin ibuprofeenin ja seuraavien lääkeaineiden yhteiskäytössä on syytä varovaisuuteen:

Muut tulehduskipulääkkeet ja salisylaatit

Useiden tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi synergististen vaikutusten vuoksi lisätä ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen riskiä. Ibuprofeenin ja muiden tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttöä on siksi vältettävä (ks. kohta 4.4).

Digoksiini, fenytoiini, litium

Ibuprofeenin samanaikainen käyttö digoksiinin, fenytoiinin tai litiumin kanssa voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa. Litium-, digoksiini- ja fenytoiinipitoisuuksien seuranta seerumista ei kuitenkaan yleensä tarvita, kun ibuprofeenin käytössä noudatetaan annettuja ohjeita (käyttö enintään 3–4 vrk:n ajan).

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

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. Potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät tai iäkkäät potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt), ibuprofeenin ja ACE:n estäjän, beetasalpaajan tai angiotensiini II -reseptorin salpaajan ja syklo-oksigeenasia estävän lääkkeen samanaikainen käyttö voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen. Seurauksena voi olla jopa akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuvaa. Näin ollen kyseisten yhdistelmien käytössä on syytä varovaisuuteen, etenkin iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaistoiminnan seuranta on harkittava yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana. Ibuprofeenin ja kaliumia säästävien diureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalemiaan.

Kortikosteroidit

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

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

Lisääntynyt ruoansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Asetyyliisalisyylihapo

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

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida pienen asetyyliisalisyylihapoannoksen vaikutuksen verihiiutaleiden 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 voisi heikentää pieniannoksisen asetyyliisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

Metotreksaatti

Tulehduskipulääkkeet estävät metotreksaatin tubulaarista erittymistä, jolloin voi esiintyä tiettyjä aineenvaihduntaan liittyviä yhteisvaikutuksia, jotka johtavat metotreksaatin puhdistuman pienenemiseen. Ibuprofeenin käyttö 24 tuntia ennen metotreksaatin käyttöä tai 24 tunnin kuluessa sen jälkeen saattaa aiheuttaa metotreksaattipitoisuuden suurentumista ja sen toksisten vaikutusten voimistumista. Tulehduskipulääkkeiden ja suurten metotreksaattiannosten samanaikaista käyttöä on siksi vältettävä. Yhteisvaikutusten mahdollisuus on huomioitava myös pienten metotreksaattiannosten käytön yhteydessä, etenkin jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt. Yhdistelmähoidon yhteydessä on seurattava munuaisten toimintaa.

Siklosporiini

Siklosporiinin käyttöön liittyvä munuaisvaurion vaara suurenee, kun sitä käytetään samanaikaisesti tiettyjen tulehduskipulääkkeiden kanssa. Tätä vaikutusta ei voida sulkea pois myöskään käytettäessä siklosporiinia samanaikaisesti ibuprofeenin kanssa.

Antikoagulantit

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

Sulfonyyliureat

Tulehduskipulääkkeet voivat lisätä sulfonyyliureoiden hypoglykeemistä vaikutusta. Veren sokeritason seurantaa suositellaan samanaikaisen käytön yhteydessä.

Kolestyramiini

Kolestyramiinin ja ibuprofeenin samanaikainen käyttö johtaa ibuprofeenin imeytymisen pitkittymiseen ja vähenemiseen (25 %). Näiden lääkevalmisteiden annon välillä on oltava vähintään tunti.

Takrolimuusi

Näiden kahden lääkeaineen samanaikainen käyttö lisää riskiä munuaistoksisille vaikutuksille.

Tsidovudiini

Hemartroosin ja hematooman suurentuneeseen riskiin viittaavia merkkejä on havaittu HIV-positiivisilla hemofiliapotilailla samanaikaisen tsidovudiinin ja ibuprofeenin käytön yhteydessä.

Probenesidi ja sulfiinipyratsoni

Probenesidiä tai sulfiinipyratsonia sisältävät lääkkeet saattavat hidastaa ibuprofeenin erittymistä.

Kinoloniantibiootit

Eläintutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että tulehduskipulääkkeet saattavat lisätä kinoloniantibiootteihin liittyvien kouristuskohtausten riskiä. Tulehduskipulääkkeitä ja kinoloniantibiootteja käyttävien potilaiden riski kouristuskohtauksille saattaa olla tavallista suurempi.

CYP2C9:n estäjät

Ibuprofeenin yhtäaikainen käyttö CYP2C9:n estäjien kanssa voi lisätä altistusta ibuprofeenille (CYP2C9:n substraatti). Tutkimuksessa vorikonatsoli ja flukonatsoli (CYP2C9:n estäjiä) suurensivat S (+)-ibuprofeenin altistusta noin 80 - 100 %. Ibuprofeeniannoksen pienentämistä

on harkittava voimakkaiden CYP2C9:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä, varsinkin jos ibuprofeenia annetaan suurina annoksina yhteiskäytössä vorikonatsolin tai flukonatsolin kanssa.

Aminoglykosidit

Tulehduskipulääkkeet voivat hidastaa aminoglykosidiantibioottien eliminaatiota ja lisätä niiden toksisuutta.

Rohdosuutteet

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

Alkoholi

Jatkuvasti alkoholia käyttävien henkilöiden (14 - 20 annosta viikossa tai enemmän) on vältettävä ibuprofeenin käyttöä, sillä näissä tapauksissa merkittävien ruoansulatuskanavaan liittyvien haittavaikutusten (myös verenvuotojen) riski on suurentunut.

Mifepristoni

Jos tulehduskipulääkkeitä käytetään 8 - 12 päivän kuluessa mifepristonin annosta, ne saattavat heikentää mifepristonin tehoa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin estolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö varhaisraskauden 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 hedelmöittyneiden munasolujen menetykseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja alkio-/sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimestön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ibuprofeenia ei pitäisi käyttää, ellei käyttö ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää ibuprofeenia, olisi käytettävä mahdollisimman pientä annosta mahdollisimman lyhyen aikaa.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana

- voi altistaa sikiön:
 - sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
 - munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen
- voi raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:
 - verihitaleiden aggregaation estoon ja mahdolliseen vuotoajan pitenemiseen jopa jo pieniä annoksia käytettäessä
 - kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen ja pitkittyneeseen synnytykseen.

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

On olemassa jonkinasteista näyttöä siitä, että ibuprofeenin käyttö saattaisi heikentää naisten hedelmällisyyttä ovulaatioon kohdistuvan vaikutuksen kautta. Tämä vaikutus kuitenkin korjaantuu, kun lääkitys lopetetaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kun lääkettä otetaan ohjeiden mukaisesti, ibuprofeenilla ei yleensä ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Koska ibuprofeenin käytön yhteydessä saattaa esiintyä haittavaikutuksia, kuten väsymystä, huimausta ja näköhäiriöitä, reaktiokyky sekä ajokyky ja koneiden käyttökyky saattavat yksittäisissä tapauksissa heiketä. Samanaikainen alkoholin käyttö voimistaa tätä vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruoansulatuskanavaan. Ruoansulatuskanavan haavaumia, perforaatioita tai verenvuotoja voi esiintyä. Nämä voivat joskus olla potilaan henkeä uhkaavat, etenkin iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, dyspepsiaa, vatskipua, veriulosteita, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta ja koliitin tai Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4.) on raportoitu lääkkeen käytön jälkeen. Harvemmin on todettu gastriittia. Etenkin ruoansulatuskanavan verenvuotojen esiintyminen riippuu käytetyn annoksen suuruudesta ja hoidon kestosta.

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

Kliiniset tutkimukset ja epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2 400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppatapauksien 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 yleisyyden arviointiin

Haittavaikutusten luetteloon on sisällytetty kaikki ibuprofeenihoidon aikana havaitut haittavaikutukset, myös sellaiset, joita on todettu reumapotilailla suurin annoksin toteutetun pitkäaikaishoidon yhteydessä. Luetteloon merkityt yleisyysluokitukset niiden haittavaikutusten osalta, joita ilmenee useammin kuin hyvin harvoin, perustuvat lyhytaikaisessa käytössä ja alle 1 200 mg:n suun kautta otetuin vuorokausiannoksin tai alle 1 800 mg:n peräpuikkoina annetuina vuorokausiannoksin toteutetun ibuprofeenihoidon yhteydessä raportoituihin haittavaikutuksiin.

Seuraavien haittavaikutusten osalta on huomioitava, että ne ovat pääosin annoksesta riippuvaisia ja vaihtelevat yksilöllisesti.

Infektiot

Hyvin harvinaiset: Infektioihin liittyvien tulehdustilojen pahenemista (esim. nekrotisoivan faskiitin kehittymistä) on kuvattu NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä. Tämä haittavaikutus saattaa liittyä tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismiin.

Jos potilaalle ilmestyy infektiioon viittaavia oireita tai jos tällaiset oireet pahenevat ibuprofeenin käytön aikana, potilaan olisi välittömästi hakeuduttava lääkärin hoitoon. Lääkärin on selvitettävä, onko potilas infektiolääkityksen/antibioottihoidon tarpeessa.

Hyvin harvinaiset: Aseptisen meningiitin oireita, kuten niskajäykkyyttä, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, kuumetta tai tajunnan tason hämartymistä, on kuvattu ibuprofeenin käytön yhteydessä. Autoimmuunihäiriöistä (SLE, sekamuotoinen sidekudostauti) kärsivät potilaat näyttäisivät olevan tavallista alttiimpia tämänkaltaiselle reaktiolle.

Veri ja imukudos

Hyvin harvinaiset: Verisolujen muodostumiseen liittyvät häiriöt (anemia, leukopenia, trombosytopenia, pansytopenia, agranulosytoosi). Ensimmäiset merkit tällaisista häiriöistä voivat olla kuume, kurkkukipu, pinnalliset haavaumat suussa, influenssan kaltaiset oireet, vaikea uupumus, nenä- ja ihoverenvuodot. Tällaisissa tapauksissa potilasta on ohjeistettava välittömästi lopettamaan lääkkeen käyttö, olemaan käyttämättä mitään kipu- tai kuumelääkettä omatoimisesti, sekä kääntymään lääkärin puoleen.

Pitkäaikaishoidon yhteydessä verenkuvaa on seurattava säännöllisin välein.

Immuunijärjestelmä

Melko harvinaiset: Yliherkkyysoireet ihottuman ja kutinan kera, kuten myös astmakohtaukset (joihin voi liittyä verenpaineen laskua). Potilasta on ohjeistettava välittömästi ilmoittamaan tällaisista haittavaikutuksista lääkärille sekä lopettamaan ibuprofeenin käytön.

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

Jos jokin näistä oireista ilmenee (mikä on mahdollista jopa ensimmäisen käyttökerran yhteydessä), on välitön lääkärin hoito tarpeen.

Psyykkiset häiriöt

Hyvin harvinaiset: Psykoottiset reaktiot, masennus.

Hermosto

Melko harvinaiset: Keskushermoston toimintaan liittyvät häiriöt, kuten päänsärky, huimaus, unettomuus, kiihtyneisyys, ärtyneisyys tai uupumus.

Silmät

Melko harvinaiset: Näköhäiriöt. Potilasta on ohjeistettava välittömästi ilmoittamaan tällaisista häiriöistä lääkärille sekä lopettamaan ibuprofeenin käytön.

Kuulo ja tasapainoelin

Harvinaiset: Tinnitus.

Sydän

Hyvin harvinaiset: Sydämentykytykset, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti.

Verisuonisto

Hyvin harvinaiset: Valtimoperäinen hypertensio.

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: 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 suutulehdus, 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, mustia veriulosteita tai verioksennuksia.

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudus

Melko harvinaiset: Erilaiset ihottumat.

Hyvin harvinaiset: Rakkulaiset ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), hiustenlähtö.

Yksittäistapauksissa vesirokon yhteydessä saattaa ilmetä vakavia ihotulehduksia pehmytkudoskomplikaatioiden kera (ks. myös alaotsikko ”Infektiot”).

Yleisyys tuntematon: Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS-oireyhtymä), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), valoherkkyysoireyhtymät.

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinaiset: Munuaisten kudosaauriot (papillaarinen nekroosi), etenkin pitkäaikaisessa käytössä; kohonneet virtsahappopitoisuudet seerumissa.

Hyvin harvinaiset: Virtsan erityksen väheneminen ja turvotukset, etenkin valtimoperäistä hypertensiota tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla; nefroottinen oireyhtymä; interstitiaalinfriitti, johon voi liittyä akuuttia munuaisten vajaatoimintaa.

Näin ollen munuaistoimintaa on seurattava säännöllisesti.

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) (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Useimmille potilaille, jotka ovat ottaneet kliinisesti merkittäviä määriä tulehduskipulääkkeitä, kehittyi yliannostuksen oireina ainoastaan pahoinvointia, oksentelua, sydäneläin kipua tai harvoissa tapauksissa ripulia. Tinnitusta, päänsärkyä, pyörrytystä, huimausta ja ruoansulatuskanavan verenvuotoja voi myös esiintyä. Vaikea-asteisemmissa myrkytystapauksissa on esiintynyt keskushermostoon kohdistuvaa toksisuutta, joka voi ilmetä uneliaisuutena, ajoittaisena kiihtymyksenä sekä sekavuutena tai koomana. Satunnaisesti potilaille voi kehittyä kouristuksia. Lapsilla voi esiintyä myoklonisia kouristuksia. Vaikea-asteisissa myrkytystiloissa voi ilmetä metabolista asidoosia ja protrombiiniaika/INR voi pidentyä, mikä johtuu todennäköisesti verenkierrossa olevista hyytymistekijöistä. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, maksavaurioita, matalaa verenpainetta, hengitystoiminnan lamaantumista ja syanoosia voi myös ilmetä. Astmaatikoilla astma voi pahentua.

Hoito

Yliannostuksen hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. On varmistettava, että hengitystiet ovat avoimet ja sydämen toimintaa sekä muita elintoimintoja on seurattava, kunnes potilaan tila on vakaa. Mahahuuhtelu tai suun kautta otettavan lääkehiilen anto on paikallaan, jos potilas saapuu vastaanotolle tunnin kuluessa siitä, kun hän on ottanut ibuprofeenia yli 400 mg/painokilo. Jos ibuprofeeni on jo imeytynyt, potilaalle tulisi antaa emäksisiä aineita tehostamaan happaman ibuprofeenin erittymistä virtsaan. Jos potilaalla on toistuvia tai pitkittyneitä kouristuksia, ne on hoidettava suonensisäisellä diatsepaamilla tai loratsepaamilla. Muut hoitotoimenpiteet voivat olla tarpeen potilaan kliinisen tilan mukaan. Astmaoireisiin on annettava keuhkoputkia laajentavaa lääkettä. Spesifistä antidoottia ei ole saatavilla. Munuaisten ja maksan toimintaa on seurattava huolellisesti.

Potilasta on seurattava vähintään neljän tunnin ajan mahdollisesti myrkyllisen yliannoksen ottamisen jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet; propionihappojohdokset
ATC-koodi: M01AE01

Vaikutusmekanismi

Ibuprofeeni on ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke, jonka tavanomaisten kivun ja tulehduksen koe-eläinmallien avulla on osoitettu vaikuttavan prostaglandiinisynteesin eston kautta. Ihmisillä ibuprofeenilla on kuumetta alentava, tulehdusperäistä kipua lievittävä ja turvotusta vähentävä vaikutus. Lisäksi ibuprofeeni aikaansaa reversiibelin, ADP:n ja kollageenin indusoiman verihiutaleaggregaation eston.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ibuprofeeni imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta, ja hyötyosuus on noin 80 - 90 %. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 2,25 - 2,5 tunnissa (mediaaniarvo), kun suun kautta otettava annosjauhe otetaan paasto-olosuhteissa.

Jakautuminen

Ibuprofeeni sitoutuu vahvasti plasman proteiineihin (99 %). Ibuprofeenin jakautumistilavuus on pieni, aikuisilla noin 0,12 - 0,2 l/kg.

Biotransformaatio

Ibuprofeeni metaboloituu nopeasti maksan sytokromi P450:n (pääosin CYP2C9:n) toiminnan kautta kahdeksi inaktiiviseksi päämetaboliitiksi, 2-hydroksi-ibuprofeeniksi ja 3-karboksi-ibuprofeeniksi. Suun kautta otetusta ibuprofeenista hieman alle 90 % annoksesta erittyy virtsaan hapettuneina metaboliitteina tai niiden glukuronidikonjugaatteina. Hyvin pieniä ibuprofeenimääriä erittyy muuttumattomina virtsaan.

Eliminaatio

Erittyminen munuaisten kautta on sekä nopeaa että täydellistä. Eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia. Ibuprofeeni on käytännössä erittynyt kokonaan 24 tunnin kuluttua viimeisestä lääkeannoksesta.

Erityispopulaatioryhmät

Iäkkäät

Nuorten ja iäkkäiden potilaiden farmakokineettisessä profiilissa ja virtsaan erittymisessä on vain vähäisiä, kliinisesti merkityksettömiä eroja edellyttäen, ettei potilaan munuaisten toiminta ole heikentynyt.

Pediatriset potilaat

Systeeminen altistus ibuprofeenille näyttäisi olevan samankaltainen kuin aikuisilla, kun hoitoannoksia säädetään lapsipotilaiden painon mukaan (5 - 10 mg/kg) vähintään 1-vuoden ikäisillä lapsilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten lievää vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on raportoitu suurempi vapaan (S)-ibuprofeenin osuus, suurempi (S)-ibuprofeenin AUC-arvo ja suurempi enantiomeerien AUC:n (S/R)-suhde kuin terveillä verrokeilla.

Dialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla vapaan ibuprofeenin osuus oli noin 3 % verrattuna terveiden vapaaehtoisten noin 1 %:iin. Vaikea munuaisten vajaatoiminta voi johtaa ibuprofeenin metaboliittien kertymiseen elimistöön. Tämän ilmiön merkitystä ei tunneta. Metaboliitit voidaan poistaa hemodialyysin avulla (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Alkoholiperäinen maksasairaus, johon liittyy lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, ei aiheuttanut merkittäviä farmakokineettisiä muutoksia.

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla kirroosipotilailla (Child-Pugh-pisteet 6 - 10), joita hoidettiin raseemisella ibuprofeenilla, todettiin keskimäärin kaksinkertainen puoliintumisaika, ja enantiomeerien (S/R) AUC:n suhde oli huomattavasti pienempi kuin terveillä verrokeilla. Tämä puolestaan viittaa heikentyneeseen metabolisesti inaktiivisen (R)-ibuprofeenin muuntumiseen aktiiviseksi (S)-enantiomeeriksi (ks. kohdat 4.2, 4.3, ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ibuprofeenin subkrooninen ja krooninen toksisuus ilmeni eläinkokeissa pääasiassa ruoansulatuskanavan vaurioina ja haavaumina. *In vitro*- ja *in vivo*-kokeissa ei ole todettu kliinisesti merkittäviä löydöksiä ibuprofeenin mutageenisuudesta. Rotilla ja hiirillä ei ole myöskään todettu viitteitä karsinogeenisista vaikutuksista.

Ibuprofeenin on todettu estävän ovulaatiota kaneilla ja heikentävän munasolun kiinnittymistä eri eläinlajeilla (kani, rotta, hiiri). Kokeelliset tutkimukset rotilla ja kaneilla ovat osoittaneet ibuprofeenin läpäisevän istukan. Emoille toksisilla annoksilla epämuodostumien ilmaantuvuus lisääntyi rotilla (esim. kammioden väliseinän defektit).

Vaikuttavalla aineella (ibuprofeeni) saattaa esiintyä ympäristöön kohdistuvia riskejä vesistöissä etenkin kaloille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Isomalt 720 (sisältää glukoosia ja sorbitolia),
sitruunahappo,
asesulfaamikalium (E 950),
glyserolidistearaatti (tyyppi I),
sitruuna-aromi [luonnolliset makuaineet, maltodekstriini, alfa-tokoferoli (E 307)]

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kerta-annospussi jossa seuraavat kerrokset: PET (ulkokerros) / alumiinifolio / PE (sisäkerros).
Pakkauskoot: 10, 12, 20 ja 24 annosjauhetta.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33297

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.7.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.1.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibuxin 400 mg oralt pulver

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse innehåller 400 mg ibuprofen.

Hjälpämnen med känd effekt

Glukos

Sorbitol E 420

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oralt pulver.

Vitt eller nästan vitt, citrondoftande pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ibuxin är avsett för symtomatisk korttidsbehandling av lindrig eller måttlig smärta och/eller feber. Ibuxin är avsett för behandling av vuxna och ungdomar (minst 12 år) med en vikt på mer än 40 kg.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

| <i>Vikt (ålder)</i> | <i>Engångsdos</i> | <i>Maximal dygnsdos</i> |
|------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
| ≥ 40 kg (vuxna och ungdomar på minst 12 år) | 400 mg ibuprofen (1 dospåse pulver) | 1 200 mg ibuprofen (3 dospåsar pulver) |

Doseringsintervall ska väljas enligt symtom och maximal dygnsdos. Dosmellanrummet ska dock vara minst 6 timmar. Rekommenderad dygnsdos får inte överskridas.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter:

Ingen dosjustering krävs. På grund av biverkningsprofilen (se avsnitt 4.4) krävs en noggrannare uppföljning än vanligt hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar krävs vid lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (svår njurinsufficiens, se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2)

Inga dosjusteringar krävs vid lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (svår leverinsufficiens, se avsnitt 4.3).

Endast för kortvarigt bruk.

Om en ung patient behöver använda läkemedlet i mer än 3 dygn eller om symtomen blir värre, ska läkare kontaktas.

Om någon vuxen behöver detta läkemedel för behandling av feber i mer än 3 dygn eller för lindring av smärta i mer än 4 dygn, eller om symtomen blir värre, ska läkare kontaktas.

Administreringsätt

Oral användning.

Pulvret behöver inte tas med vätska, eftersom det upplöses direkt på tungan och sedan kan sväljas ned med saliven. Denna läkemedelsform kan därför användas också vid tillfällen då ingen vätska finns att tillgå. För patienter med känslig mage rekommenderas intag av ibuprofenläkemedel i samband med måltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare uppkomst av bronkospasm, astma, snuva, angioödem eller urtikaria i samband med bruk av något NSAID-läkemedel.
- Störningar i blodbildningen utan fastställd orsak.
- Akut ventrikel- eller duodenalsår, blödning orsakat av sådant sår, eller tidigare återkommande episoder av gastrointestinala sår/blödningar (minst två bekräftade episoder).
- Tidigare gastrointestinal blödning eller perforation i samband med behandling med NSAID.
- Cerebrovaskulära eller övriga aktiva blödningar.
- Svår njur- eller leverinsufficiens.
- Svår hjärtsvikt (NYHA-klass IV).
- Svår dehydrering (till följd av kräkningar, diarré eller ett otillräckligt vätskeintag).
- Sista trimestern av en graviditet (se avsnitt 4.6).
- Ungdomar under 40 kg eller barn under 12 år, eftersom läkemedlets styrka i så fall är olämplig på grund av den alltför stora mängden aktiv substans.

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 4.8).

Övriga NSAID-läkemedel

Ett samtidigt bruk av ibuprofen och andra NSAID-läkemedel (inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare, d.v.s. coxiber) 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 vara livshotande (se avsnitt 4.3).

Gastrointestinala blödningar, sår och perforationer

Gastrointestinala blödningar, sår och perforationer (vilka kan vara livshotande) har konstaterats i samband med användning av alla NSAID-läkemedel; 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. Patienter som samtidigt använder 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), ska uppmanas till särskild försiktighet (se avsnitt 4.5).

Om gastrointestinala sår eller blödningar uppkommer hos patienter som använder ibuprofen, ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.3).

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

Effekter på hjärta, cirkulationsorgan och cerebral blodcirkulation

Särskild försiktighet ska iaktas (patienten bör diskutera med läkare eller apotekspersonal) före behandlingsstart med ibuprofen 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 cerebrovaskulär 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).

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, varav vissa varit fatala, inräknat exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i sällsynta fall vid användning av NSAID-läkemedel (se avsnitt 4.8). Patienterna verkar löpa störst risk för dessa reaktioner tidigt under behandlingen, eftersom största delen av dessa reaktioner uppträtt inom behandlingens första månad. Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med läkemedel som innehåller ibuprofen. Vid uppkomst av hudutslag, slemhinnereaktioner eller övriga tecken på överkänslighet ska en behandling med ibuprofen omedelbart avbrytas.

Vattkoppor kan i undantagsfall orsaka allvarliga inflammatoriska hudreaktioner och mjukdelsinflammationer som följsjukdom. För närvarande kan en eventuell bidragande inverkan av NSAID-läkemedel på dessa förvärrade infektionstillstånd inte uteslutas, och därför ska behandling med ibuprofen helst undvikas i samband med vattkoppor.

Maskering av symtom på underliggande infektioner

Ibuxin 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 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 symtomen kvarstår eller förvärras.

Njurpåverkan

Ibuprofen inverkar på njurperfusionen och kan därför leda till ansamling av natrium, kalium och vätska hos patienter som inte tidigare uppvisat tecken på störningar i njurfunktionen. Detta kan hos känsliga patienter leda till ödem eller t.o.m. hjärtsvikt eller hypertoni.

I likhet med övriga NSAID-läkemedel, har ibuprofen vid långvarigt bruk orsakat papillär nekros och övriga patologiska njurförändringar hos djur. Hos människor har fall av interstitiell nefrit med hematuri, proteinuri och ibland även nefrotiskt syndrom rapporterats. Njurtoxicitet har också förekommit hos patienter där prostaglandinerna kompensatoriskt upprätthållit njurarnas blodflöde. Hos dessa patienter kan ett bruk av NSAID orsaka en dosberoende minskning av prostaglandinsyntesen, vilket i sin tur leder till minskad blodcirkulation i njurarna, som kan främja uppkomsten av njurinsufficiens. Patienter med nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion, som behandlas med diuretika eller ACE-hämmare, eller som är äldre, löper störst risk för dessa reaktioner. Ett avslutande av NSAID-behandlingen återställer i allmänhet tillståndet till läget före behandlingen.

Pediatrik population

Dehydrerade barn och ungdomar löper risk för utveckling av njurinsufficiens.

Övrigt som bör observeras

Ibuprofen ska användas endast efter noggrant övervägande av nytta och risker hos patienter med:

- systemisk lupus erythematosus (SLE) och blandad bindvävssjukdom, eftersom risken för aseptisk meningit hos dessa patienter är större än vanligt (se avsnitt 4.8)
- ärftlig störning i porfyrinmetabolismen (t.ex. akut intermittent porfyri)

Särskilt noggrann uppföljning av läkare krävs hos patienter med:

- någon sjukdom i magtarmkanalen eller någon kronisk, inflammatorisk tarmsjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom)
- hypertoni och/eller hjärtsvikt
- njurinsufficiens (akut nedsättning av njurfunktionen kan förekomma hos patienter som har någon njursjukdom redan tidigare)
- dehydrering
- någon störning i leverns funktion
- hörsnuva, näspolyper, kronisk svullnad i näslemhinnan eller någon kroniskt obstruktiv lungsjukdom, eftersom dessa ökar risken för allergiska reaktioner. Allergiska reaktioner kan ta sig uttryck som astmaanfall (s.k. NSAID-inducerad eller ASA-inducerad astma), Quinckes ödem eller urtikaria.
- tidigare förekomst av allergiska reaktioner mot andra ämnen, eftersom risken för överkänslighetsreaktioner orsakade av ibuprofen då är större än vanligt.
- Dessutom krävs särskilt noggrann uppföljning av läkare vid ibuprofenbehandling hos patienter som nyligen genomgått något större kirurgiskt ingrepp.

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.

Ibuprofen kan orsaka en övergående hämning av trombocytaggregationen. Patienter med koagulationsrubbingar ska därför övervakas noggrant.

Vid fall av långtidsbehandling med ibuprofen ska patientens levervärden, njurfunktion och blodbild kontrolleras med jämna mellanrum.

Ett långvarigt bruk av vilket huvudvärksläkemedel som helst kan förvärra huvudvärken ytterligare. I sådana fall, eller där sådant misstänks, ska patienten uppsöka läkare och behandlingen med det smärtstillande medlet avbrytas. Det är skäl att misstänka läkemedelsutlöst huvudvärk om patienten har upprepade eller dagliga episoder av huvudvärk trots ett regelbundet intag av smärtstillande medel (eller på grund av detta).

Generellt sett kan ett beteendemässigt bruk av smärtstillande medel, och särskilt då ett bruk av olika smärtstillande kombinationer, leda till bestående njurskador och en risk för njurinsufficiens (analgetisk nefropati).

Ett samtidigt intag av alkohol kan öka risken för biverkningar orsakade av NSAID-läkemedel (gäller särskilt biverkningar i magtarmkanalen och det centrala nervsystemet).

Fertilitet hos kvinnor, se avsnitt 4.6.

Hjälpämnen

På grund av sitt innehåll av isomalt 720, innehåller detta läkemedel fri glukos och sorbitol E 420. Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukos-galaktosmalabsorption eller hereditär fruktosintolerans.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I likhet med övriga NSAID-läkemedel, kräver ett samtidigt bruk av ibuprofen och följande läkemedel särskild försiktighet.

Övriga NSAID-läkemedel och salicylater

Ett samtidigt bruk av flera NSAID-läkemedel kan via synergistiska effekter öka risken för gastrointestinala sår och blödningar. En kombination av ibuprofen och övriga NSAID ska därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Digoxin, fenytoin, litium

En samtidig behandling med ibuprofen och digoxin, fenytoin eller litium kan öka halten av dessa läkemedel i plasma. Monitorering av litium-, digoxin- och fenytoinhalten i plasma är ändå i allmänhet inte nödvändigt då givna doseringsanvisningar för ibuprofen följs (användning i högst 3–4 dagar).

Diuretika, ACE-hämmare betablockerare och angiotensin II -antagonister

NSAID kan minska den blodtryckssänkande effekten av diuretika och övriga antihypertensiva medel. Ett samtidigt bruk av ibuprofen och ACE-hämmare, betablockerare eller angiotensin II-antagonister och medel som hämmar cyklooxygenas kan försämra njurfunktionen hos patienter som har någon störning i njurarnas funktion sedan tidigare (exempelvis dehydrerade eller äldre patienter vars njurfunktion är försvagad), vilket t.o.m. kan leda till akut njursvikt. Denna inverkan är dock i allmänhet reversibel. Försiktighet ska därför iaktas vid användandet av denna typ av kombinationer, särskilt hos äldre patienter. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och uppföljning av njurfunktionen bör övervägas då kombinationsbehandlingen inleds samt med jämna mellanrum under behandlingens gång. En samtidig användning av ibuprofen och kaliumsparande diuretika kan leda till hyperkalemi.

Kortikosteroider

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

Läkemedel som förhindrar trombocyttaggregationen och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

Ökad risk för gastrointestinala blödningar (se avsnitt 4.4).

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 trombocyttaggregationen. 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).

Metotrexat

NSAID-läkemedel hämmar den tubulära exkretionen av metotrexat, vilket kan ge upphov till vissa interaktioner kopplade till metabolismen som leder till en minskad clearance av metotrexat. Ett intag av ibuprofen inom 24 timmar före eller efter metotrexat kan öka halten av metotrexat och på så vis öka de toxiska effekterna av detta läkemedel. Ett samtidigt bruk av NSAID och stora metotrexatdoser ska därför undvikas. Risken för möjliga interaktioner ska också observeras i samband med små metotrexatdoser, särskilt om patientens njurfunktion är nedsatt. Njurfunktionen ska följas upp i samband med kombinationsbehandling.

Ciklosporin

Risken för njurskador i samband med ciklosporin ökar då detta läkemedel används samtidigt med vissa NSAID-läkemedel. Denna effekt kan inte heller uteslutas vid ett samtidigt bruk av ciklosporin och ibuprofen.

Antikoagulantia

NSAID-läkemedel kan öka effekten av antikoagulantia, som exempelvis warfarin (se avsnitt 4.4).

Sulfonureider

NSAID-läkemedel kan öka den hypoglykemiska effekten hos sulfonureider. Uppföljning av blodsockernivåerna rekommenderas vid samtidigt bruk.

Kolestyramin

Ett samtidigt bruk av kolestyramin och ibuprofen leder till ett fördröjt och minskat upptag av ibuprofen (25 %). En paus på minst en timme krävs mellan intaget av dessa två läkemedel.

Takrolimus

Ett samtidigt bruk av dessa två läkemedel ökar risken för njurtoxiska effekter.

Zidovudin

Tecken på en ökad risk för hemartros och hematom har setts hos HIV-positiva med hemofili som samtidigt behandlats med zidovudin och ibuprofen.

Probenecid och sulfinpyrazon

Läkemedel med probenecid eller sulfinpyrazon kan fördröja elimineringen av ibuprofen.

Kinolonantibiotika

Data från djurförsök tyder på att NSAID kunde öka risken för krampanfall orsakade av kinolonantibiotika. Risken för krampanfall kan vara förhöjd hos patienter som använder NSAID i kombination med kinolonantibiotika.

Medel som hämmar CYP2C9

Ett samtidigt bruk av ibuprofen och CYP2C9-hämmare kan öka exponeringen för ibuprofen (ett CYP2C9-substrat). I en studie ökade vorikonazol och flukonazol (CYP2C9-hämmare) exponeringen för S(+)-ibuprofen med cirka 80–100 %. En sänkning av ibuprofendosen bör övervägas vid samtidigt bruk av starka CYP2C9-hämmare, särskilt om ibuprofen ges i stora doser i kombination med vorikonazol eller flukonazol.

Aminoglykosider

NSAID-läkemedel kan fördröja elimineringen av aminoglykosidantibiotika (och öka toxiciteten hos dessa läkemedel).

Växtbaserade läkemedel

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

Alkohol

Personer som fortgående använder alkohol (14–20 doser per vecka eller mer) ska undvika att ta ibuprofen, eftersom risken för biverkningar i magtarmkanalen (även blödningar) är förhöjd.

Mifepriston

Om NSAID används inom 8–12 dagar efter administrering av mifepriston kan de försvaga mifepristondosens effekt.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditet och/eller embryo-/fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för gastroschisis och hjärtmissbildning efter intag av prostaglandinsynteshämmare under tidig 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 embryonal/fetal död. En ökad förekomst av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Under den första och andra trimestern av en graviditet ska ibuprofen användas endast då det är absolut nödvändigt. Om ibuprofen används av en kvinna som försöker bli gravid, eller tas under den första eller andra trimestern av en graviditet, bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under den tredje trimestern av en graviditet kan alla prostaglandinsynteshämmare

- utsätta fostret för:
 - kardiopulmonell toxicitet (alltför tidig slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertoni)
 - störningar i njurfunktionen, vilket kan leda till njurinsufficiens och därmed minskad mängd fostervatten.
- och mot slutskedet av en graviditet kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta modern och fostret för:
 - en ökad antiaggregationseffekt hos trombocyterna och en möjlig förlängning av blödningstiden, vilket kan förekomma också i samband med små doser.
 - en hämning av uteruskontraktionerna, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

Ovanstående medför att ibuprofen är kontraindicerat under den tredje trimestern av en graviditet (se avsnitt 4.3).

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:

Det finns ett visst bevis på att ibuprofen kunde försämra fertiliteten hos kvinnor via en inverkan på ovulationen. Denna effekt korrigeras dock när behandlingen med ibuprofen avslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Då läkemedlet tas i enlighet med givna doseringsanvisningar, har ibuprofen i allmänhet ingen negativ inverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Eftersom biverkningar som trötthet, yrsel och synstörningar är möjliga, kan patientens reaktionsförmåga, förmåga att klara sig i trafiken och att använda maskiner försvagas i enstaka fall. Ett samtidigt bruk av alkohol förstärker denna effekt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast förekommande biverkningarna är förknippade med magtarmkanalen. Gastrointestinala sår, perforationer och blödningar kan förekomma. Dessa kan ibland vara livshotande; särskilt hos äldre patienter (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, dyspepsi, 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. Särskilt förekomsten av blödningar i magtarmkanalen är beroende av använd dos och behandlingens längd.

NSAID har förknippats med ödem, hypertoni och hjärtsvikt.

Kliniska studier och epidemiologiska data 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

Förteckningen över biverkningar innefattar alla de biverkningar som konstaterats i samband med ibuprofenanvändning; även de som konstaterats under långtidsbehandling med höga doser hos patienter med reumatiska besvär. Frekvensklassificeringen för de biverkningar som förekommer oftare än mycket sällan baserar sig på biverkningar rapporterade i samband med kortvarigt bruk och med dygnsdoser på mindre än 1 200 mg peroralt eller mindre än 1 800 mg i form av suppositorier.

För följande biverkningar bör observeras att de främst är dosberoende och varierar individuellt.

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. Denna biverkning kan bero på verkningsmekanismen hos NSAID.

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

Mycket sällsynta: Symtom på aseptisk meningit, såsom nackstelhet, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller nedsatt medvetandegrad har 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 (anemi, leukopeni, trombocytopeni, pancytopeni, agranulocytos). 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. I dessa fall ska

patienten instrueras att omedelbart avbryta användandet av läkemedlet, låta bli att ta något smärtstillande eller febernedsättande medel på egen hand och att vända sig till läkare.

Blodbilden ska följas upp med regelbundna intervaller i samband med långtidsbehandling.

Immunsystemet

Mindre vanliga: Överkänslighetsreaktioner med hudutslag och klåda samt även astmaanfall (möjligen med blodtrycksfall). Patienterna ska instrueras att omedelbart anmäla biverkningar av denna typ till läkare samt att avbryta behandlingen med ibuprofen.

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

Jos jokin näistä oireista ilmenee (mikä on mahdollista jopa ensimmäisen käyttökerran yhteydessä), on Vid händelse av ovannämnda symtom (dessa reaktioner är möjliga redan efter den första dosen), krävs omedelbar läkarvård.

Psykliska störningar

Mycket sällsynta: Psykotiska reaktioner, depression.

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: Olika störningar som hänger samman med CNS, såsom huvudvärk, yrsel, sömnlöshet, agitation, irritabilitet eller utmattning.

Ögon

Mindre vanliga: Synstörningar. Patienterna ska instrueras att omedelbart rapportera störningar av denna typ till läkare samt att avbryta behandlingen med ibuprofen.

Öron och balansorgan

Sällsynta: Tinnitus.

Hjärtat

Mycket sällsynta: Palpitationer, hjärtsvikt, hjärtinfarkt.

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, svart och blodig avföring 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: Olika hudutslag.

Mycket sällsynta: Bullösa hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), håravfall.

I samband med vattkoppor är enstaka fall av allvarliga hudinfektioner med mjukdelskomplikationer möjliga (se även "Infektioner och infestationer").

Ingen känd frekvens: Läkemedelsöverkänslighetssyndrom med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), ljuskänslighetsreaktioner.

Njurar och urinvägar

Sällsynta: Vävnadsskador på njurarna (papillär nekros), särskilt vid långtidsbehandling; förhöjda nivåer av urinsyra i serum.

Mycket sällsynta: Minskad urinutsöndring och ödem, särskilt hos patienter med arteriell hypertoni eller nedsatt njurfunktion; nefrotiskt syndrom; interstitiell nefrit, möjligen i kombination med akut njurinsufficiens.

Njurfunktionen ska därför kontrolleras med jämna mellanrum.

Kliniska studier tyder på att speciellt stora doser ibuprofen (2 400 mg per dygn) eventuellt kan ha ett samband med en lätt ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

De flesta personer som tagit kliniskt betydande överdoser av NSAID-läkemedel har endast utvecklat biverkningar som illamående, kräkningar, smärta i hjärtrakten och i sällsynta fall diarré. Tinnitus, huvudvärk, yrsel, svindel och gastrointestinala blödningar kan också förekomma. I de svåraste fallen av förgiftningar har CNS-toxiska biverkningar som dåsighet, temporär agitation och förvirring eller koma förekommit. Tillfälligtvis kan patienterna även utveckla kramper. Barn kan drabbas av myokloniska krampanfall. I svåra fall av intoxication kan metabol acidosis förekomma och protrombintiden/INR förlängas, vilket sannolikt beror på koagulationsfaktorerna i blodet. Akut njurinsufficiens, leverskador, hypotoni, andningsförflamning och cyanos är även möjliga. Hos astmatiker kan astman förvärras.

Behandling

Behandlingen vid överdoseringsfall ska vara symptomatisk och understödande. Öppna luftvägar bör försäkras och hjärtfunktion samt övriga vitala funktioner övervakas ända tills patientens tillstånd är stabilt. Ventrikelsköljning eller oralt administrerat medicinskt kol är indikerade om patienten anländer till mottagningen inom en timme efter en överdos på mer än 400 mg ibuprofen/kg kroppsvikt. Om ibuprofenet redan absorberats i kroppen, ska patienten ges basiska ämnen för att effektivisera utsöndringen av ibuprofen i urinen. Om patienten har upprepade eller långdragna kramper ska dessa behandlas med intravenöst diazepam eller lorazepam. Övriga vårdåtgärder kan krävas på basen av patientens kliniska tillstånd. Astmasymtomen ska behandlas med luftrörsvidgande läkemedel. Ingen specifik antidot finns att tillgå. Njur- och leverfunktion ska övervakas noggrant.

Patienterna ska övervakas i minst fyra timmars tid efter en potentiellt toxisk överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Ibuprofen tillhör de icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medlen (NSAID), vilka i standardiserade försöksdjursmodeller gällande smärta och inflammation visats inverka genom en hämning av prostaglandinsyntesen. Hos människor är ibuprofen febernedsättande och smärtlindrande samt svullnadsdämpande vid inflammationsorsakad smärta. Dessutom åstadkommer ibuprofen en reversibel, ADP- och kollageninducerad hämning av trombocyttaggregationen.

Farmakodynamisk effekt

Experimentella data tyder på att ibuprofen kompetitivt 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 högst 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

Absorption

Ibuprofen absorberas snabbt ur magtarmkanalen med en biotillgänglighet på cirka 80–90 %. Maximal halt i serum uppnås på 2,25–2,5 timmar (median) då det oralt administrerade dospulvret tas på fastande mage.

Distribution

Ibuprofen binds i hög grad till plasmaproteinerna (99 %). Distributionsvolymen är liten; hos vuxna cirka 0,12–0,2 l/kg.

Metabolism

Ibuprofen metaboliseras snabbt via cytokrom P450-isoenzymerna (huvudsakligen CYP2C9) i levern till två inaktiva huvudmetaboliter: 2-hydroxi- och 3-karboxi-ibuprofen. Litet mindre än 90 % av en oralt administrerad dos utsöndras i urinen i form av oxiderade metaboliter eller glukuronidkonjugat av dessa. Mycket små ibuprofenmängder utsöndras direkt i oförändrad form i urinen.

Eliminering

Elimineringen via njurarna är både snabb och fullständig. Eliminationsfasens halveringstid är cirka 2 timmar. Allt ibuprofen har praktiskt taget utsöndrats inom 24 timmar efter den sista läkemedelsdosen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Den farmakokinetiska profilen och utsöndringen i urinen uppvisar endast kliniskt betydelselösa, små skillnader i en jämförelse mellan yngre och äldre patienter under förutsättning att njurfunktionen inte försvagats hos de äldre.

Pediatrisk population

Den systemiska exponeringen för ibuprofen ser ut att vara likartad hos barn och vuxna då doserna anpassas i enlighet med barnens vikt (5–10 mg/kg) för barn över 1 år.

Nedsatt njurfunktion

En ökad andel fritt (S)-ibuprofen, ett högre AUC-värde för (S)-ibuprofen och ett större förhållandetal mellan enantiomerernas (S/R) AUC-värden har konstaterats hos patienter med lindrig njurinsufficiens i jämförelse mot friska frivilliga försökspersoner.

Hos dialyspatienter med terminal njursjukdom var andelen fritt ibuprofen cirka 3 % i jämförelse mot cirka 1 % hos friska frivilliga försökspersoner. Svår njurinsufficiens kan leda till ackumulering av ibuprofens metaboliter i kroppen. Betydelsen av detta fenomen är inte känd. Metaboliterna kan avlägsnas genom hemodialys (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Alkoholinducerad leversjukdom med lindrig eller måttlig leverinsufficiens har inte orsakat betydande farmakokinetiska förändringar.

Hos cirrospatienter (Child-Pugh poäng mellan 6 och 10) med måttlig leverinsufficiens som behandlades med racemiskt ibuprofen konstaterades en i medeltal fördubblad halveringstid och ett betydligt lägre förhållandetal mellan enantiomerernas (S/R) AUC-värden än hos friska frivilliga försökspersoner. Detta tyder å sin sida på en försvagad omvandling av den inaktiva (R)-ibuprofenenantimern till den aktiva (S)-enantimern (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurförsök konstaterades subkronisk och kronisk toxicitet främst i form av skador och sår i magtarmkanalen. Inga kliniskt betydande fynd gällande mutagenicitet har setts i *in vitro*- och *in vivo*-test. Inga tecken på karcinogena effekter har heller konstaterats hos råttor och mus.

Ibuprofen har konstaterats förhindra ovulation hos kaniner och försämra implantationsprocessen hos flera djurarter (kanin, råttor, mus). Experimentella studier har visat att ibuprofen passerar placentan hos råttor och kanin. Vid maternellt toxiska doser sågs en ökad förekomst av missbildningar (t.ex. skador på kammarmellanväggarna).

Den aktiva substansen (ibuprofen) kan utgöra en risk för vattenmiljön, särskilt för fiskar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Isomalt 720 (innehåller glukos och sorbitol),
citronsyra,
acesulfamkalium (E 950),
glyceroldistearat (typ I),
citronarom [naturliga smakämnen, maltodextrin, alfa-tokoferol (E 307)].

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljus- och fukt känsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dospåsar bestående av följande lager: PET (ytterskikt) / aluminiumfolie / PE (innerskikt).

Förpackningsstorlekar: 10, 12, 20 och 24 pulverpåsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33297

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.7.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.1.2021