

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibuver 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 684 mg ibuprofeeni-DL-lysiiniä, mikä vastaa 400 mg:aa ibuprofeenia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti. Kalvopäällysteisen tabletin pituus on 20,2 mm, leveys 9,2 mm ja paksuus 6,2–6,8 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Ibuver-tabletteja käytetään

- lievän tai kohtalaisen kivun, kuten päänsäryn, hammassäryn ja kuukautiskipujen lyhytaikaiseen oireenmukaiseen hoitoon
- tavallisen nuhakuumeen yhteydessä ilmenevän kuumeen ja kivun/säryn lyhytaikaiseen oireenmukaiseen hoitoon.

Tarkoitettu aikuisten, nuorten ja yli 20 kg painavien (6-vuotiaiden ja sitä vanhempien) lasten hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

Annostusohjeet esitetty seuraavassa taulukossa. Lasten ja nuorten annostus riippuu painosta ja iästä, ja kerta-annos on yleensä 7–10 mg/kg aina 30 mg/kg:n enimmäisvuorokausiannokseen saakka.

Annosväli vaihtelee oireiden ja enimmäisvuorokausiannoksen mukaan. Annosten välillä on oltava vähintään 6 tunnin tauko. Suositeltua annosta ei saa ylittää.

<b>Paino (ikä)</b>	<b>Kerta-annos</b>	<b>Enimmäisvuorokausiannos</b>
<b>20–29 kg</b> (6–9-vuotiaat lapset)	200 mg ibuprofeenia	600 mg ibuprofeenia
<b>30–39 kg</b> (10–11-vuotiaat lapset)	200 mg ibuprofeenia	800 mg ibuprofeenia
<b>≥ 40 kg</b> (vähintään 12-vuotiaat nuoret sekä aikuiset)	200 tai 400 mg ibuprofeenia	1200 mg ibuprofeenia

Vain lyhytkestoiseen käyttöön.

Potilaan on syytä olla yhteydessä lääkäriin, jos hän tarvitsee tätä lääkettä kuumeen hoitoon pidempään kuin 3 vuorokauden ajan, muiden kipuoireiden lievittämiseen yli 4 vuorokauden ajan tai jos hänen oireensa pahenevat.

### Erytispotilasryhmät

#### *Iäkkäät potilaat:*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Annostusta ei tarvitse pienentää lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta. 4.3).

#### *Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2):*

Annostusta ei tarvitse pienentää lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ks. kohta 4.3).

#### *Lapset ja nuoret*

Ibiver- valmisteen käyttö on vasta-aiheista alle 20 kg painavien tai alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa (ks. kohta 4.3). Jos tätä lääkevalmistetta tarvitsee käyttää lapsille (yli 6-vuotiaille) ja/tai nuorille (yli 12-vuotiaille) pidempään kuin 3 vuorokauden ajan tai jos oireet pahenevat, on otettava yhteyttä lääkäriin.

### Antotapa

Suun kautta.

Tabletit niellään kokonaisina riittävän nestemäärän kera aterian yhteydessä tai sen jälkeen.

Herkkävatsaisten potilaiden on mieluiten otettava Ibiver-tabletit aterian yhteydessä.

Haittavaikutukset voi pitää mahdollisimman vähäisinä käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan, jolla oireet pysyvät hallinnassa (ks. kohta 4.4).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aiemmat asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden) aiheuttamat reaktiot, kuten bronkospasmi, astma, nuha, angioedeema tai urtikaria.

Selvittämättömät verenmuodostukseen liittyvät häiriöt.

Aktiivinen maha-/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä verenvuoto- tai haavaumaepisodia).

Aiempi ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkkeiden käyttöön.

Aivoverenvuoto tai muu aktiivinen verenvuoto.

Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV).

Vaikea kuivumistila (oksentelun, ripulin tai liian vähäisen nesteen saannin vuoksi).

Raskauden viimeinen kolmannes (ks. kohta 4.6).

Ibuver-valmisteen käyttö alle 20 kg painavien tai alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa on vasta-aiheista, sillä tämän lääkevalmisteen vahvuus ei vaikuttavan aineen suuren pitoisuuden vuoksi sovellu tämän potilasryhmän hoitoon.

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

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä jäljempänä tiedot ruoansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön kohdistuvista riskeistä).

##### Taustalla olevien infektioiden oireiden peittyminen

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

##### Ruoansulatuskanavaa koskevia turvallisuustietoja

Ibuver-valmisteen ja muiden tulehduskipulääkkeiden (syklo-oksigenaasi-2:n selektiiviset salpaajat mukaan lukien) samanaikaista käyttöä pitää välttää.

**Iäkkäät potilaat:**

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

**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 vakavista ruoansulatuskanavan haittavaikutuksista.

Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa, ja riski on tavallista suurempi potilailla, joilla on aiemmin ollut ruoansulatuskanavan haavauma, etenkin jos siihen on liittynyt verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito on aloitettava pienimmillä mahdollisella lääkeannoksella. On myös harkittava suojaavien lääkkeiden, kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien, määräämistä näille potilaille, kuten myös potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka saattaa lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. jäljempänä ja kohta 4.5).

Jos potilaalla on aiemmin ollut ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia ja etenkin, jos potilas on iäkäs, hänen on ilmoitettava kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodosta), etenkin jos niitä ilmenee jo hoidon alussa.

Potilaita, jotka samanaikaisesti käyttävät muita haavauman tai verenvuodon riskiä mahdollisesti lisääviä lääkkeitä, kuten suun kautta otettavia kortikosteroideja, antikoagulantteja (kuten varfariinia), selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-läkkeitä) tai verihiutaleiden aggregaatiota estäviä lääkkeitä (kuten asetyylisalisyylihappoa), on kehoitettava erityiseen varovaisuuteen (ks. kohta 4.5).

Jos ibuprofeenia käyttävillä potilailla ilmenee ruoansulatuskanavan verenvuotoa tai haavaumia, on ibuprofeenin käyttö keskeytettävä.

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

#### Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon:

Varovaisuuteen on syytä (potilaan pitää keskustella lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa) ennen ibuprofeenin 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 (2400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppatapahtumien riskiin (esimerkiksi sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riskiin. Kaiken kaikkiaan epidemiologiset tutkimukset 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 tai III), todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisverisuonten sairaus ja/tai aivoverisuonten sairaus, ibuprofeenin käyttöä hoidossa on harkittava huolellisesti ja suuria annoksia (2400 mg vuorokaudessa) vältettävä.

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

#### Vaikeat ihoreaktiot:

Vaikeita ihoreaktioita, myös kuolemaan johtaneita, kuten hilseilevä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, on raportoitu 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 tuotteiden yhteydessä. Ibuprofeenin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee vaikean ihoreaktion oireita, kuten ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Vesirokko voi poikkeustapauksissa aiheuttaa vakavia ihon ja pehmytkudosten tulehduksellisia jälkisairauksia (ks. kohta 4.8). Toistaiseksi ei ole voitu osoittaa, etteivätkö tulehduskipulääkkeet saattaisivat myötävaikuttaa tällaisten vakavien reaktioiden syntyyn. Näin ollen Ibuver-valmisteen käyttöä vesirokon yhteydessä on syytä välttää.

#### Muut varoitukset ja varotoimet:

Ibuver-valmistetta ei saa käyttää seuraaville potilaille, elleivät mahdolliset hyödyt potilaalle ole selvästi suuremmat kuin mahdolliset haitat:

- potilaat, joilla on synnynnäinen profyriinimetabolian häiriö (esim. akuutti intermittoiva porfyria)
- potilaat, joilla on systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja sekamuotoinen sidekudossairaus (ks. kohta 4.8).

Erityisen huolellinen lääketieteellinen seuranta on tarpeen, jos

- potilaalla on jokin ruoansulatuskanavan sairaus tai krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (haavainen paksusuolitulehdus, Crohnin tauti) (ks. kohta 4.8)
- potilaalla on kohonnut verenpaine ja/tai sydämen vajaatoiminta

- potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (äkillistä munuaisten toiminnan heikentymistä voi ilmetä potilailla, joilla on jokin munuaissairaus jo ennestään)
- potilaalla on elimistön kuivumistila
- potilaalla on maksan vajaatoiminta
- potilas on juuri ollut suuressa leikkauksessa
- potilaalla on heinänuha, nenäpolyyppejä tai krooninen ahtauttava keuhkosairaus, sillä tällöin allergisten reaktioiden riski on tavallista suurempi. Allergiset reaktiot voivat ilmetä astmakohtauksina (ns. kipulääkeastma), Quincken edeemana tai urtikariana.
- potilaalla on ilmennyt allergisia reaktioita muille aineille, sillä riski yliherkkyyksireaktioille Ibuver-valmisteen käytön yhteydessä on tällöin tavallista suurempi.

Vaikeita akuutteja yliherkkyyksireaktioita (kuten anafylaktinen sokki) on havaittu erittäin harvoin. Ibuver-valmisteen käyttö on lopetettava heti yliherkkyyksireaktion ensimmäisten merkkien ilmaantuessa. Hoitohenkilökunnan on aloitettava oireiden mukaiset, lääketieteellisesti tarvittavat toimet.

Ibuver-valmisteen vaikuttava aine ibuprofeeni pidentää hyytymisaikaa estämällä palautuvasti verihiihtaleiden aggregaatiota. Potilaita, joilla on hyytymishäiriö, on seurattava säännöllisesti.

Maksa-arvoja, munuaisten toimintaa ja verenkuvaa on seurattava säännöllisesti Ibuver-valmisteen pitkäaikaisen käytön aikana.

Hoidon aikana on huolehdittava riittävästä nesteytyksestä, jotta vältetään elimistön kuivumistilalta ja siihen mahdollisesti liittyvältä ibuprofeenin munuaistoksisuudelta.

Minkä tahansa päänsärkyyn käytettävän kipulääkkeen pitkittynyt käyttö voi pahentaa päänsärkyä. Särkylääkepäänsärkyä ilmetessä tai sitä epäiltäessä on käännyttävä lääkärin puoleen ja keskeytettävä lääkitys. Särkylääkepäänsärkyä pitää epäillä, jos potilaalla on usein tai päivittäin päänsärkyä kipulääkkeen säännöllisestä käytöstä huolimatta (tai sen vuoksi).

Yleisesti ottaen kipulääkkeiden tapakäyttö ja etenkin useiden eri kipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi johtaa pysyviin munuaisvaurioihin, joihin liittyy munuaisten vajaatoiminnan riski (särkylääkenefropatia).

Tulehduskipulääkkeiden ja alkoholin samanaikainen käyttö saattaa pahentaa vaikuttavan aineen aiheuttamia haittavaikutuksia, etenkin ruoansulatuskanavaan tai keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia.

Tulehduskipulääkkeet saattavat peittää infektion ja kuumeen oireet.

#### Lapset ja nuoret

Lapsilla ja nuorilla, joilla on elimistön kuivumistila, on munuaisten vajaatoiminnan riski.

Katso naisen hedelmällisyyttä koskevat tiedot kohdasta 4.6.

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

Ibuprofeenin (kuten muidenkin tulehduslääkkeiden) käytössä pitää olla varovainen, jos potilas käyttää seuraavia lääkkeitä:

##### Muut tulehduskipulääkkeet, salisylaattit mukaan lukien:

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

##### Digoksiini, fenytoiini, litium:

Ibiver-valmisteiden samanaikainen käyttö digoksiinin, fenytoiinin tai litiumin kanssa saattaa suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia seerumissa. Litium-, digoksiini- tai fenytoiinipitoisuuksien seuranta seerumista ei kuitenkaan yleensä tarvita, kun ibuprofeenin käytössä noudatetaan annettuja ohjeita (käyttö enintään 4 vuorokauden ajan).

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

Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden tehoa. Potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät tai iäkkäät potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt), ACE:n estäjän, beetasalpaajan tai angiotensiini II -reseptorin salpaajan ja syklo-oksigenaasia 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. Potilaita on kehoitettava juomaan riittävästi, ja munuaistoiminnan seuranta on harkittava yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

Ibiver-valmisteiden ja kaliumia säästävien diureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalemiaan (kaliumpitoisuuden seuranta on suositeltavaa).

#### Glukokortikoidit:

Lisääntynyt ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen riski (ks. kohta 4.4).

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

Lisääntynyt ruoansulatuskanavan verenvuotojen riski (ks. kohta 4.4).

#### Asetyyylisalisyylihappo:

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

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

#### Metotreksaatti:

Ibiver-valmisteiden käyttö alle 24 tunnin sisällä ennen metotreksaatin ottoa tai sen jälkeen saattaa suurentaa metotreksaatin pitoisuutta seerumissa ja näin voimistaa sen toksisia vaikutuksia.

#### 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 saattavat tehostaa antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutusta (ks. kohta 4.4).

#### Sulfonyyliureat:

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu yhteisvaikutuksia tulehduskipulääkkeiden ja diabeteslääkkeiden (sulfonyyliureoiden) välillä. Vaikka ibuprofeenin ja sulfonyyliureoiden välisiä interaktioita ei toistaiseksi ole kuvattu, on näiden lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä varmuuden vuoksi suositeltavaa seurata veren sokeripitoisuutta.

#### Takrolimuusi:

Näiden kahden lääkeaineen samanaikainen käyttö lisää munuaistoksisten vaikutusten riskiä.

#### Tsidovudiini:

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

#### Probenesidi ja sulfiinipyratsoni:

Probenesidiä tai sulfiinipyratsonia sisältävät lääkevalmisteet 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 käyttö samanaikaisesti 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 samanaikaisesti vorikonatsolin tai flukonatsolin kanssa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Prostaglandiinisynteesin estolla saattaa olla haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että prostaglandiinisynteesiä estävien aineiden käyttö varhaisraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien ja gastroskiisin riskiä. Riskin uskotaan kasvavan annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä.

Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesin estäjien käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen hedelmöittyneiden munasolujen menetykseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja alkio-/sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyneen eläinkokeissa, kun eläimille oli annettu prostaglandiinisynteesin estäjää organogeneesin aikaan.

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

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana

- voi altistaa sikiön
  - sydämeen ja keuhkoihin 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
  - verihäiriöiden aggregaation estymiselle ja sitä kautta mahdolliselle verenvuotoajan pitenemiselle jo pieniä annoksia käytettäessä
  - kohdun supistusten estymiselle, mikä voi viivästyttää tai pitkittää synnytystä.

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

### Imetys

Ibuprofeeni ja sen metaboliitit erittyvät vain pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Koska haitallisia vaikutuksia imeväiseen ei tunneta, ei yleensä ole tarvetta keskeyttää imetystä käytettäessä valmistetta lyhytaikaisesti suositeltuina annoksina lievän tai kohtalaisen kivun tai kuumeen hoitoon.

#### Hedelmällisyys

On olemassa jonkin verran näyttöä siitä, että syklo-oksigenaasia/prostaglandiinisynteesiä estävät lääkkeet saattavat heikentää naisten hedelmällisyyttä ovulaatioon kohdistuvan vaikutuksen kautta. Tämä vaikutus kuitenkin korjaantuu, kun lääkitys lopetetaan.

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

Koska suuria ibuprofeeniannoksia käytettäessä saattaa esiintyä keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten väsymystä, näköhäiriöitä ja huimausta, reaktiokyky sekä ajokyky ja kyky käyttää koneita saattavat yksittäisissä tapauksissa heiketä. Tämä on yleisempää samanaikaisen alkoholin käytön yhteydessä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutusten yleisyydet on määritelty seuraavasti:

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin 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 esiintyvyyden arviointiin).

Seuraavassa haittavaikutusluettelossa mainitaan kaikki ibuprofeenihoidon aikana havaitut haittavaikutukset, myös sellaiset, joita on todettu reumapotilailla suurin annosin toteutetun pitkäaikaishoidon yhteydessä. Esitetyt yleisyysluokitukset niiden haittavaikutusten osalta, joita ilmenee useammin kuin hyvin harvoin, perustuvat lyhytaikaiseen käyttöön enintään 1200 mg:n suun kautta otettuina vuorokausiannoksina (= 3 Ibuver kalvopäällysteistä tablettia).

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

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruoansulatuselimistöön. Peptisiä haavoja, perforaatioita tai ruoansulatuskanavan verenvuotoja, jotka saattavat toisinaan johtaa kuolemaan, voi ilmetä etenkin iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, ruoansulatusvaivoja, vatsakipua, veriulosteita, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta sekä koliitin ja Crohnin taudin pahenemista lääkkeen annon jälkeen on raportoitu (ks. kohta 4.4). Harvemmin on todettu gastriittia. Etenkin ruoansulatuskanavan verenvuodon riskin on todettu olevan riippuvainen käytetyn annoksen suuruudesta ja hoidon kestosta.

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen turvotusta, kohonnutta verenpainetta ja sydämen vajaatoimintaa.

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2400 mg/vrk) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppatapatumien (esimerkiksi sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riskiin (ks. kohta 4.4).

#### **Infektiot**

Hyvin harvinaiset:

Infektioon liittyvien tulehdusten pahenemista (esim. nekrotisoivan faskiitin kehittymistä) on kuvattu tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä. Tämä haittavaikutus saattaa liittyä tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismiin.

Jos potilaalle ilmestyy infektiin viittaavia oireita tai jos tällaiset oireet pahenevat Ibuver-valmisteen käytön aikana, potilaan on välittömästi hakeuduttava lääkärin hoitoon. Lääkärin on selvítettävä, onko infektiolääkitys/antibioottihoito tarpeen.



Aseptisen meningiitin oireita, kuten niskajäykkyyttä, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, kuumetta tai tajunnan tason hämärtymistä, on havaittu ibuprofeenin käytön yhteydessä. Potilaat, joilla on jokin autoimmuunisairaus (SLE, sekamuotoinen sidekudostauti), vaikuttavat olevan erityisen alttiita tämän kaltaiselle reaktiolle.

### **Veri ja imukudos**

Hyvin harvinaiset: Hematopoieettiset häiriöt (anemia, leukopenia, trombosytopenia, pansytopenia, agranulosytoosi).

Tällaisten häiriöiden ensioireita voivat olla kuume, kurkkukipu, pinnalliset haavaumat suussa, influenssankaltaiset oireet, vaikea uupumus sekä nenä- ja ihoverenvuodot.

Tällaisissa tapauksissa potilasta on neuvottava välittömästi lopettamaan lääkkeen käyttö, olemaan käyttämättä muita kipu- tai kuumelääkkeitä omatoimisesti sekä kääntymään lääkärin puoleen.

Pitkäaikaishoidon yhteydessä verenkuvaa on seurattava säännöllisesti.

### **Immuunijärjestelmä**

Melko harvinaiset: Yliherkkyysoireet, joihin liittyy ihottumaa ja kutinaa, ja astmaohtaukset (joihin saattaa liittyä verenpaineen lasku).

Potilasta on kehoitettava heti ilmoittamaan tällaisista reaktioista lääkärille sekä lopettamaan Ibuver-valmisteen käyttö.

Hyvin harvinaiset: Vaikeat yleistyneet yliherkkyysoireet, jotka voivat ilmetä kasvojen, kielen ja nielun turvotuksena, johon liittyy hengitysteiden supistumista, hengenahdistuksena, takykardiana, hypotensiona ja jopa henkeä uhkaavana sokkina.

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

### **Psyykkiset häiriöt**

Hyvin harvinaiset: Psykoottiset reaktiot, masennus.

### **Hermosto**

Melko harvinaiset: Keskushermoston häiriöt, kuten päänsärky, huimaus, unettomuus, kiihtyneisyys, ärtyneisyys tai väsymys.

### **Silmät**

Melko harvinaiset: Näköhäiriöt. Potilasta on neuvottava kertomaan näköhäiriöistä välittömästi lääkärille ja lopettamaan ibuprofeenin käyttö.

### **Kuulo ja tasapainoelin**

Harvinaiset: Tinnitus.

### **Sydän**

Hyvin harvinaiset: Sydämentykytykset, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti.

### **Verisuonisto**

Hyvin harvinaiset: Kohonnut verenpaine.

### **Ruoansulatuselimistö**

Yleiset: Ruoansulatuselimistöön liittyvät vaivat, kuten närästys, vatsakivut, pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat, ripuli, ummetus ja lievät

	ruoansulatuskanavan verenvuodot, jotka poikkeustapauksissa saattavat aiheuttaa anemiaa.
Melko harvinaiset:	Ruoansulatuskanavan haavaumat, joihin voi liittyä verenvuotoja ja perforaatio. 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 kohtalaista ylävatsakipua, veriulosteita tai verioksennuksia.

### **Maksa ja sappi**

Hyvin harvinaiset:	Maksan toimintahäiriöt, maksavauriot (etenkin pitkäaikaiskäytön yhteydessä), maksan vajaatoiminta, akuutti hepatiitti.
--------------------	--

### **Iho ja ihonalainen kudos**

Melko harvinaiset:	Erilaiset ihottumat.
Hyvin harvinaiset:	Rakkulaiset ihoreaktiot, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), alopesia.
Tuntematon:	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS-oireyhtymä), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), valoherkkyysreaktiot.

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

### **Munuaiset ja virtsatie**

Harvinaiset:	Munuaisten kudosvauriot (papillaarinen nekroosi), etenkin pitkäaikaisessa käytössä. Kohonnut veren virtsahappopitoisuus.
Hyvin harvinaiset:	Virtsanerityksen väheneminen ja turvotukset, etenkin verenpainetauti tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Nämä oireet saattavat viitata munuaissairauteen tai jopa munuaisten vajaatoimintaan. Jos tällaisia oireita ilmenee tai ne pahenevat, potilaan on välittömästi lopetettava ibuprofeenin käyttö ja otettava yhteyttä lääkäriin. Nefroottinen oireyhtymä; interstitiaalinefriitti, johon saattaa liittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta.

Pitkäaikaishoidossa munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
 PL 55  
 00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Vaikea-asteisissa myrkytystiloissa voi ilmetä metabolista asidoosia.

### Oireet

Yliannostuksen oireita voivat olla keskushermoon liittyvät häiriöt, kuten päänsärky, huimaus, pyöräyttävä olo ja tajuttomuus (lapsilla myös myoklooniset kouristukset) sekä vatsakivut, pahoinvointi

ja oksentelu. Ruoansulatuskanavan verenvuodot sekä maksan ja munuaisten toimintahäiriöt ovat mahdollisia. Hypotensiota, hengityslamaa ja syanoosia voi myös ilmetä.

### Hoito

Ibuprofeenille ei ole olemassa spesifistä antidoottia. Hoidon on oltava oireenmukaista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: tulehduskipu- ja reumalääkkeet, propionihappojohdokset.  
ATC-koodi: M01AE01

Ibuprofeeni on tulehduskipulääke (NSAID-lääke), joka tavanomaisissa tulehduksen koe-eläinmalleissa on osoittautunut tehokkaaksi prostaglandiinisynteesin estäjäksi. Ihmisillä ibuprofeeni vähentää tulehdusperäistä kipua, turvotusta ja kuumetta. Lisäksi ibuprofeeni aikaansaa reversiibelin, ADP:n ja kollageenin indusoiman verihiutaleaggregaation eston.

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa estää kompetitiivisesti pienen asetyylisalisyylihappoannoksen vaikutuksen verihiutaleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa asetyylisalisyylihappolla on havaittu heikentyneitä 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**

Suun kautta otettu ibuprofeeni imeytyy osittain mahalaukusta ja tämän jälkeen täydellisesti ohutsuolesta. Maksametabolian (hydroksylaation, karboksylaation) jälkeen farmakologisesti inaktiiviset metaboliitit erittyvät kokonaan, pääosin munuaisten (90 %), mutta myös sapen kautta. Terveillä yksilöillä sekä potilailla, joilla on maksa- ja munuaissairaus, ibuprofeenin eliminaation puoliintumisaika on 1,8–3,5 tuntia ja noin 99 % ibuprofeenista sitoutuu plasman proteiineihin. Ibuprofeeni-DL-lysiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 45 minuutissa suun kautta paasto-olosuhteissa otetun annoksen jälkeen (lääkeainetta tavanomaisesti vapauttava lääkemuoto).

Biologinen hyötyosuus:

Parametrit	Tilastot	Ibuprofeeni-DL-lysiiniä sisältävä tutkimusvalmiste (a)	Ibuprofeeni-DL-lysiiniä sisältävä vertailuvalmiste (b)	Ibuprofeenia sisältävä vertailuvalmiste (c)
AUC <sub>0-tz</sub> (µg/(ml x h))	N	18	18	18
	keskiarvo	114,85	112,76	115,44
	keskihajonta	26,98	26,83	25,22
C <sub>max</sub> (µg/ml)	N	18	18	18
	keskiarvo	40,328	41,684	35,917
	keskihajonta	7,139	7,109	6,947
T <sub>max</sub> (h)	N	18	18	18
	keskiarvo	0,71	0,75	1,15
	keskihajonta	0,17	0,19	0,45
	mediaani	0,67	0,67	1,13

Suun kautta paasto-olosuhteissa otetun ibuprofeeni-DL-lysiinin farmakokineettiset parametrit (AUC<sub>0-tz</sub>, C<sub>max</sub> ja T<sub>max</sub>) ibuprofeeni-DL-lysiiniä tai 400 mg ibuprofeenia sisältävään vertailuvalmisteeseen nähden (n = 18 tervettä vapaaehtoista).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa ibuprofeenin subkrooniset ja krooniset toksisuuslöydökset koostuivat pääosin ruoansulatuselimistön vaurioista ja haavaumista.

Mutagenisuutta selvittäneissä *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa ei todettu kliinisesti merkittäviä viitteitä mahdollisista mutageenisista vaikutuksista. Hiirillä ja rotilla tehdyissä tutkimuksissa ei myöskään löydetty merkkejä karsinogeenisista vaikutuksista.

Ibuprofeenin estää ovulaatiota kaneilla, ja sen on myös todettu aiheuttavan implantaatiohäiriötä useilla eri eläinlajeilla (kani, rotta ja hiiri). Rotilla ja kaneilla tehdyt kokeelliset tutkimukset ovat osoittaneet ibuprofeenin läpäisevän istukan. Emolle toksisten annosten anto lisäsi jälkeläisillä esiintyvien epämuodostumien (kammioväliseinien viat) ilmaantuvuutta rotilla.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Magnesiumstearaatti (Ph.Eur.) [kasvipерäinen]

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste:

Poly(vinyylialkoholi)

Titaanidioksidi (E 171)

Talkki

Makrogoli 3000

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC-alumiini-läpipainopakkaukset, joissa on 10, 12, 20, 30 tai 50 kalvopäällysteistä tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Oy Verman Ab  
PL 146  
04201 Kerava

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

36089

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.5.2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.12.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibuver 400 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 684 mg ibuprofen-DL-lysin motsvarande 400 mg ibuprofen. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett, filmdragerad.

Vit, avlång, bikonvex filmdragerad tablett. De filmdragerade tabletterna är 20,2 mm långa, 9,2 mm breda och 6,2–6,8 mm tjocka.

Tabletterna kan delas i två lika stora delar.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ibuver används

- för kortvarig symtomatisk behandling av mild till måttlig smärta såsom huvudvärk, tandvärk och menstruationssmärter
- för kortvarig symtomatisk behandling av feber och smärta vid förkylning.

Avsett för behandling av vuxna, ungdomar och barn som väger över 20 kg (som är 6 år eller äldre).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

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

Doseringsinstruktionerna presenteras i följande tabell. Hos barn och ungdomar beror dosen på kroppsvikt och ålder, och i regel ges en enkeldos om 7–10 mg/kg kroppsvikt och en total dygnsdos om upp till 30 mg/kg kroppsvikt.

Dosintervallet beror på symtomen och den maximala dygnsdosen. Det bör vara ett intervall på minst 6 timmar mellan doserna. Den rekommenderade dosen får inte överskridas.

<b>Kroppsvikt (ålder)</b>	<b>Enkeldos</b>	<b>Maximal dygnsdos</b>
<b>20–29 kg</b> (barn i åldern 6–9 år)	200 mg ibuprofen	600 mg ibuprofen
<b>30–39 kg</b> (barn i åldern 10–11 år)	200 mg ibuprofen	800 mg ibuprofen
<b>≥ 40 kg</b> (vuxna och minst 12 år gamla ungdomar)	200 eller 400 mg ibuprofen	1200 mg ibuprofen

Endast för kortvarig användning.

Patienten bör tala med läkare om han/hon behöver använda läkemedlet i mer än 3 dagar för behandling av feber, eller i mer än 4 dagar för behandling av smärta, eller om symtomen förvärras.

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre patienter:*

Doseringen behöver inte justeras. Äldre patienter ska övervakas noga på grund av läkemedlets biverkningsprofil (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt njurfunktion:*

Doseringen behöver inte minskas hos patienter med mildt eller måttligt nedsatt njurfunktion (patienter med svårt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3).

#### *Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2):*

Doseringen behöver inte minskas hos patienter med mildt eller måttligt nedsatt leverfunktion (patienter med svårt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.3)

#### *Barn och ungdomar*

Ibuprofen är kontraindicerat för barn under 20 kg eller under 6 år (se avsnitt 4.3). Läkare ska kontaktas om ett barn (över 6 år) eller en ungdom (över 12 år) behöver detta läkemedel i mer än 3 dagars tid eller om patientens symtom förvärras.

### Administreringssätt

För oral användning.

Tabletterna bör sväljas hela med en tillräcklig mängd vätska under eller efter en måltid.

Patienter med känslig mage rekommenderas att ta Ibuprofen under en måltid.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Reaktioner såsom bronkospasm, astma, rinit, angioödem eller urtikaria i samband med intag av acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) i anamnesen.

Outredda störningar i blodbildningen.

Aktivt eller återkommande peptiskt sår/blödning i anamnesen (två eller fler separata episoder av bekräftad ulceration eller blödning).

Tidigare gastrointestinal blödning eller perforation i samband med NSAID-behandling.

Cerebrovaskulär eller annan aktiv blödning.

Svårt nedsatt lever- eller njurfunktion.

Svår hjärtsvikt (NYHA-klass IV).

Svår uttorkning (orsakad av kräkningar, diarré eller otillräckligt vätskeintag).

Graviditetens sista trimester (se avsnitt 4.6).

Ibuprofen är kontraindicerat hos barn under 20 kg eller under 6 år eftersom läkemedlets styrka inte är lämplig för denna patientgrupp på grund av den höga mängden aktiv substans.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 samt informationen om gastrointestinala och kardiovaskulära risker nedan).

##### 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.

##### Gastrointestinal säkerhet

Samtidig användning av Ibuprofen och andra NSAID-preparat inklusive cyklooxygenas-2-selektiva hämmare ska undvikas.

##### Äldre patienter:

Äldre personer uppvisar en ökad frekvens av biverkningar vid användning av NSAID-preparat, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara livshotande (se avsnitt 4.2).

##### Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation:

Gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation, som kan vara livshotande, har rapporterats vid behandling med samtliga NSAID oavsett behandlingens längd, med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga gastrointestinala biverkningar.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation stiger med ökande NSAID-doser och är högre än vanligt hos patienter med gastrointestinal ulceration i anamnesen, särskilt om det har lett till blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), och hos äldre. Dessa patienter ska inleda behandlingen med lägsta möjliga dos. 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 gastrointestinala biverkningar, särskilt äldre patienter, ska rapportera alla ovanliga buksymtom (speciellt gastrointestinal blödning) särskilt under de inledande stadierna av behandlingen.

Patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan öka risken för ulceration eller blödning såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel) eller trombocyttaggregationshämmare som t.ex. acetylsalicylsyra ska uppmanas att vara särskilt försiktiga (se avsnitt 4.5).

Om patienter som behandlas med ibuprofen utvecklar gastrointestinal blödning eller ulceration ska behandlingen avbrytas.

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

Försiktighet krävs (patienten ska diskutera med läkare eller apotekspersonal) innan behandling påbörjas hos patienter med hypertoni och/eller hjärtsvikt, eftersom vätskeansamling, hypertoni och ödem har rapporterats under behandling med NSAID-preparat.

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.  $\leq 1$  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 dagligen) krävs.

### Allvarliga hudreaktioner:

Allvarliga hudreaktioner, varav vissa livshotande, inräknat exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i 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 avslutas vid första tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner, såsom hudutslag, sår på slemhinnor eller något annat tecken på överkänslighet. I undantagsfall kan vattkoppor orsaka allvarliga komplikationer av hud- och mjukdelsinfektioner (se avsnitt 4.8). Tillsvidare kan en bidragande roll av NSAID-preparat för uppkomsten av dessa allvarliga reaktioner inte uteslutas. Därför ska användning av Ibuver undvikas vid vattkoppor.

### Övriga varningar och försiktighetsåtgärder:

Ibuver ska inte användas till följande patienter såvida den potentiella nyttan inte klart överväger de eventuella riskerna:

- patienter med kongenitala rubbningar i porfyrinmetabolismen (t.ex. akut intermitterent porfyri)
- patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) och blandade bindvävsjukdomar (se avsnitt 4.8).

Särskilt noggrann medicinsk övervakning är nödvändig:

- vid gastrointestinal sjukdom eller kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) (se avsnitt 4.8)
- vid hypertoni och/eller hjärtsvikt
- vid nedsatt njurfunktion (plötslig försämring av njurfunktionen kan förekomma hos patienter med befintlig njursjukdom)
- vid uttorkning
- vid nedsatt leverfunktion
- direkt efter en större operation
- hos patienter med hösnuva, näspolyper eller kronisk obstruktiv luftvägssjukdom eftersom en ökad risk för allergiska reaktioner föreligger. Allergiska reaktioner kan yttra sig som astmaattacker (s.k. analgetisk astma), Quinckes ödem eller urtikaria.
- hos patienter som har fått allergiska reaktioner av andra substanser, eftersom en ökad risk för överkänslighetsreaktioner föreligger vid användning av Ibuver.

Svåra akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock) observeras mycket sällan.

Administrering av Ibuver måste avbrytas vid första tecken på en överkänslighetsreaktion. Medicinsk behandling, i enlighet med symtomen, ska sättas in av vårdpersonal.

Ibuprofen, den aktiva substansen i Ibuver, förlänger blödningstiden genom tillfällig hämning av trombocyttaggregationen. Patienter med koagulationsrubbningar ska övervakas regelbundet.

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

Under behandlingen ska tillräckligt vätskeintag säkerställas för att förhindra uttorkning som eventuellt kan vara förknippad med nefrotoxicitet av ibuprofen.

Långvarig användning av vilket som helst smärtstillande läkemedel mot huvudvärk kan förvärra huvudvärken. Om läkemedelsutlöst huvudvärk uppstår eller misstänks ska patienten kontakta läkare och behandlingen avslutas. Läkemedelsutlöst huvudvärk bör misstänkas hos patienter som har frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av smärtstillande läkemedel.

Allmänt taget kan vanemässig användning av smärtstillande medel, särskilt kombination av flera smärtstillande läkemedel, leda till bestående njurskada med risk för nedsatt njurfunktion (analgetisk nefropati).

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.

NSAID-preparat kan dölja symtom på infektioner och feber.

#### Barn och ungdomar

Det finns en risk för nedsatt njurfunktion hos dehydrerade barn och ungdomar.

Se avsnitt 4.6 gällande fertilitet hos kvinnor.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Ibuprofen (liksom andra NSAID-preparat) ska användas med försiktighet hos patienter som använder följande läkemedel:

#### Andra NSAID-preparat, inklusive salicylater:

Till följd av synergistisk effekt kan samtidig användning av 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).

#### Digoxin, fenytoin, litium:

Samtidig användning av Ibuver och digoxin, fenytoin eller litium kan öka koncentrationerna av dessa läkemedel i serum. Kontroll av koncentrationen av litium, digoxin eller fenytoin i serum är dock oftast inte nödvändigt då ibuprofen används enligt instruktionerna (högst 4 dagar).

#### Diuretika, ACE-hämmare, beta-receptorblockerande medel och angiotensin II-antagonister):

NSAID-preparat kan minska effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande medel. Hos patienter med njurfunktionsstörningar (t.ex. uttorkade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av en ACE-hämmare, beta-receptorblockerande medel eller angiotensin II-antagonister med läkemedel som hämmar cyklooxygenas resultera i försämring av njurfunktionen. Detta kan till och med resultera i akut njursvikt som dock vanligtvis är reversibel. Sådana kombinationer ska därför endast användas med försiktighet, särskilt till äldre patienter. Patienter måste instrueras att dricka tillräckliga mängder vätska och övervakning av njurfunktion ska övervägas då kombinationsbehandlingen påbörjats och med regelbundna mellanrum under behandlingen.

Samtidig användning av Ibuver och kaliumsparande diuretika kan orsaka hyperkalemi (kontroll av kaliumkoncentrationen rekommenderas).

Glukokortikoider:

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

Trombocytaggregationshämmare och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel):

Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

Acetylsalicylsyra:

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 kan hämma effekten av lågdos acetylsalicylsyra på trombocytaggregation 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).

Metotrexat:

Administrering av Ibuver inom 24 timmar före eller efter administrering av metotrexat kan leda till förhöjda koncentrationer av metotrexat i serum och en ökning av dess toxiska effekt.

Ciklosporin:

Risken för njurskada av ciklosporin ökar vid samtidig administrering av vissa NSAID-preparat. 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).

Sulfonureider:

Interaktioner mellan NSAID-preparat och diabetesläkemedel (sulfonureider) har observerats i kliniska studier. Även om interaktioner hittills inte har beskrivits mellan ibuprofen och sulfonureider rekommenderas övervakning av blodsockervärden som en försiktighetsåtgärd vid samtidig användning.

Takrolimus:

Samtidig användning av dessa två läkemedel ökar risken för nefrotoxicitet.

Zidovudin:

Det finns belegg för en ökad risk för hemartros och hematom hos HIV-positiva hemofilpatienter som får samtidig behandling med zidovudin och ibuprofen.

Probenecid och sulfinpyrazon:

Läkemedel som innehåller probenecid eller 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 kinolonantibiotika 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.

#### **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, hjärtmissbildning och gastroschis efter användning av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Risken tros öka med högre dos och behandlingens längd.

I djurstudier har administrering av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förlust av befruktade äggceller (både före och efter implantation) samt ökad embryo-/fosterdödlighet. Ökad förekomst av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära sådana, har dessutom rapporterats hos djur som fått en prostaglandinsynteshämmare under organogenesen.

Ibuprofen ska inte användas under graviditetens första och andra trimester om det inte är absolut nödvändigt. Om ibuprofen används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under graviditetens första och andra trimester ska dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under graviditetens tredje trimester kan prostaglandinsynteshämmare

- utsätta fostret för:
  - kardiopulmonell toxicitet (med för tidig slutning av ductus arteriosus och lunghypertoni)
  - njurdysfunktion, som kan leda till nedsatt njurfunktion med minskad mängd fostervatten.
- 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.

##### Amning

Ibuprofen och dess metaboliter passerar över i bröstmjolk i låga koncentrationer. Eftersom inga negativa effekter på spädbarn konstaterats är det i regel inte nödvändigt att avbryta amningen vid kortvarig användning av rekommenderade doser för behandling av mild eller måttlig smärta eller feber.

##### 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 emellertid när behandlingen avbryts.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Eftersom höga ibuprofendoser kan orsaka biverkningar som påverkar det centrala nervsystemet såsom trötthet, synstörningar och yrsel, kan reaktionsförmågan och förmågan att köra bil och använda maskiner i enstaka fall påverkas. Detta gäller särskilt vid kombination med alkohol.

#### **4.8 Biverkningar**

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande:

Biverkningarna listas efter organsystem enligt följande: mycket vanliga:  $\geq 1/10$ , vanliga:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ , 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).

Följande förteckning över biverkningar omfattar alla biverkningar som rapporterats under behandling med ibuprofen, även sådana som har förekommit hos reumatismpatienter som genomgår långtidsbehandling med hög dos. Frekvenserna baserar sig, med undantag av mycket sällsynta biverkningar och biverkningar utan känd frekvens, på korttidsbehandling med högst 1 200 mg ibuprofen per dag via munnen (= 3 st. Ibuver filmdragerade tabletter).

Beträffande följande biverkningar bör man beakta att de till stor del är beroende av dosen och att de varierar från patient till patient.

De vanligaste observerade biverkningarna är av gastrointestinal natur. Peptiska sår, perforationer eller gastrointestinal blödning, ibland med dödlig utgång, kan förekomma, särskilt hos äldre patienter (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, dyspepsi, buksmärta, melena, hematemes, ulcerativ stomatit samt försämring av kolit och Crohns sjukdom har rapporterats efter administrering (se avsnitt 4.4). Observationer av gastrit har varit mindre frekventa. Risken för gastrointestinal blödning är särskilt beroende av dos och behandlingstid.

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.

Om tecken på infektion uppstår eller blir värre under användning av Ibuver ska patienten omedelbart uppsöka läkare. Läkaren bör utreda om det finns behov av antimikrobiella medel/antibiotika.

Symtom på aseptisk meningit, såsom stel nacke, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller sänkt medvetandegrad, har observerats vid användning av ibuprofen. Patienter med autoimmuna sjukdomar (SLE, blandade bindvävsjukdomar) förefaller vara predisponerade för reaktioner av detta slag.

### **Blodet och lymfsystemet**

Mycket sällsynta: Störningar i blodbildningen (anemi, leukopeni, trombocytopeni, pancytopeni, agranulocytos).

Initiala symtom kan vara feber, halsont, ytliga sår i munnen, influensaliknande symtom, kraftig utmattning, näsblod och blödningar i huden.

I sådana fall ska patienten uppmanas att omedelbart sluta ta läkemedlet, att inte ta andra smärtstillande medel eller läkemedel mot feber på eget initiativ och att kontakta läkare.

Blodstatus ska kontrolleras regelbundet under långtidsbehandling.

### **Immunsystemet**

Mindre vanliga: Överkänslighetsreaktioner med hudutslag och klåda, samt astmaattacker (möjligen med blodtrycksfall).

Patienten ska uppmanas att omedelbart rapportera reaktionerna till en läkare och att sluta ta Ibuver.

Mycket sällsynta: Svåra generaliserade överkänslighetsreaktioner som kan visa sig som svullet ansikte, svullen tunga, svullen strupe med sammandragning av luftvägarna, andnöd, takykardi, hypotension och till och med livshotande chock.

Dessa symtom kan förekomma redan i samband med den första användningen och kräver omedelbar medicinsk vård.

### **Psykiska störningar**

Mycket sällsynta: Psykotiska reaktioner, depression.

### **Centrala och perifera nervsystemet**

Mindre vanliga: Störningar i centrala nervsystemet såsom huvudvärk, yrsel, sömnlöshet, upphetsning, irritabilitet eller trötthet.

### **Ögon**

Mindre vanliga: Synstörningar. Patienten ska uppmanas att omedelbart rapportera eventuella synstörningar till en läkare och att sluta använda ibuprofen.

### **Öron och balansorgan**

Sällsynta: Tinnitus.

### **Hjärtat**

Mycket sällsynta: Hjärtklappning, hjärtsvikt, hjärtinfarkt.

### **Blodkärl**

Mycket sällsynta: Hypertoni.

### **Magtarmkanalen**

Vanliga: Besvär i magtarmkanalen såsom halsbränna, buksmärta, illamående, kräkningar, flatulens, diarré, förstoppning och lindrig gastrointestinal blodförlust som i undantagsfall kan orsaka anemi.

Mindre vanliga: Gastrointestinala sår, möjligen med blödning och perforation. Ulcerativ stomatit, försämring av kolit eller Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4), gastrit.

Mycket sällsynta: Esofagit, pankreatit, bildning av intestinala, diafragmaliknande strikturer.

Patienten ska uppmanas att omedelbart sluta använda läkemedlet och uppsöka läkare vid förekomst av relativt svår smärta i övre delen av buken, melena eller hematemes.

### **Lever och gallvägar**

Mycket sällsynta: Leverdysfunktion, leverskada (särskilt vid långtidsbehandling), nedsatt leverfunktion, akut hepatit.

### **Hud och subkutan vävnad**

Mindre vanliga: Olika typer av hudutslag

Mycket sällsynta: Bullösa hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (Lyells sjukdom), alopeci.

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

I enstaka fall kan allvarliga hudinfektioner och mjukvävnadskomplikationer förekomma vid vattkoppsinfektion (se även ”Infektioner och infestationer”).

### **Njurar och urinvägar**

Sällsynta: Njurvävnadsskada (njurpapillnekros), särskilt vid långtidsbehandling. Ökad koncentration av urinsyra i blodet.

Mycket sällsynta: Minskad urinutsöndring och bildning av ödem, särskilt hos patienter med hypertoni eller nedsatt njurfunktion. Dessa symtom kan tyda på njursjukdom eller till och med nedsatt njurfunktion. Om symtom av detta slag uppstår eller förvärras ska patienten omedelbart sluta ta ibuprofen och kontakta

läkare. Nefrotiskt syndrom, interstitiell nefrit som kan åtföljas av akut njurinsufficiens.

Njurfunktionen ska kontrolleras regelbundet under långtidsbehandling.

#### 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Vid allvarlig förgiftning kan metabolisk acidosis förekomma.

#### Symtom

Störningar i det centrala nervsystemet som innefattar huvudvärk, yrsel, svindel och medvetslöshet (hos barn även myokloniska kramper) samt buksmärta, illamående och kräkningar kan förekomma som symptom på en överdos. Dessutom är gastrointestinal blödning samt lever- och njurfunktionsstörningar möjliga. Därtill kan hypotoni, andningsdepression och cyanos förekomma.

#### Behandling

Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen är symtomatisk.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID, propionsyraderivat.

ATC-kod: M01AE01

Ibuprofen tillhör gruppen icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) som i sedvanliga djurstudier med inflammationsmodeller har visat sig ge effektiv inhibering av prostaglandinsyntesen. Hos människor minskar ibuprofen inflammatorisk smärta, svullnad och feber. Därtill inhiberar ibuprofen reversibelt ADP- och kollageninducerad trombocyttaggregation.

Experimentella data tyder på 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

Efter oral administrering absorberas ibuprofen delvis 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. Hos friska personer och hos patienter med lever- och njursjukdom har ibuprofen en halveringstid för eliminering på cirka 1,8–3,5 timmar och cirka 99 % av ibuprofen är bundet till plasmaproteiner. Den maximala koncentrationen av ibuprofen-DL-lysin i plasma uppnås inom cirka 45 minuter efter oral administrering på fastande mage (beredningsformer med standardfrisättning).

Biotillgänglighet:

Parametrar	Statistik	Studieläkemedel innehållande ibuprofen-DL-lysin (a)	Referensläkemedel innehållande ibuprofen-DL-lysin (b)	Referensläkemedel innehållande ibuprofen (c)
<b>AUC<sub>0-tz</sub></b> ( <b>µg/(ml x h)</b> )	N	18	18	18
	medelvärde	114,85	112,76	115,44
	standardavvikelse	26,98	26,83	25,22
<b>C<sub>max</sub></b> ( <b>µg/ml</b> )	N	18	18	18
	medelvärde	40,328	41,684	35,917
	standardavvikelse	7,139	7,109	6,947
<b>T<sub>max</sub></b> ( <b>h</b> )	N	18	18	18
	medelvärde	0,71	0,75	1,15
	standardavvikelse	0,17	0,19	0,45
	median	0,67	0,67	1,13

Farmakokinetiska parametrar (AUC<sub>0-tz</sub>, C<sub>max</sub> och T<sub>max</sub>) efter oral administrering av ibuprofen-DL-lysin på fastande mage jämfört med de farmakokinetiska parametrarna för ett referensläkemedel innehållande ibuprofen-DL-lysin eller 400 mg ibuprofen (n = 18 friska frivilliga).

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier 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 möss och råttor hittades inga belägg för karcinogena effekter.

Ibuprofen hämmade ovulationen hos kaniner och ledde till störd implantation hos flera djurarter (kanin, råtta och mus). Experimentella studier på råttor och kaniner har visat att ibuprofen passerar placenta. Efter administrering av doser som är toxiska för modern ökade incidensen av missbildningar (kammarseptumdefekter) hos avkommor av råtta.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [växtbaserad]

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Filmdragering:

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E 171)

Talk



Makrogol 3000

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

5 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC-aluminium-blisterförpackningar som innehåller 10, 20, 30 eller 50 filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Oy Verman Ab  
PL 146  
04201 Kervo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

36089

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27.5.2019

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

28.12.2020