

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibuprofen Zentiva 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ibuprofen Zentiva 600 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ibuprofen Zentiva 800 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Ibuprofen Zentiva 400 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg ibuprofeenia.
Yksi Ibuprofen Zentiva 600 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg ibuprofeenia.
Yksi Ibuprofen Zentiva 800 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 800 mg ibuprofeenia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Ibuprofen Zentiva 400 mg kalvopäällysteinen tabletti: valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 12 mm.

Ibuprofen Zentiva 600 mg kalvopäällysteinen tabletti: valkoinen tai luonnonvalkoinen, pitkulainen (17 x 10 mm) kalvopäällysteinen tabletti.

Ibuprofen Zentiva 800 mg kalvopäällysteinen tabletti: vaaleankeltainen tai beige, pitkulainen (20 x 10 mm) kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Reumasairaudet, kuten artritit (esim. nivelreuma, mukaan lukien juveniili nivelreuma), muut kuin nivelperäiset reumasairaudet, muut lihas- ja nivelsairaudet ja pehmytkudosvauriot.

Ibuprofen Zentiva 400 mg ja 600 mg -valmistetta suositellaan aikuisille, nuorille ja yli 40 kg:n painoisille lapsille (yli 12-vuotiaille).

Ibuprofen Zentiva 800 mg -valmistetta suositellaan vain aikuisille (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoito aloitetaan pienimmällä mahdollisella annoksella, jonka odotetaan tehoavan oireisiin, ja sitä voidaan muuttaa jatkossa hoitovasteen ja mahdollisten haittavaikutusten perusteella.

Suurinta sallittua kerta-annosta, joka on aikuisilla 800 mg ibuprofeenia ja nuorilla 600 mg ibuprofeenia, ei saa ylittää.

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä oireiden lievittämiseen pienintä tehoavaa annosta mahdollisimman lyhyen ajan (ks. kohta 4.4)

Reumasairaudet

Reumasairauksien pitkäaikaishoidossa on pyrittävä pieneen ylläpitoannokseen.

Aikuiset:

Tavanomainen annos on 400–600 mg kolmesti vuorokaudessa vähintään 4–6 tunnin välein. Joillakin potilailla tehokas ylläpitoannos voi olla 600–1 200 mg vuorokaudessa. Akuuteissa ja vaikeissa tapauksissa annosta voidaan nostaa enintään 2 400 mg:aan kolmeen 800 mg:n tai neljään 600 mg:n annokseen jaettuna.

Yli 40 kg:n painoiset nuoret (yli 12-vuotiaat):

Suosittelun annos on 20–40 mg/kg kehon painoa kohti vuorokaudessa ja enintään 2 400 mg vuorokaudessa kolmeen tai neljään 400 mg:n tai 600 mg:n annokseen jaettuna.

Pediatriiset potilaat:

Lasten ja nuorten ibuprofeeniannos riippuu potilaan iästä ja ruumiinpainosta.

Ibuprofen Zentiva 400 mg ja 600 mg -valmistetta ei saa antaa alle 40 kg:n painoisille nuorille tai alle 12-vuotiaille lapsille.

Ibuprofen Zentiva 800 mg -valmistetta ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Käytettäessä NSAID-lääkkeitä iäkkäillä potilailla on noudatettava erityistä varovaisuutta, sillä iäkkäät potilaat ovat alttiimpia haittatapahtumille ja heillä on kohonnut riski saada potentiaalisesti kuolemaan johtava maha-suolikanavan verenvuoto, haavauma tai perforaatio (ks. kohta 4.4). Jos hoito katsotaan tarpeelliseksi, on käytettävä oireiden hallitsemiseksi pienintä tehoavaa annosta mahdollisimman lyhyen ajan. Hoitoa on arvioitava säännöllisesti ja se on keskeytettävä, jos siitä ei ole havaittu olevan hyötyä tai jos potilas ei siedä valmistetta.

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilas sairastaa lievää tai keskivaiketta munuaisten vajaatoimintaa, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä oireiden hallitsemiseksi, hoitoa on annettava mahdollisimman lyhyen aikaa ja potilaan munuaistoimintaa seurattava. (Tämä lääkevalmiste on vasta-aiheinen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ks. kohta 4.3.)

Maksan vajaatoiminta

Jos potilas sairastaa lievää tai keskivaiketta maksan vajaatoimintaa, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä oireiden hallitsemiseksi ja hoitoa on annettava mahdollisimman lyhyen aikaa. (Tämä lääkevalmiste on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ks. kohta 4.3.)

Antotapa

Tabletti niellään vesilasillisen kanssa.

Tablettia ei pidä murskata, pureskella tai imeskellä vatsan ja nielun ärsytyksen välttämiseksi.

Herkkävatsaisia potilaita suositellaan ottamaan Ibuprofen Zentiva -valmiste aterian yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aiemmat yliherkkyysreaktiot (esim. bronkospasmi, astma, riniitti, angioedeema tai urtikaria) asetyylisalisyylihapon tai muiden ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käytön yhteydessä.
- Potilaat, joilla on veren hyytymishäiriöitä tai lisääntynyt verenvuototaipumus.
- Peptinen haava/verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuneet peptiset haavat/verenvuodot (vähintään kaksi varmistettua haava- tai verenvuotoepisodia).

- Aiemmin sairastettu ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt NSAID-lääkkeiden käyttöön.
- Aivoverenvuoto tai muu akuutti verenvuoto.
- Verisairaudet.
- Vaikea maksan vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV).
- Viimeinen raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Vaikea elimistön kuivuminen (oksentelun, ripulin tai riittämättömän nesteensaannin takia).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ibuprofeenin ja muiden NSAID-lääkkeiden, mukaan lukien syklo-oksigenaasi-2:n estäjien, samanaikainen käyttö lisää haittavaikutusten riskiä, joten sitä on vältettävä.

Astmapotilaiden on keskusteltava lääkärin kanssa ennen ibuprofeenin käyttöä (ks. alla).

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä oireiden lievittämiseen pienintä tehoavaa annosta mahdollisimman lyhyen ajan (ks. maha-suolikanavaa sekä sydäntä ja verisuonia koskevat riskit alla). Pitkäaikaista NSAID-hoitoa saavien potilaiden terveydentilaa on seurattava säännöllisesti haittavaikutusten varalta.

Seuraavien sairauksien tai tilojen kohdalla ibuprofeenia saa käyttää vain hyöty-riskisuhteen huolellisen arvioinnin jälkeen:

- systeeminen lupus erythematosus (SLE) tai muut autoimmuunisairaudet
- synnynnäinen porfyriinimetabolian häiriö (esim. akuutti intermittiivinen porfyria)
- ensimmäinen tai toinen raskauskolmannes
- imetys

Erityiseen varovaisuuteen on syytä seuraavissa tapauksissa:

- maha-suolikanavan sairaudet, mukaan lukien krooniset tulehdukselliset suolistosairaudet (haavainen koliitti, Crohnin tauti)
- sydämen vajaatoiminta ja hypertensio
- munuaisten heikentynyt toiminta
- maksan vajaatoiminta
- veren hyytymishäiriöt
- allergiat, heinänuha, nenän limakalvojen ja kitarisojen krooninen turvotus, krooninen ahtauttava keuhkosairaus tai keuhkoastma
- välittömästi suurten leikkausten jälkeen.

Maha-suolikanavan verenvuoto, haavaumat ja perforaatio

Kaikkien NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu maha-suolikanavan verenvuotoja, haavaumia ja perforaatioita, jotka voivat johtaa kuolemaan. Niitä on esiintynyt hoidon kaikissa vaiheissa riippumatta mahdollisista ennakoivista oireista tai aiemmin ilmenneistä vakavista maha-suolikanavan haittatapahtumista.

Maha-suolikanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa NSAID-lääkkeen annoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin maha-suolikanavan verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näiden potilaiden hoito on aloitettava pienimmillä saatavissa olevilla annoksilla.

Lisäksi on harkittava yhdistelmähoitoa suojaavien lääkkeiden (esim. misoprostolin tai protonipumpun estäjien) kanssa näille potilaille sekä potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muita lääkevalmisteita, jotka todennäköisesti lisäävät maha-suolikanavan verenvuodon riskiä. (Ks. alla ja kohta 4.5.)

Jos potilaalla on ollut aiemmin maha-suolikanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, potilaan on ilmoitettava kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti maha-suolikanavan verenvuodosta) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa.

Potilaita on varoitettava muista lääkkeistä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten kortikosteroideista, antikoagulanteista (esim. varfariini ja hepariini), selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä (SSRI:t) ja verihiutaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (esim. asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

Jos ibuprofeenia saavalla potilaalla ilmenee maha-suolikanavan verenvuotoa tai haavaumia, hoito on lopetettava.

NSAID-lääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on jokin maha-suolikanavan sairaus (haavainen koliitti, Crohnin tauti), sillä sairauden oireet voivat vaikeutua. (Ks. kohta 4.8.)

Iäkkäät

Iäkkäillä potilailla esiintyy enemmän NSAID-lääkkeisiin liittyviä haittatapahtumia, erityisesti maha-suolikanavan verenvuotoja ja perforaatioita, jotka voivat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.2).

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

Hypertensiota ja/tai lievää tai kohtalaista kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava ja neuvottava riittävästi, sillä NSAID-hoidon yhteydessä on ilmoitettu nesteen kertymistä elimistöön, hypertensiota ja edeemaa.

Kliiniset tutkimukset ja epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2 400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteys lievästi kohonneeseen valtimoveritulppatapahtumien riskiin (esim. sydäninfarkti tai aivohalvaus). Kaiken kaikkiaan epidemiologiset tutkimukset eivät viittaa siihen, että ibuprofeeni pieninä annoksina (esim. $\leq 1\ 200$ mg vuorokaudessa) liittyy kohonneeseen sydäninfarktirisikkiin.

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 on harkittava huolellisesti ja suuria annoksia (2 400 mg vuorokaudessa) vältettävä.

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

Ihoreaktiot

Vaikeita ihoreaktioita, jotka ovat toisinaan johtaneet kuolemaan, (esim. hilseilevä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi) on ilmoitettu harvinaisina tapauksina NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski on suurimmillaan hoidon alkuvaiheessa, useimmissa tapauksissa reaktio ilmaantuu hoidon ensimmäisen kuukauden aikana. Akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) on ilmoitettu ibuprofeenia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä. Ibuprofeenin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee vaikean ihoreaktion oireita, kuten ihottumaa tai limakalvovaurioita, tai mitä tahansa muita yliherkkyyden merkkejä.

Vesirokko voi poikkeustapauksissa aiheuttaa vakavia ihon ja pehmytkudoksen tulehduksellisia komplikaatioita. Tulehduskipulääkkeen myötävaikutusta tällaiseen tulehdusten pahenemiseen ei toistaiseksi voida sulkea pois. Sen vuoksi ibuprofeenin käyttöä vesirokon yhteydessä on suositeltavaa välttää.

Munuaisvaikutukset

Munuaisperfuusioon kohdistuvien vaikutusten vuoksi ibuprofeeni voi aiheuttaa natriumin, kaliumin ja nesteen kertymistä potilaille, joilla ei ole aiemmin ollut munuaishäiriöitä. Tämä voi aiheuttaa turvotusta tai jopa johtaa sydämen vajaatoimintaan tai hypertensioon potilailla, jotka ovat alttiita näille vaikutuksille.

Kuten muutkin NSAID-lääkkeet, ibuprofeeni on aiheuttanut eläimillä pitkäaikaisessa käytössä papillanekroosia ja muita patologisia munuaismuutoksia. Ihmisillä on ilmoitettu akuuttia interstitiaalista nefriittia, johon on liittynyt hematuriaa, proteinuriaa ja toisinaan nefroottista oireyhtymää. Munuaistoksisuutta on havaittu myös potilailla, joilla prostaglandiineilla on kompensoiva rooli munuaisperfuusion ylläpidossa. Tulehduskipulääkkeiden käyttö saattaa aiheuttaa näille potilaille annosriippuvaisesti prostaglandiinien muodostumisen vähenemistä ja sekundäärisesti munuaisten verenkierron vähenemistä, mikä voi kiihdyttää munuaisten epätasapainotilaa. Munuaisten, sydämen tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sekä diureetteja ja ACE:n estäjiä käyttävillä ja iäkkäillä potilailla on suurin riski saada näitä vaikutuksia. NSAID-hoidon lopettamisen jälkeen potilaan tila palautuu yleisesti lääkitystä edeltävään tilaan.

Taustalla olevien infektio-oireiden peittyminen

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

Muut varotoimet

Vaikeita akuutteja yliherkkyysoireita (esim. anafylaktinen sokki) on havaittu hyvin harvoin. Ibuprofen Zentiva -valmisteen käyttö on lopetettava heti yliherkkyysoireiden ensimmäisten merkkien ilmetessä. Potilaalle on annettava tarvittavaa oireenmukaista lääketieteellistä hoitoa.

Potilaat, joilla on aiemmin esiintynyt keuhkoastmaa, kroonista riniittia, sinuiittia, nenäpolyyppettä, suurentuneita kitarisoja tai allergioita, saattavat olla alttiimpia saamaan bronkospasmeja, urtikariaa tai angioedeemaa.

Minkä tahansa päänsärkyä aiheuttavien lääkkeiden pitkäaikainen käyttö voi pahentaa päänsärkyä. Jos tällainen tilanne ilmenee tai sitä epäillään, on hakeuduttava lääkäriin ja lopetettava hoito. Lääkkeen liikkäytöstä johtuvaa päänsärkyä on syytä epäillä, jos potilaalla on päänsärkyä usein tai päivittäin päänsärkyä aiheuttavien lääkkeiden säännöllisestä käytöstä huolimatta (tai sen takia).

Yleisesti ottaen kipulääkkeiden säännöllinen käyttö, etenkin eri kipulääkkeiden yhdistelmäkäyttö, voi aiheuttaa pysyviä munuaisvaurioita tai munuaisten vajaatoiminnan riskin (kipulääkenerfropatia). Voimakas fyysinen rasitus, johon liittyy suolan menetys ja elimistön kuivuminen, saattaa kasvattaa tätä riskiä. Tästä syystä sitä on vältettävä.

Ibuprofeenihoidon aikana on havaittu muutamia tapauksia, joissa autoimmuunisairauksia (esim. systeeminen lupus erythematosus, sekamuotoinen sidekudossairaus) sairastavilla potilailla on esiintynyt aseptisen meningiitin oireita (niskan jäykkyys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, kuume, desorientaatio).

Ibuprofeeni voi tilapäisesti estää verihiutaleiden aggregaatiota ja pidentää verenvuodon kestoa. Tästä syystä potilaita, joilla on hyytymishäiriöitä tai jotka saavat antikoagulanttihoitoa, on seurattava tarkoin.

Pitkäkestoisen ibuprofeenihoidon aikana potilaiden maksan ja munuaisten toimintaa sekä verenkuvaa on seurattava säännöllisesti, erityisesti korkean riskin potilaiden kohdalla.

Samanaikaista alkoholin käyttöä on syytä välttää, sillä alkoholi saattaa voimistaa erityisesti maha-suolikanavaan ja keskushermostoon kohdistuvia NSAID-lääkkeiden haittavaikutuksia.

Ibuprofeenihoitoa saavien potilaiden on kerrottava lääkärille maha-suolikanavan haavaumiin ja verenvuotoon, näön hämärtymiseen ja muihin silmäoireisiin, ihottumaan, painonnousuun tai turvotukseen liittyvistä merkeistä ja oireista.

Pediatriset potilaat

Lapsilla ja nuorilla elimistön kuivumiseen liittyy munuaisten vajaatoiminnan riski.

Ibuprofen Zentiva sisältää natriumia

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ibuprofeenin ja seuraavien lääkeaineiden samanaikaista käyttöä on vältettävä:

Asetyylisalisyylihappo, pieni annos: Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että samanaikaisesti käytetty ibuprofeeni saattaa estää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon vaikutusta verihutaleiden aggregaatioon. Näitä tietoja koskevien puutteiden ja *ex vivo* -tiedoista tehtäviin kliinisiin päätelmiin liittyvän epävarmuuden vuoksi ei kuitenkaan voida tehdä selkeitä johtopäätöksiä ibuprofeenin säännöllisestä käytöstä. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1). Ibuprofeenin ja asetyylisalisyylihapon samanaikaista käyttöä ei yleensä suositella haittavaikutusten mahdollisen lisääntymisen vuoksi.

Muut NSAID-lääkkeet, mukaan lukien salisylaatit: Useiden eri NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä maha-suolikanavan haavaumien ja verenvuodon riskiä synergististen vaikutusten vuoksi. Siksi ibuprofeenin ja muiden NSAID-lääkkeiden samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.4).

Antikoagulantit: NSAID-lääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien (esim. varfariini ja hepariini) vaikutuksia (ks. kohta 4.4). Jos antikoagulaatiohoitoa annetaan samanaikaisesti, hyytymistilanteen seuraaminen on suositeltavaa.

Tiklopidiini: NSAID-lääkkeitä ei saa käyttää yhdessä tiklopidiin kanssa verihutaleiden toiminnan estymiseen liittyvän additiivisen vaikutuksen takia.

Metotreksaatti: NSAID-lääkkeet estävät metotreksaatin tubulaarista eritystä, mistä voi seurata joitakin metabolisia yhteisvaikutuksia ja metotreksaatin puhdistuman pienenemistä. Siksi NSAID-lääkkeiden määräämistä on vältettävä, jos potilaalla on suuriannoksinen metotreksaattihoito (ks. alla).

Sydänglykosidit (esim. digoksiini): NSAID-lääkkeet voivat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, heikentää glomerulussuodatusta ja suurentaa sydänglykosidien pitoisuutta plasmassa. Seerumin digoksiinipitoisuuden seuranta suositellaan.

Mifepristoni: Jos NSAID-lääkkeitä käytetään 8–12 päivän sisällä mifepristonin antamisen jälkeen, ne voivat heikentää mifepristonin tehoa.

Sulfonyyliureat: NSAID-lääkkeet saattavat voimistaa sulfonyyliureoiden hypoglykeemistä vaikutusta. Jos sulfonyyliureoita annetaan samanaikaisesti, veren glukoositasojen seuranta on suositeltavaa.

Tsidovudiini: HIV-positiivisilla hemofiliapotilailla on todettu kasvanut hemartroosien ja hematoomien riski, kun tsidovudiinia on annettu yhdessä ibuprofeenin kanssa. Tsidovudiinin ja NSAID-lääkkeiden

samanaikaiseen käyttöön saattaa liittyä kohonnut hematotoksisuuden riski. Verenkuva tutkimista suositellaan 1–2 viikkoa samanaikaisen käytön aloittamisen jälkeen.

Ibuprofeenia (kuten muitakin NSAID-lääkkeitä) on otettava varoen seuraavien lääkeaineiden kanssa:

Moklobemidi: Voimistaa ibuprofeenin vaikutusta.

Fenytoiini, litium: Ibuprofeenin ja fenytoiinin tai litiumvalmisteiden samanaikainen käyttö voi lisätä näiden lääkevalmisteiden pitoisuuksia seerumissa. Seerumin litiumtaso on tarpeen määrittää ja seerumin fenytoiinitason määrittystä suositellaan.

Diureetit ja verenpainelääkkeet: Diureetit ja ACE:n estäjät voivat lisätä NSAID-lääkkeiden munuaistoksisuutta. NSAID-lääkkeet voivat heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden (esim. ACE:n estäjät ja beetasalpaajat) vaikutuksia. Munuaisten toiminnan heikkenemisen ja äkillisen munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. kuivuneet tai iäkkäät potilaat), kun ACE:n estäjien ja angiotensiini II -antagonistien kanssa käytetään samanaikaisesti selektiivisiä syklo-oksigenaasin estäjiä. Tämä on yleensä ohimenevää. Tämän vuoksi yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta, erityisesti iäkkäiden potilaiden kohdalla. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaistoiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä ja säännöllisesti sen jälkeen. Ibuprofeenin ja kaliumia säästävien diureettien tai ACE:n estäjien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalemiaan. Kaliumtasoja on seurattava huolellisesti.

Kaptopriili: Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni kumoo kaptopriilin natriumin erityistä lisäävän vaikutuksen.

Aminoglykosidit: NSAID-lääkkeet voivat hidastaa aminoglykosidien eliminaatiota ja lisätä niiden toksisuutta.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet): Lisäävät maha-suolikanavan verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.4).

Siklosporiini: Siklosporiinista johtuvan munuaisvaurion riski kasvaa tiettyjen NSAID-lääkkeiden samanaikaisen käytön seurauksena. Tätä vaikutusta ei voida sulkea pois myöskään siklosporiinin ja ibuprofeenin yhteiskäytössä.

Kolestyramiini: Kolestyramiinin ja ibuprofeenin samanaikainen käyttö hidastaa ja vähentää (25 %:lla) ibuprofeenin imeytymistä. Näiden lääkevalmisteiden annon välillä on oltava vähintään yksi tunti.

Takrolimuusi: Kohonnut munuaistoksisuuden riski.

Metotreksaatti: NSAID-lääkkeiden ja metotreksaatin mahdollisen yhteisvaikutuksen riski on huomioitava myös pieniannoksisen metotreksaattihoidon yhteydessä, etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Munuaisten toimintaa on seurattava yhteiskäytön yhteydessä, annostuksesta riippumatta. Varovaisuutta on noudatettava, jos sekä NSAID-lääkettä että metotreksaattia annetaan 24 tunnin sisällä, sillä plasman metotreksaattipitoisuus voi kasvaa ja aiheuttaa lisääntyntä toksisuutta (ks. edellä).

Ritonaviiri: NSAID-lääkkeiden plasmapitoisuudet voivat kasvaa.

Probenesidi tai sulfiinipyratsoli: Saattaa hidastaa ibuprofeenin eliminaatiota. Näiden lääkeaineiden urikosuurinen vaikutus heikkenee.

Kinoliiniantibiootit: Eläinkokeista saadut tiedot viittaavat siihen, että NSAID-lääkkeet voivat kasvattaa kinoliiniantibiootteihin liittyvää kouristuskohtausten riskiä. NSAID-lääkkeitä ja kinoliineja käyttävillä potilailla saattaa olla kohonnut riski saada kouristuskohtauksia.

Kortikosteroidit: Kohonnut maha-suolikanavan haavaumien ja verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet (esim. klopidogreeli): Lisäävät maha-suolikanavan verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.4).

Alkoholi, bisfosfonaatit ja okspentifylliini (pentoksifylliini): Saattavat voimistaa maha-suolikanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia ja verenvuodon ja haavaumien riskiä.

Baklofeeni: Lisääntynyt baklofeenin toksisuus.

CYP2C9:n estäjät: Ibuprofeenin ja CYP2C9:n estäjän samanaikainen käyttö voi lisätä altistusta ibuprofeenille (CYP2C9:n substraatti). Vorikonatsolilla ja flukonatsolilla (CYP2C9:n estäjiä) tehdyssä tutkimuksessa osoitettiin, että nämä lääkeaineet lisäsivät altistusta S(+)-ibuprofeenille noin 80–100 %. Kun ibuprofeenia ja voimakkaita CYP2C9:n estäjiä käytetään samanaikaisesti, ibuprofeeniannoksen pienentämisestä on harkittava, etenkin käytettäessä yhtäaikaista suuriannoksista ibuprofeenia ja joko vorikonatsolia tai flukonatsolia.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin estymisellä voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen.

Epidemiologisista tutkimuksista saatavat tiedot viittaavat siihen, että prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski kasvoi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan annoksen suurentuessa ja hoidon keston pidentyessä.

Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesin estäjän käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen alkoiden tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja alkio-/sikiökuolleisuuden kasvuun. Eläinkokeissa on lisäksi ilmoitettu erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden lisääntymisestä, kun prostaglandiinisynteesin estäjää on annettu organogeneesin aikana.

Ibuprofeenia ei pidä käyttää ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta toivova tai ensimmäisellä tai toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää ibuprofeenia, annoksen on oltava mahdollisimman pieni ja hoidon mahdollisimman lyhytkestoista.

Prostaglandiinisynteesin estäjien 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
- raskauden loppuvaiheessa äidin ja vastasyntyneen:
 - anti-aggregatorisesta vaikutuksesta johtuvalle verenvuotoajan pitenemiselle, jota voi esiintyä myös hyvin pienillä annoksilla
 - kohdun supistusten estymiselle, mikä voi viivästyttää tai pitkittää synnytystä.

Tämän vuoksi ibuprofeeni on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ibuprofeeni erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta on epätodennäköistä, että terapeutit annokset vaikuttaisivat vastasyntyneeseen lyhytaikaisessa käytössä. Jos potilaalle määrätään pitkäkestoisempi hoito, rintaruokinnan lopettamista on harkittava.

Hedelmällisyys

On olemassa jonkin verran näyttöä siitä, että syklo-oksigenaasi-/prostaglandiinisynteesiä estävät lääkkeet saattavat heikentää naisten hedelmällisyyttä ovulaatioon kohdistuvien vaikutusten kautta. Vaikutus on ohimenevä ja häviää hoidon päättyessä (ks. kohta 4.4). Ibuprofeenihoidon keskeyttämistä on harkittava naisille, joiden on vaikea tulla raskaaksi, tai joita tutkitaan epäillyn hedelmättömyyden vuoksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Suurten ibuprofeeniannosten yhteydessä saattaa esiintyä keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten väsymystä ja heitehuimausta. Tällaisissa tapauksissa reaktiokyky, liikenteessä vaadittava aktiivinen huomiointikyky sekä kyky käyttää koneita voi olla alentunut. Nämä vaikutukset korostuvat yhteiskäytössä alkoholin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin havaitut haittatapahtumat kohdistuvat maha-suolikanavaan. Käyttäjillä voi esiintyä peptisiä haavoja, perforaatiota tai maha-suolikanavan verenvuotoa, jotka voivat johtaa kuolemaan erityisesti iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4). Käytön yhteydessä on ilmoitettu pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, dyspepsiaa, vatsakipua, veriulosteita, verioksenuksia, haavaista suutulehdusta sekä koliitin ja Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4). Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu gastriittia.

Haittavaikutukset ova pääosin annoksesta riippuvaisia. Erityisesti maha-suolikanavan verenvuotojen esiintymisriski on sidoksissa annoksen suuruuteen ja hoidon keston.

Ibuprofeeniin liittyvät haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin harvinainen	Ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on kuvattu infektioiden pahenemista (esim. nekrotisoivan faskiitin kehittymistä). Tämä saattaa liittyä ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismiin. Ibuprofeenin käytön aikana on havaittu aseptisen meningiitin oireita, kuten niskan jäykkyyttä, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, kuumetta ja tajuttomuutta. Potilaat, joilla on autoimmuunisairauksia (SLE-tauti, sekamuotoinen sidekudostauti), näyttävät olevan alttiimpia saamaan näitä vaikutuksia.
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Hematopoeettiset sairaudet (anemia, leukopenia, trombosytopenia, pansytopenia, agranulosytoosi). Ensioireita tai -merkkejä voivat olla kuume, kurkkukipu, haavaumat suussa, flunssan oireet, voimakas väsymys, nenäverenvuodot ja verenvuodot iholla
	Tuntematon	Neutropenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet, esim. urtikaria, kutina, purppura, eksanteema tai astmakohtaukset (joihin saattaa liittyä hypotensiota)
	Harvinainen	Lupus erythematosus
	Hyvin harvinainen	Vaikkeat yliherkkyysoireet. Oireita voivat olla kasvojen, kielen ja kurkun turvotus, johon liittyy hengitysteiden ahtautuminen, dyspnea, takykardia, verenpaineen lasku aina hengenvaaralliseen sokkitilaan saakka
Psykkiset häiriöt	Harvinainen	Masennus, sekavuus, aistiharhat
	Hyvin harvinainen	Psykoottiset reaktiot
	Tuntematon	Levottomuus
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, uneliaisuus, vertigo, väsymys, kiihtyneisyys, heitehuimaus, unettomuus, ärtyneisyys
	Hyvin harvinainen	Aseptinen meningiitti
	Tuntematon	Näköhermotulehdus, parestesia
Silmät	Melko harvinainen	Näköhäiriöt
	Harvinainen	Toksinen amblyopia
Kuulo ja tasapainoelin	Hyvin harvinainen	Tinnitus
	Tuntematon	Kuulon heikentyminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Riniitti, bronkospasmi

Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ruoansulatuselimistön häiriöt, esim. närästys, dyspepsia, vatsakipu ja pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat, ripuli, ummetus
	Yleinen	Maha-suolikanavan haavaumat, joihin saattaa liittyä verenvuotoa ja perforaatiota (ks. kohta 4.4), piilevä verenvuoto, joka voi johtaa anemiaan, veriulosteet, verioksennukset, haavainen suutulehdus, koliitti, koliitin ja Crohnin taudin paheneminen, koolonin divertikkelin komplikaatiot (perforaatiot, fistelit)
	Melko harvinainen	Gastriitti
	Hyvin harvinainen	Ruokatorven tulehdus, haimatulehdus, suolikurouma
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksan toimintahäiriö, maksavaurio erityisesti pitkäaikaisen käytön yhteydessä, maksan vajaatoiminta, akuutti maksatulehdus, keltatauti
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Valoherkkyys, ihottumat
	Hyvin harvinainen	Vaikeat ihoreaktiot (erythema multiforme, kesivä ihotulehdus, rakkulasairaudet kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, alopesia, nekrotisoiva faskiitti). Harvinaisina tapauksina voi esiintyä vaikeita iho- ja pehmytkudoskomplikaatioita vesirokkoinfektion aikana.
	Tuntematon	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Edeeman kehittyminen erityisesti verenpainetautia tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, nefroottinen oireyhtymä, interstitiaalinen nefriitti, joka saattaa liittyä munuaisten vajaatoimintaan
	Hyvin harvinainen	Papillaarinen nekroosi pitkäaikaisessa käytössä (ks. kohta 4.4)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon	Huonovointisuus
Sydän	Hyvin harvinainen	Sydämentykytys, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, akuutti keuhkopöhö, edeema
Verisuonisto	Hyvin harvinainen	Hypertensio, vaskuliitti
Tutkimukset	Harvinainen	Veren ureatypen, seerumin transaminaasin ja alkalisin fosfataasin pitoisuuksien kohoaminen, hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen lasku, verihutaleiden aggregaation

		estyminen, verenvuotoajan piteneminen, seerumin kalsiumpitoisuuden lasku, seerumin virtsahappopitoisuuden kohoaminen
--	--	--

Kliiniset tutkimukset ja epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2 400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteys lievästi kohonneeseen valtimoveritulppatapatumien riskiin (esim. sydäninfarkti tai aivohalvaus) (ks. kohta 4.4).

NSAID-lääkityksen yhteydessä on ilmoitettu edeemaa, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa.

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.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus

Oireita saattaa esiintyä annoksilla > 80–100 mg/kg. Annoksilla > 200 mg/kg on olemassa vaikeiden oireiden riski, mutta yksilöllinen vaihtelu on huomattavaa. 560 mg/kg:n annos aiheutti 15 kuukauden ikäiselle lapselle vaikea-asteista toksisuutta. 3,2 g:n annos aiheutti 6-vuotiaalle lapselle lieviä tai keskivaikeita myrkytysoireita, 2,8–4 g:n annos 1,5-vuotiaalle lapselle ja 6 g:n annos 6-vuotiaalle lapselle vaikeita myrkytysoireita mahahuuhtelusta huolimatta. 8 g:n annos aiheutti aikuiselle keskivaikeita myrkytysoireita ja > 20 g:n annos hyvin vaikeita myrkytysoireita. 8 g:n annos aiheutti 16-vuotiaalle munuaisvaikutuksia ja 12 g:n annos teini-ikäiselle yhdessä alkoholin kanssa aiheutti akuutin tubulusnekroosin.

Oireet

Yliannoksen merkittävimmät oireet liittyvät maha-suolikanavaan, esim. pahoinvointi, vatsakipu ja oksentelu (mahdollisesti verinen). Muita merkittäviä oireita ovat päänsärky, tinnitus, sekavuus ja silmävärve. Suuret annokset voivat johtaa tajuttomuuteen ja kouristuskohtauksiin (pääosin lapsilla). Bradykardia, verenpaineen lasku. Metabolinen asidoosi, hypernatremia, munuaisvaikutukset, hematuria. Maksavaikutukset mahdollisia. Toisinaan on ilmoitettu hypotermiaa ja akuuttia hengitysvajausoireyhtymää (ARDS).

Hoito

Tarvittaessa vatsahuuhtelu, lääkehiili. Ruoansulatuskanavan oireisiin annetaan antasidemia. Jos verenpaine on laskenut, annetaan laskimonsisäistä nesteytystä ja tarvittaessa inotroppeja. Riittävästä diureesista on huolehdittava. Hapto-emästasapainon häiriöt ja elektrolyyttihäiriöt korjataan. Muu oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Ibuprofeeni on NSAID-lääke, jolla on tulehdusta hillitseviä, kipua lievittäviä ja kuumetta alentavia vaikutuksia. Kipua ja tulehdusta koskevien eläinmallien tulokset viittaavat siihen, että ibuprofeeni estää tehokkaasti prostaglandiinisynteesiä. Ihmisillä ibuprofeeni lievittää tulehduksen mahdollisesti aiheuttamaa tai siihen liittyvää kipua, turvotusta ja kuumetta. Ibuprofeenin vaikutus perustuu prostaglandiinisynteesin vähentämiseen syklo-oksigenaasientsyymiä estämällä. Lisäksi ibuprofeenilla on ADP:tä (adenosiinidifosfaattia) ja kollageenin stimuloimaa verihiutaleiden aggregaatiota estävä vaikutus.

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että samanaikaisesti käytetty ibuprofeeni saattaa estää täysin pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon vaikutuksen verihiutaleiden aggregaatioon. Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa on havaittu heikentynyttä vaikutusta tromboksaanin muodostumiseen ja verihiutaleiden aggregaatioon, kun ibuprofeenia on otettu 400 mg:n kerta-annoksena joko 8 tunnin sisällä ennen lääkeainetta välittömästi vapauttavan asetyylisalisyylihappoannoksen (81 mg) antamista tai 30 minuuttia sen jälkeen. Kliinisten johtopäätösten tekemiseen näiden tietojen perusteella liittyy kuitenkin epävarmuuksia, eikä säännölliseen ja pitkäkestoiseen ibuprofeenihoitoon mahdollisesti liittyvää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon sydäntä suojaavan vaikutuksen heikkenemistä voida sulkea pois. Satunnaisella ibuprofeenin käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks kohta 4.5).

Ibuprofeeni estää prostaglandiinisynteesiä kohdussa, jolloin kohdun lepo ja aktiivinen paine vähenevät, kohdun jaksoittaiset supistukset ja verenkiertoon vapautuvien prostaglandiinien määrä vähenee. Näiden muutosten oletetaan selittävän kuukautiskipujen lievittymistä. Ibuprofeeni estää munuaisten prostaglandiinisynteesiä, mikä voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan, nesteiden kertymiseen elimistöön ja sydämen vajaatoimintaan riskipotilailla (ks. kohta 4.3). Prostaglandiinit liittyvät ovulaatioon, ja prostaglandiinisysteesiä estävien lääkevalmisteiden käyttö saattaa joillakin naisilla vaikuttaa hedelmällisyyteen (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 5.3).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Ibuprofeeni imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, ja sen biologinen hyötyosuus on noin 80–90 %. Seerumin huippupitoisuus saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa antamisen jälkeen. Ruoan kanssa annettuna seerumin huippupitoisuudet ovat matalampia ja ne saavutetaan hitaammin kuin tyhjän vatsaan annettuna. Ruoka ei vaikuta merkittävästi biologiseen kokonaishyötyosuuteen.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Ibuprofeeni metaboloituu nopeasti maksassa sytokromi P450:n, ensisijaisesti CYP2C9:n, avulla kahdeksi primääriseksi inaktiiviseksi metaboliitiksi, 2-hydroksi-ibuprofeeniksi ja 3-karboksiibuprofeeniksi. Hieman alle 90 % suun kautta otetusta ibuprofeenin annoksesta voidaan havaita virtsasta oksidatiivisena metaboliittina tai niiden glukuronikonjugaatteina. Hyvin pieni määrä ibuprofeenia erittyy muuttumattomana virtsaan.

Eliminaatio

Ibuprofeenin erittyminen munuaisten kautta on nopeaa ja täydellistä. Eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia. Ibuprofeeni on eliminoitunut käytännössä kokonaan 24 tuntia viimeisen annoksen jälkeen.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Sikäli kun munuaisten vajaatoimintaa ei esiinny, iäkkäiden ja nuorten potilaiden välillä on vain pieni, kliinisesti merkityksetön ero farmakokineettisessä profiilissa ja ibuprofeenin erittymisessä virtsaan.

Lapset

Yli 1-vuotiaiden lasten systeeminen ibuprofeenialtistuminen painoon perustuvan terapeuttisen annostelun jälkeen (5–10 mg/kg) näyttää vastaavan aikuisten systeemistä altistumista.

3 kk:n – 2,5 vuoden ikäisillä lapsilla vaikuttaa olevan suurempi ibuprofeenin jakautumistilavuus (l/kg) ja puhdistuma (l/kg/h) kuin > 2,5–12-vuotiailla lapsilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on ilmoitettu sitoutumattoman (S)-ibuprofeenin lisääntymistä, (S)-ibuprofeenin korkeampia AUC-arvoja ja enantiomeeristen AUC (S/R) -arvojen nousua terveisiin verrokkeihin verrattuna.

Loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ja dialyysihoidossa olevien potilaiden keskimääräinen vapaa ibuprofeenifraktio oli noin 3 % verrattuna terveiden verrokkien noin 1 %:iin. Munuaisten toiminnan vaikea heikentyminen voi aiheuttaa ibuprofeenin metaboliittien kertymistä. Tämän vaikutuksen merkitystä ei tunneta. Metaboliitteja voidaan poistaa hemodialyysin avulla (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4)

Maksan vajaatoiminta

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

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla kirroosipotilailla (Child–Pughin pisteet 6–10), joita hoidettiin raseemisella ibuprofeenilla, todettiin keskimäärin kaksinkertainen puoliintumisaika ja enantiomeerien AUC:n (S/R) suhde oli huomattavasti pienempi kuin terveillä verrokeilla. Tämä viittaa siihen, että metaboliittien inaktiivisen (R)-ibuprofeenin muuntuminen aktiiviseksi (S)-enantiomeeriksi on heikentynyt (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kliinisen turvallisuuden kannalta oleelliseksi katsottavia tietoja prekliinisestä turvallisuudesta ei ole tämän valmisteyhteenvedon muihin kohtiin sisällytetyjen tietojen lisäksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokristallinen
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosi
Steariinihappo
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Ibuprofen Zentiva 400 mg kalvopäällysteisen tabletin päällyste:

Hypromelloosi
Makrogoli
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

Ibuprofen Zentiva 600 mg kalvopäällysteisen tabletin päällyste:

Hypromelloosi

Makrogoli
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

Ibuprofen Zentiva 800 mg kalvopäällysteisen tabletin päällyste:

Hypromelloosi
Makrogoli
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Rautaoksidi, keltainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Tabletit on pakattu PVC/alumiini -läpipainopakkauksiin.

Pakkaus koot:

Ibuprofen Zentiva 400 mg: 10, 12, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 100, 250 kalvopäällysteistä tablettia

Ibuprofen Zentiva 600 mg: 10, 20, 30, 40, 50, 100, 250 kalvopäällysteistä tablettia

Ibuprofen Zentiva 800 mg: 10, 20, 30, 100 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

400 mg: 37739

600 mg: 37740

800 mg: 37741

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.07.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibuprofen Zentiva 400 mg filmdragerade tabletter
Ibuprofen Zentiva 600 mg filmdragerade tabletter
Ibuprofen Zentiva 800 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Ibuprofen Zentiva 400 mg filmdragerad tablett innehåller 400 mg ibuprofen.
Varje Ibuprofen Zentiva 600 mg filmdragerad tablett innehåller 600 mg ibuprofen.
Varje Ibuprofen Zentiva 800 mg filmdragerad tablett innehåller 800 mg ibuprofen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Ibuprofen Zentiva 400 mg filmdragerad tablett: Vita till benvita avrundade filmdragerade tabletter med en diameter på 12 mm.

Ibuprofen Zentiva 600 mg filmdragerad tablett: Vita till benvita avlånga (17 x 10 mm) filmdragerade tabletter.

Ibuprofen Zentiva 800 mg filmdragerad tablett: Ljusgula till beige avlånga (20 x 10 mm) filmdragerade tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ibuprofen Zentiva 400 mg, 600 mg och 800 mg filmdragerade tabletter

Reumatiska tillstånd såsom artritiska sjukdomar (t.ex. reumatoid artrit), icke-artikulära reumatiska tillstånd, andra muskel- och ledstörningar och mjukvävnadsskador.

Ibuprofen Zentiva 400 mg och 600 mg rekommenderas för vuxna och ungdomar från 40 kg (över 12 år).

Ibuprofen Zentiva 800 mg rekommenderas endast för vuxna (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingen bör inledas med lägsta förmodade effektiva dos, för att senare kunna justeras med avseende på terapivar och eventuella biverkningar.

Den maximala enstaka dosen ska inte överstiga 800 mg ibuprofen för vuxna och 600 mg ibuprofen för ungdomar.

Biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Reumatiska sjukdomar

Vid långtidsbehandling av reumatiska tillstånd bör en låg underhållsdos eftersträvas.

Vuxna:

Standarddosen är 400-600 mg 3 gånger om dagen med ett intervall på minst 4 till 6 timmar. Underhållsdoser på 600 mg-1200 mg dagligen kan vara effektiva hos vissa patienter. Vid akuta och svåra tillstånd kan dosen ökas till maximalt 2400 mg uppdelad i 3 doser av 800 mg eller 4 doser av 600 mg.

Ungdomar från 40 kg (över 12 år):

Den rekommenderade dosen är 20 mg/kg till maximalt 40 mg/kg kroppsvikt dagligen med maximal daglig dos på 2400 mg uppdelad i 3 till 4 doser av 400 mg eller 600 mg.

Pediatrik population

Ibuprofendosen för barn och ungdomar beror på patientens ålder och kroppsvikt.

Ibuprofen Zentiva 400 mg och 600 mg ska inte användas till ungdomar som väger mindre än 40 kg eller till barn under 12 år.

Ibuprofen Zentiva 800 mg ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år.

Särskild population

Äldre

NSAID ska användas med särskild försiktighet hos äldre patienter som är mer benägna att drabbas av biverkningar och har ökad risk för potentiellt dödlig gastrointestinal blödning, sårbildning eller perforation (se avsnitt 4.4). Om behandlingen anses nödvändig, ska lägsta effektiva dos som krävs för att kontrollera symtomen användas för kortaste möjliga tid. Behandlingen ska regelbundet kontrolleras och avbrytas om ingen nytta syns eller intolerans uppstår.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild till måttlig nedsatt njurfunktion, ska dosen hållas så låg som möjligt under kortaste möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen. Njurfunktionen ska övervakas under tiden. (Detta läkemedel är kontraindicerad hos patienter med svår njursvikt, se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild till måttlig nedsatt leverfunktion, ska dosen hållas så låg som möjligt under kortaste möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen. (Detta läkemedel är kontraindicerad hos patienter med svårt leversvikt, se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Tabletten ska sväljas med ett glas vatten.

Tabletterna ska inte krossas, tuggas eller sugas på för att undvika irritation i mage eller hals.

Det rekommenderas att patienter med känslig mage tar Ibuprofen Zentiva tillsammans med mat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare överkänslighetsreaktioner (t.ex. bronkospasm, astma, rinit, angioödem eller urtikaria) associerade med intag av acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).
- Hos patienter med blodkoagulationsrubbningar och ökad blödningstendens.
- Aktiv eller anamnes på återkommande gastrointestinalt sår/blödning (två eller flera tydliga episoder av påvisad sårbildning eller blödning).
- Gastrointestinal blödning eller perforation i samband med tidigare behandling med NSAID-preparat.

- Cerebrovaskulär eller annan aktiv blödning.
- Störningar av hematopoes.
- Gravt nedsatt leverfunktion eller svår njursjukdom (glomerulusfiltration under 30 ml/minut).
- Svår hjärtsvikt (NYHA-klass IV).
- Tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.6).
- Patienter med svår uttorkning (orsakad av kräkningar, diarré eller otillräckligt vätskeintag).

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig användning av ibuprofen och andra NSAID, inklusive cyklooxygenas-2-selektiva hämmare, ökar risken för biverkningar och bör därför undvikas.

Astmatiska patienter bör rådfråga läkare innan de använder ibuprofen (se nedan).

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid för att kontrollera symtomen (se gastrointestinala och kardiovaskulära risker nedan). Patienter som behandlas med NSAID under lång tid bör genomgå regelbunden medicinsk övervakning för att övervaka biverkningar.

Ibuprofen ska endast ges efter noggrann risk-/nyttabedömning vid följande tillstånd:

- Systemisk lupus erythematosus (SLE) eller andra autoimmuna sjukdomar.
- Medfödd störning av porfyrinmetabolismen (t.ex. akut intermitterent porfyri).
- Första och andra trimestern av graviditeten.
- Amning.

Särskild försiktighet krävs vid följande tillstånd:

- Gastrointestinala sjukdomar inklusive kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar (ulcerös kolit, Crohns sjukdom).
- Hjärtsvikt och högt blodtryck.
- Nedsatt njurfunktion.
- Nedsatt leverfunktion.
- Blodkoagulationsrubbningar.
- Allergier, hösnuva, kronisk svullnad i näslemhinnan, adenoider, kronisk obstruktiv luftvägssjukdom eller bronkialastma.
- Omedelbart efter större kirurgiska ingrepp.

Gastrointestinal blödning, sårbildning och perforation

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation, som kan vara fatala, har rapporterats vid behandling med alla typer av NSAID. De har inträffat oavsett behandlingstid, och med eller utan varningssymtom eller tidigare episoder av allvarliga gastrointestinala händelser.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre vid ökade doser av NSAID hos patienter med anamnes på ulcus, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), samt hos äldre patienter. Patienter med nämnda riskfaktorer bör börja behandling på lägsta möjliga dos. Kombinationsbehandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, samt för patienter som behöver samtidig behandling med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med anamnes på gastrointestinal toxicitet, särskilt äldre patienter, ska uppmanas att vara uppmärksamma på ovanliga symtom från buken (framförallt gastrointestinala blödningar). Detta gäller framförallt i början av behandlingen. Patienten ska uppmanas att kontakta sjukvården om sådana biverkningar uppträder.

Försiktighet bör iakttagas för patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för ulcerationer eller blödningar, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin eller heparin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocytaggregationshämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

Behandling med ibuprofen ska avbrytas om patienten drabbas av gastrointestinal blödning eller ulceration.

NSAID ska ges med försiktighet till patienter med anamnes på gastrointestinal sjukdom som ulcerös kolit och Crohns sjukdom, då dessa tillstånd kan försämrats (se avsnitt 4.8).

Äldre

Äldre patienter har en ökad frekvens av biverkningar vid behandling med NSAID, särskilt gastrointestinal blödning och perforation. Dessa biverkningar kan vara dödliga (se avsnitt 4.2).

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertoni och/eller mild till måttlig hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention, hypertoni och ödem har rapporterats i samband med NSAID behandling.

Kliniska studier och epidemiologiska data antyder att användning av ibuprofen, särskilt vid en hög dos (2 400 mg/dag) och i långvarig behandling, kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Epidemiologiska studier har generellt sett inte antytt något samband mellan en låg dos av ibuprofen (t ex $\leq 1 200$ mg/dag) och ökad risk för hjärtinfarkt.

Patienter med okontrollerad hypertoni, hjärtsvikt (NYHA-klass 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/dag) bör undvikas.

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

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, såsom exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i mycket sällsynta fall vid användning av NSAID (se avsnitt 4.8). Risken är störst för sådana reaktioner i början av behandlingen, majoriteten av fall har inträffat under första behandlingsmånaden. Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med läkemedel som innehåller ibuprofen. Behandling med ibuprofen ska sättas ut vid första tecken på hudutslag, slemhinneskada eller några andra tecken på överkänslighet.

I sällsynta fall kan allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner ha sitt ursprung i vattkoppor. Än så länge kan NSAIDs bidragande roll i försämringen av dessa infektioner inte uteslutas. Därför rekommenderas det att undvika behandling med ibuprofen vid vattkoppor.

Renala effekter

Ibuprofen kan orsaka retention av natrium, kalium och vätska hos patienter som inte tidigare har drabbats av njursjukdomar på grund av dess effekt på njurperfusion. Detta kan orsaka ödem eller till och med leda till hjärtinsufficiens eller högt blodtryck hos predisponerade patienter.

Liksom för andra NSAID-preparat har administrering av ibuprofen under lång tid resulterat i papillär nekros och andra patologiska förändringar i njuren hos djur. Hos människa har det rapporterats fall av akut interstitiell nefrit med hematuri, proteinuri och enstaka fall av nefrotiskt syndrom. Njurtoxicitet

har också observerats hos de patienter där prostaglandiner har en kompensatorisk roll vid upprätthållandet av renal perfusion. Hos dessa patienter kan administrering av ett NSAID-preparat orsaka en dosberoende minskning av prostaglandinbildningen och sekundärt minska det renala blodflödet, vilket kan framkalla en njursvikt. De som löper störst risk för detta är patienter med nedsatt njurfunktion, hjärtsvikt, leverdysfunktion, patienter som behandlas med diuretika och ACE-hämmare och äldre. Symtomen är vanligtvis reversibla vid utsättande av NSAID-preparatet.

Maskering av symtom på underliggande infektioner

Ibuprofen Zentiva 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 vattkoppor. När Ibuprofen Zentiva administreras mot feber eller för smärtlindring vid infektioner rekommenderas övervakning av infektionen. Om patienten inte är inlagd på sjukhus ska patienten kontakta läkare om symtomen kvarstår eller förvärras.

Andra försiktighetsåtgärder

Allvarliga akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock) observeras mycket sällan. Vid de första tecknen på överkänslighetsreaktion efter att patienten tagit/administrerat Ibuprofen Zentiva måste behandlingen avbrytas. Medicinskt nödvändiga åtgärder, i linje med symtomen, måste initieras av specialistpersonal.

Bronkospasm, urtikaria eller angioödem kan snabbt uppkomma hos patienter som har eller har haft bronkialastma, kronisk rinit, bihåleinflammation, näspolyper, adenoider eller allergiska sjukdomar.

Långvarig användning av alla typer av smärtstillande läkemedel mot huvudvärk kan förvärra huvudvärken. Om denna situation upplevs eller misstänks, bör medicinsk rådgivning inhämtas och behandlingen bör avslutas. Diagnosen läkemedelsöveranvändningshuvudvärk (LÖH) bör misstänkas hos patienter som har frekventa eller dagliga huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av läkemedel mot huvudvärk.

Generellt kan vanemässigt intag av analgetika, i synnerhet kombinationer av andra analgetiska substanser, leda till permanent njurskada och risk för njursvikt (analgetisk nefropati). Denna risk kan ökas under fysisk belastning i samband med saltförlust och uttorkning. Därför bör det undvikas.

Symptom på aseptisk meningit, såsom nackstelhet, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller förvirring har observerats under behandling med ibuprofen hos patienter med existerande autoimmuna störningar (så som systemisk lupus erythematosus eller blandad bindvävsjukdom).

Ibuprofen kan tillfälligt hämma trombocytaggregationen och förlänga blödningstiden. Därför ska patienter med koagulationsstörningar eller antikoagulantbehandling observeras noggrant.

Vid långtidsbehandling med ibuprofen är en periodisk övervakning av lever- och njurfunktion såväl som blodräkning nödvändigt, särskilt hos högriskpatienter.

Samtidig användning av alkohol ska undvikas då det kan förstärka biverkningar av NSAID, speciellt från magtarmkanalen och centrala nervsystemet.

Patienter som använder ibuprofen ska informera läkare vid tecken eller symtom på gastrointestinala sår eller blödningar, dimsyn eller andra ögonsymtom, hudutslag, viktökning eller ödem.

Pediatrisk population

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

Ibuprofen Zentiva innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill

”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med ibuprofen bör undvikas:

Acetylsalicylsyra, låg dos: Experimentella data antyder att ibuprofen kan hämma effekten av låga doser av acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation när de används samtidigt. Dock är dessa data begränsade och osäkerheten kring extrapolering av ex vivo-data till den kliniska situationen ger att inga bestämda slutsatser kan dras gällande normal ibuprofenanvändning, samt att ingen kliniskt relevant effekt anses sannolik vid tillfällig ibuprofenanvändning (se avsnitt 5.1). Samtidig administrering av ibuprofen och acetylsalicylsyra rekommenderas i allmänhet inte på grund av den möjliga ökade risken för biverkningar.

Andra NSAID, inklusive salicylater: Som ett resultat av synergieffekter kan samtidig användning av flera NSAID öka risken för gastrointestinala sår och blödningar. Samtidig administrering av ibuprofen och andra NSAID bör därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia: NSAID kan öka effekterna av antikoagulantia såsom warfarin eller heparin (se avsnitt 4.4). Vid samtidig behandling rekommenderas övervakning av koagulationstillståndet.

Tiklopidin: NSAID bör inte kombineras med tiklopidin på grund av risken för additiv effekt beträffande hämning av trombocytfunktionen.

Metotrexat: NSAID hämmar den tubulära sekretionen av metotrexat och vissa metabola interaktioner kan uppstå som resulterar i minskad clearance för metotrexat. Därför ska man vid högdosbehandling med metotrexat alltid undvika förskrivning av NSAID.

Hjärtglykosider (t.ex. digoxin): NSAID kan förvärra hjärtsvikt, minska glomerulär filtration och öka nivåer av hjärtglykosider i plasma. Övervakning av digoxin i serum rekommenderas.

Mifepriston: Om NSAID används inom 8-12 dagar efter administrering av mifepriston kan de minska effekten av mifepriston.

Sulfonureider: NSAID kan öka den hypoglykemiska effekten av sulfonureider. Vid samtidig behandling rekommenderas övervakning av blodsockernivån.

Zidovudin: Det finns bevis för en ökad risk för hemartros och hematom hos HIV-positiva hemofili-patienter som samtidigt behandlas med zidovudin och ibuprofen. Det kan föreligga en ökad risk för hematotoxicitet vid samtidig användning av zidovudin och NSAID. Blodräkning 1-2 veckor efter användning tillsammans rekommenderas.

Ibuprofen (liksom andra NSAID) bör tas med försiktighet i kombination med följande ämnen:

Moklobemid: Förstärker effekten av ibuprofen.

Fenytoin, litium: Samtidig administrering av ibuprofen med fenytoin eller litiumpreparat kan öka serumnivån för dessa läkemedel. Kontroll av litiumnivån i serum är nödvändig och det rekommenderas att serumfenytoinnivåerna kontrolleras.

Diuretika och antihypertensiva: Diuretika och ACE-hämmare kan öka nefrotoxiciteten av NSAID. NSAID kan minska effekten av diuretika och andra antihypertensiva, inklusive ACE-hämmare och betablockerare. Hos patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. uttorkade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av en ACE-hämmare och angiotension II-antagonist med ett cyklooxygenashämmande läkemedel leda till ytterligare nedsatt njurfunktion och vidare till akut njursvikt. Detta är vanligtvis reversibelt. Denna kombination ska därför endast

användas med försiktighet, särskilt hos äldre patienter. Patienterna ska instrueras att dricka tillräckligt med vätska och njurfunktionen bör regelbundet kontrolleras efter insättande av kombinationsbehandlingen. Samtidig administrering av ibuprofen och kaliumsparande diuretika eller ACE-hämmare kan leda till hyperkalemi. Noggrann övervakning av kaliumnivåer är nödvändig.

Kaptopril: Experimentella studier indikerar att ibuprofen motverkar kaptoprils effekt avseende ökad natriumutsöndring.

Aminoglykosider: NSAID kan förlänga eliminationen av aminoglykosider och öka dess toxiska effekt.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI): Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin: Risken för njurskada av ciklosporin ökar vid samtidig administrering av vissa NSAID. Denna effekt kan inte heller uteslutas vid kombination av ciklosporin och ibuprofen.

Kolestyramin: Samtidig behandling med kolestyramin och ibuprofen resulterar i förlängd och reducerad (25 %) absorption av ibuprofen. Läkemedlen ska administreras med minst en timmes mellanrum.

Takrolimus: Ökad risk för nefrotoxicitet.

Metotrexat: Risken för eventuell interaktion mellan NSAID och metotrexat bör beaktas även vid lågdosbehandling med metotrexat, i synnerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion. När kombinationsbehandling genomförs bör njurfunktionen följas. Försiktighet bör iaktas om både NSAID och metotrexat ges inom 24 timmar, då plasmahalter av metotrexat kan öka och resultera i ökad toxicitet (se ovan).

Ritonavir: Kan öka plasmakoncentrationerna av NSAID.

Probenecid eller sulfipyrazon: Kan orsaka en fördröjning av eliminationen av ibuprofen. Urinsyraeffekten som dessa läkemedel utövar reduceras.

Kinolonantibiotika: Djurdata tyder på att NSAID kan öka risken för kramper i samband med kinolonantibiotika. Patienter som tar NSAID och kinoloner kan ha en ökad risk att utveckla kramper.

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

Trombocyttaggregationshämmande medel (t.ex. klopido­grel): Ökar risken för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

Alkohol, bisfosfonater och oxpentifyllin (pentoxifyllin): Kan potenti­era gastrointestina­la biverkningarna och risken för blödning och sår­bildning.

Baklofen: Ökad baklofentoxicitet.

CYP2C9-hämmare: Samtidig administrering av ibuprofen och CYP2C9-hämmare kan öka exponeringen av ibuprofen (CYP2C9-substrat). I en studie med vorikonazol och flukonazol (CYP2C9-hämmare) har en ökning av S (+)-ibuprofens exponering med cirka 80 till 100 % visats. Sänkning av ibuprofendosen ska övervägas vid samtidig administrering av potenta CYP2C9-hämmare, speciellt om hög dos ibuprofen administreras tillsammans med vorikonazol eller flukonazol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal/fosterutveckling på ett negativt sätt.

Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för gastroschis och hjärtmissbildning efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till ca 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd.

Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

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

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta **fostret för**:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten.

Modern och nyfödda, vid graviditetens slut, för:

- förlängd blödningstid, en antiaggregationseffekt hos trombocytorna som kan förekomma redan vid mycket låga doser.
- hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

Följaktligen är ibuprofen kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten. (se avsnitt 4.3).

Amning

Ibuprofen passerar över i modersmjölk men med terapeutiska doser vid korttidsbehandling är risken för påverkan på barnet osannolik. Vid långtidsbehandling bör dock tidig avvänjning övervägas.

Fertilitet

Det finns vissa bevis för att läkemedel, som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntes, kan orsaka nedsatt fertilitet hos kvinnor genom en påverkan på ägglossningen. Detta är en reversibel effekt när behandlingen avbryts (se avsnitt 4.4). Hos kvinnor som har svårt att bli gravid eller som genomgår en undersökning av infertilitet, bör utsättande av ibuprofen övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom centralnervösa biverkningar som trötthet och yrsel kan förekomma vid högre dosering av ibuprofen, kan förmågan att köra bil och använda maskiner påverkas i enstaka fall. Detta gäller i större utsträckning i kombination med alkohol.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är gastrointestina. Magsår, perforation eller gastrointestinal blödning som kan vara dödlig kan förekomma (se avsnitt 4.4), särskilt hos äldre. Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, dyspepsi, buksmärta, melena, hematemes, ulcerös stomatit, förvärring av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter administrering. Mindre ofta har gastrit observerats.

Biverkningar är oftast dosberoende. Speciellt risken för förekomst av gastrointestina blödningar beror på doseringsintervallet och behandlingens varaktighet.

Följande tabell sammanfattar biverkningar av ibuprofen uppdelade i grupper enligt MedDRA-terminologi tillsammans med deras frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Organsystem	Frekvens	Bivirkningar
Infektioner och infestationer	Mycket sällsynt	Förvärring av infektionsrelaterade inflammationer (t.ex. utveckling av nekrotiserande fasciit) som sammanfaller med användningen av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel har beskrivits. Detta är möjligen associerat med verkningsmekanismen för de icke-steroida antiinflammatoriska läkemedlen. Symtomen på aseptisk meningit med stelhet i nacken, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller medvetslöshet har observerats under ibuprofen. Patienter med autoimmuna sjukdomar (SLE, blandad bindvävssjukdom) verkar vara predisponerade.
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynt	Hematopoetiska störningar (anemi, leukopeni, trombocytopeni, pancytopeni, agranulocytos). De första symtomen eller tecknen kan inkludera: feber, halsont, ytliga sår i munnen, influensaliknande symtom, svår trötthet, näs- och hudblödning.
	Ingen känd frekvens	Neutropeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner såsom urtikaria, klåda, purpura och exantem samt astmaattacker (ibland med hypotoni)
	Sällsynta	Lupus erythematosus syndrom
	Mycket sällsynt	Allvarliga överkänslighetsreaktioner. Symtomen kan inkludera: ansiktsödem, svullnad i tungan, inre laryngeal svullnad med sammandragning av luftvägarna, dyspné, takykardi, blodtrycksfall till en livshotande chock.
Psykiska störningar	Sällsynta	Depression, konfusion, hallucinationer
	Mycket sällsynt	Psykotiska reaktioner
	Ingen känd frekvens	Ängest
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, somnolens, vertigo, trötthet, agitation, yrsel, sömnlöshet, irritabilitet
	Mycket sällsynt	Aseptisk meningit
	Ingen känd frekvens	Optikusneurit, parestesi
Ögon	Mindre vanliga	Synrubbningar
	Sällsynta	Toxisk amblyopi
Öron och balansorgan	Mycket sällsynt	Tinnitus
	Ingen känd frekvens	Nedsatt hörsel

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Rinit, bronkospasm
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Gastrointestinala rubbningar såsom halsbränna, dyspepsi, buksmärta och illamående, kräkningar, flatulens, diarré, förstoppning
	Vanliga	Gastrointestinala ulcer, ibland med blödning och perforation (se avsnitt 4.4), dold blödning som kan leda till anemi, melena, hematemes, ulcerös stomatit, kolit, förvärring av kolit och Crohns sjukdom, komplikationer av kolondivertiklar (perforation, fistlar)
	Mindre vanliga	Gastrit
	Mycket sällsynt	Esofagit, pankreatit, intestinala strikturer
Lever och gallvägar	Mycket sällsynt	Onormal leverfunktion, leverskada, särskilt vid långvarig användning, leversvikt, akut hepatit, gulsot
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Fotosensitivitet, hudutslag
	Mycket sällsynt	Svåra former av hudreaktioner (t.ex. erythema multiforme, exfoliativ dermatit, blåsbildande reaktioner inklusive Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys, alopeci, nekrotiserande fascit). I undantagsfall kan allvarliga hudinfektioner och mjukvävnadskomplikationer uppstå under en varicellainfektion.
	Ingen känd frekvens	Biverkningar med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Utveckling av ödem särskilt hos patienter med arteriell hypertoni eller njursvikt, nefrotiskt syndrom, interstitiell nefrit som kan associeras med njursvikt
	Mycket sällsynt	Renal papillär nekros vid långvarig användning (se avsnitt 4.4)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Sjukdomskänsla
Hjärtat	Mycket sällsynt	Palpitationer, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, akut lungödem, ödem
Blodkärl	Mycket sällsynt	Hypertension, vaskulit
Undersökningar	Sällsynta	Ökning av ureakväve i blodet, serumtransaminaser och alkaliskt fosfatas, minskning av hemoglobin- och hematokritvärden, hämning av blodplättaggregering, förlängd blödningstid, minskning av serumkalcium, ökning av urinsyra i serum.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data antyder att användning av ibuprofen, särskilt vid höga doser (2400 mg dagligen) och vid långvarig behandling kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

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

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 via det nationella rapporteringssystemet:

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

4.9 Överdoser

Toxicitet

Risk för symtom vid doser >80-100 mg/kg. Vid doser >200 mg/kg finns risk för allvarliga symtom, dock med stora individuella variationer. 560 mg/kg till 15 månader gammalt barn gav allvarlig intoxikation, dosen 3,2 g till en 6-åring gav lindrig till måttlig intoxikation, dosen 2,8-4 g till en 1,5-åring och 6 g till en 6-åring gav även efter ventrikeltömning allvarlig intoxikation, 8 g till en vuxen gav måttlig intoxikation och >20 g till en vuxen mycket allvarlig intoxikation. 8 g till en 16-åring gav njurpåverkan och 12 g i kombination med alkohol till en tonåring resulterade i akut tubulär nekros.

Symptom

Dominerande är symtomen från mag-tarmkanalen som illamående, buksmärter, kräkningar, (eventuellt blodtillblandade) samt huvudvärk, tinnitus, förvirring och nystagmus. Vid höga doser medvetslöshet och kramper (främst hos barn). Bradykardi, blodtrycksfall. Metabolisk acidosis, hypernatremi, njurpåverkan, hematuri. Eventuellt leverpåverkan. Enstaka fall av hypotermi och ARDS har rapporterats.

Behandling

Om befogat ventrikeltömning, kol. Vid gastrointestinala besvär, antacida. Vid hypotoni, ge vätska intravenöst och vid behov inotrop stöd. Sörj för god diures. Korrektion av syrabas- och elektrolyttrubbningar. Övrig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Ibuprofen är ett NSAID som har antiinflammatorisk, smärtstillande och febernedsättande aktivitet. Djurmodeller för smärta och inflammation indikerar att ibuprofen effektivt hämmar syntesen av prostaglandiner. Hos människa minskar ibuprofen smärta som kan orsakas av inflammation eller smärta förknippad med det, svullnad och feber. Ibuprofen har en hämmande effekt på prostaglandinsyntesen genom att hämma cyklooxygenasaktiviteten. Dessutom har ibuprofen en hämmande effekt på ADP (adenosindifosfat) eller kollagenstimulerad trombocytaggregation.

Experimentella data antyder att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser av 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).

Ibuprofen hämmar prostaglandinsyntesen i uterus, och reducerar på så sätt det intrauterina vilo- och aktivitetstrycket, de regelbundna uterinkontraktionerna samt mängden prostaglandiner som frigörs i blodcirkulationen. Dessa effekter förmodas förklara lindringen av menstruationssmärter. Ibuprofen hämmar renal prostaglandinsyntes, vilket kan leda till renal insufficiens, vätskeretention och hjärtsvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.3). Prostaglandiner är involverade i ovulationen, därför kan läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen påverka fertiliteten hos kvinnor (se avsnitt 4.4, 4.6 och 5.3).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ibuprofen absorberas snabbt från magtarmkanalen med en biotillgänglighet på 80-90 %. Maximal koncentration i serum uppnås en till två timmar efter administration. Vid administration tillsammans med mat är maximal serumkoncentration lägre och uppnås långsammare än vid administration på fastande mage. Mat påverkar inte markant den totala biotillgängligheten.

Distribution

Ibuprofen binds i stor utsträckning till plasmaproteiner (99 %). Ibuprofen har en låg distributionsvolym, cirka 0,12-0,2 l/kg hos vuxna.

Metabolism

Ibuprofen metaboliseras snabbt i levern via cytokrom P450, framförallt CYP2C9, till två primärt inaktiva metaboliterna 2-hydroxyibuprofen och 3-karboxyibuprofen. Efter oralt intag av läkemedlet kan något mindre än 90 % av oral dos av ibuprofen återfinnas i urin som oxidativa metaboliter och deras glukuronidkonjugater. Mycket lite ibuprofen utsöndras oförändrat i urin.

Eliminering

Utsöndring via njurarna är både snabb och fullständig. Elimineringshalveringstiden är ungefär 2 timmar. Utsöndringen av ibuprofen är så gott som fullständig 24 timmar efter sista dos.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Om inte njurfunktionen är nedsatt är det endast små, kliniskt insignifikanta skillnader i farmakokinetisk profil och utsöndring i urinen mellan unga och äldre.

Barn

Systemisk exponering av ibuprofen efter viktjusterade terapeutiska doser (5 mg/kg till 10 mg/kg kroppsvikt) hos barn i åldern 1 år eller äldre förefaller liknande den hos vuxna.

Barn 3 månader till 2,5 år förefaller ha en högre distributionsvolym (l/kg) och clearance (l/kg/h) för ibuprofen än barn >2,5 till 12 år.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild nedsatt njurfunktion har ökad obunden (S)-ibuprofen, högre AUC-värden för (S)- ibuprofen och ökad enantiomer AUC (S/R)-kvot rapporterats jämfört med friska kontroller. Hos patienter med njursjukdom i slutskedet som erhåller dialys var medelvärdet av den fria fraktionen av ibuprofen cirka 3 % jämfört med cirka 1 % hos friska frivilliga. Svår njurfunktionsnedsättning kan resultera i ackumulering av ibuprofenmetaboliter. Klinisk signifikans av denna effekt är ej känd. Metaboliterna kan tas bort via hemodialys (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Alkoholorsakad leversjukdom med mild till måttligt nedsatt leverfunktion resulterade inte i påtagligt ändrade farmakokinetiska parametrar.

Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pughs score 6-10) behandlade med racemiskt ibuprofen observerades i genomsnitt en tvåfaldig förlängning av halveringstiden och den enantiomera AUC-kvoten (S/R) var signifikant lägre än hos friska kontroller, vilket tyder på en försämring av metabol överföring av (R)-ibuprofen till den aktiva (S)-enantiomeren (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Hypromellos
Stearinsyra
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Magnesiumstearat

Filmdragering Ibuprofen Zentiva 400 mg och 600 mg filmdragerad tablett:

Hypromellos
Makrogol
Talk
Titandioxid (E171)

Filmdragering Ibuprofen Zentiva 800 mg filmdragerad tablett:

Hypromellos
Makrogol
Talk
Titandioxid (E171)
Järnoxid gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Fuktkänsligt. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i PVC/Alu blister.

Förpackningsstorlekar:

Ibuprofen Zentiva 400 mg: 10, 12, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 100, 250 filmdragerade tabletter

Ibuprofen Zentiva 600 mg: 10, 20, 30, 40, 50, 100, 250 filmdragerade tabletter

Ibuprofen Zentiva 800 mg: 10, 20, 30, 100 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

400 mg: 37739

600 mg: 37740

800 mg: 37741

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.07.2021