

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibulinecaps 400 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 400 mg ibuprofeenia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kapseli sisältää 58,3 mg sorbitolia (E420) ja 0,04 mg Allura Red -väriainetta (E129).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä (kapseli).

Vaaleanpunainen, soikea, läpinäkyvä pehmeä kapseli. Kapselin pituus n. 17 mm ja leveys n. 10 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille tilapäisiin kipu- ja kuumetiloihin, kuten virusten aiheuttama nuhakuume ja influenssan oireet, lihas- ja nivelkivut, päänsärky, migreeni, reumasärky, kuukautiskivut ja hammassärky.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tämä valmiste on tarkoitettu vain lyhytaikaiseen käyttöön. Jos tätä lääkettä on käytettävä nuorella yli kolme päivää tai oireet pahenevat, lääkäriin on otettava yhteyttä.

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

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

1 kapseli 1–3 kertaa vuorokaudessa.

Annostus migreenin hoitoon 1 kapseli kerta-annoksena heti oireiden ilmaantuessa. Tarvittaessa annoksen voi uusia 4–6 tunnin välein kuitenkin ylittämättä vuorokauden 1 200 mg:n enimmäisannosta.

Jos tätä lääkettä on käytettävä nuorella yli kolme päivää tai oireet pahenevat, lääkäriin on otettava yhteyttä.

Pediatriset potilaat

Ibulinecaps 400 mg kapseleita ei pidä käyttää alle 12-vuotiaiden nuorten ja lasten hoitoon eikä alle 40 kg painavien potilaiden hoitoon.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat):

Iäkkäät potilaat voivat muita potilaita herkemmin saada haittavaikutuksia tulehduskipulääkkeistä. Tästä syystä iäkkäille potilaille suositellaan edellä kuvattuja pienempiä kerta-annoksia (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta:

Lievää ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tulee käyttää pienintä tehokasta annosta ja munuaisten toimintaa tulee seurata (ks. kohta 4.4). Valmisteen käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta:

Ibuprofeenia tulee käyttää varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.4). Valmisteen käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Kapselit otetaan riittävän nestemäärän kera (esim. lasillinen vettä) pystyasennossa. Kapselia ei saa pureskella vatsan ja nie-lun ärsytyksen välttämiseksi. Herkkävatsaisia potilaita suositellaan ottamaan lääkevalmiste 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 tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käytön yhteydessä
- potilaat, joilla on veren hyytymishäiriöitä tai lisääntynyt verenvuototaipumus
- aivoverenvuoto tai muu akuutti verenvuoto
- 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 tulehduskipulääkkeiden käyttöön
- muut ruuansulatuskanavan verenvuodoille altistavat tilat
- vaikea maksan vajaatoiminta
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] < 30 ml/min/1,73 m²)
- 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

Ibuprofeenia ei pidä käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa, mukaan lukien syklo-oksigenaasi-2:n estäjät.

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alempana ruuansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset).

Ruuansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot:

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

Ibuprofeeni heikentää trombosyyttiaktivaatiota ja -aggregaatiota, mutta vaikutus on ohimenevä ja se kestää kerta-annoksen jälkeen alle 24 tuntia. Tämä on syytä huomioda hoidettaessa niitä postoperatiivisia potilaita, joilla on lisääntynyt vuotoriski, antikoagulanttihoitoa saavia potilaita

(ks. kohta 4.5), hemofiliapotilaita tai muita potilaita, joilla on hyytymisjärjestelmän toimintaa heikentävä sairaus tai trombosytopenia. Ruuansulatuskanavan verenvuodon vaara lisääntyy myös tällä mekanismilla.

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

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

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

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

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

Iäkkäät potilaat:

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

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon:

Erityistä varovaisuutta tarvitaan ennen hoidon aloittamista (potilaan on keskusteltava lääkärin tai apteekkihenkilöstön kanssa), jos potilaalla on verenpainetauti ja/tai sydämen vajaatoiminta, sillä tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä, verenpaineen nousua ja turvotuksia.

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

Kounisin oireyhtymän tapauksia on raportoitu ibuprofeenihoitoa saaneilla potilailla. Kounisin oireyhtymän määritelmänä ovat sydämen ja verisuoniston oireet, jotka johtuvat allergisesta reaktiosta tai yliherkkyysoireyhtymästä, johon liittyy sepelvaltimoiden supistumista ja joka johtaa mahdollisesti sydäninfarktiin.

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

Samoin on harkittava huolellisesti pitkäaikaisen hoidon aloittamista potilailla, joilla on sydän- ja

verisuonitapahtumien riskitekijöitä (kuten kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus tai tupakointi), etenkin jos hoito edellyttää suuria ibuprofeeniannoksia (2 400 mg vuorokaudessa).

Seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata etenkin, jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, angiotensiinireseptorin salpaajia tai kaliumia säästäviä diureetteja. Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää joidenkin verenpainelääkkeiden tehoa (ks. kohta 4.5)

Vaikeat ihoreaktiot:

Ibuprofeenin käytön yhteydessä on raportoitu vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia, mukaan lukien eksfoliatiivista dermatiittia, erythema multiformea, Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), lääkeyliherkkysoireyhtymää (DRESS-oireyhtymää) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski on suurimmillaan hoidon alkuvaiheessa; useimmissa tapauksissa reaktio ilmaantuu hoidon ensimmäisen kuukauden aikana. Valmisteen käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee vaikean ihoreaktion oireita, kuten ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

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

Munuaisiin ja maksaan kohdistuvat vaikutukset:

Ibuprofeenia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on ollut maksa- tai munuaissairaus, ja jotka käyttävät samanaikaisesti diureetteja. Prostaglandiinin esto voi aiheuttaa nesteen kertymistä ja munuaisten toiminnan heikkenemistä. Jos ibuprofeenia annetaan näille potilaille, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

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.

Kuivumistila tulehduskipulääkkeen käytön aikana lisää munuaisten akuutin vajaatoiminnan vaaraa, joten potilaan mahdollinen kuivumistila pitää hoitaa ennen ibuprofeenihoidon aloittamista. Potilaille, joilla on merkittävä kuivumistila, ibuprofeenihoito tulee aloittaa varovaisesti.

Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, ibuprofeeni on aiheuttanut pitkäaikaisessa hoidossa munuaisten papillanekroosia ja muita patologisia munuaismuutoksia.

Munuaistoksisuutta on havaittu myös potilailla, joilla prostaglandiinit ylläpitävät munuaisverenkiertoa. Tulehduskipulääkkeiden käyttö saattaa aiheuttaa näille potilaille annosriippuvaisesti prostaglandiinin muodostumisen vähenemisen, mikä johtaa munuaisten verenkierron vähenemiseen. Tästä voi seurata munuaisten vajaatoiminnan kehittyminen. Suurin riski on iäkkäillä, diureetteja tai ACE:n estäjiä käyttävillä potilailla sekä potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta tai sydämen vajaatoiminta (ks. myös kohta 4.3). Hoidon keskeyttämisen jälkeen potilaan tila tyypillisesti palautuu hoitoa edeltäneelle tasolle.

Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, ibuprofeeni voi aiheuttaa joidenkin maksa-arvojen lieviä ja ohimeneviä kohoamisia sekä merkitseviä transaminaasiarvojen kohoamisia. Hoito pitää lopettaa, jos nämä arvot kohoavat merkitsevästi (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Taustalla olevien infektioiden oireiden peittyminen

Ibuprofeeni voi peittää infektion oireita, jolloin asianmukaisen hoidon aloittaminen voi viivästyä, mikä pahentaa infektion seurauksia. Näin on havaittu tapahtuvan bakteeriperäisen, sairaalan ulkopuolella

saadun keuhkokuumeen ja vesirokon bakteeriperäisten komplikaatioiden yhteydessä. Kun ibuprofeenia käytetään infekioon liittyvän kuumeen tai kivun lievittämiseen, infektiota on seurattava tiiviisti. Avohoidossa olevan potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos oireet jatkuvat tai pahenevat.

Muut varotoimet

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

Potilaat, joilla on aiemmin esiintynyt keuhkoastmaa, kroonista riniittiä, sinuiittia, nenäpolyyppejä, suurentuneita kitarisoja tai allergioita, saattavat olla alttiimpia saamaan bronkospasmeja, urtikariaa tai angioedeemaa (ks. kohta 4.3).

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

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

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) (kts. kohta 4.8).

Eriyistä lääketieteellistä seurantaa tarvitaan, jos ibuprofeenia käytetään heti suuren leikkauksen jälkeen.

Ibuprofeenia tulee käyttää vain tarkan hyöty-riskiarvion jälkeen potilailla, joilla on akuutti intermittoiva porfyria.

Ibuprofeenin käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Ibuprofeeni-hoidon lopettamista tulee harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

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

Pediatriset potilaat:

Nestehukasta kärsivillä nuorilla on munuaisten vajaatoiminnan vaara.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 58,3 mg sorbitolia per kapseli.

Tämä lääkevalmiste sisältää atsoväriä Allura Red (E129), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asetyyლისისყილიჰაპო: Ibuprofeenin ja asetyyლისისყილიჰაპონ samanaikaista käyttöä ei yleisesti ottaen suositella, sillä se saattaa lisätä haittavaikutuksia. Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida pienen asetyyლისისყილიჰაპოannoksen vaikutuksen verihytaleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että ibuprofeenin säännöllinen, pitkäaikainen käyttö saattaa heikentää pieniannoksen asetyyლისისყილიჰაპონ sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

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

Antikoagulantit: Tulehduskipuläkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin tai hepariinin vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Tiklopidiini: Tulehduskipuläkkeitä ei saa käyttää yhdessä tiklopidiin kanssa verihytaleiden toiminnan estämiseen liittyvän additiivisen vaikutuksen takia.

Klofibaatti: Klofibaatti voi hidastaa ibuprofeenin metaboliaa, mutta tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Metotreksaatti: Tulehduskipuläkkeet estävät metotreksaatin tubulaarista eritystä, mistä voi seurata joitakin metabolisia yhteisvaikutuksia ja metotreksaatin puhdistuman pienenemistä. Siksi tulehduskipuläkkeiden määräämistä on vältettävä, jos potilaalla on suuriannoksinen metotreksaattihoido.

Tulehduskipuläkkeiden ja metotreksaatin mahdollisen yhteisvaikutuksen riski on huomioitava myös pieniannoksen metotreksaattihoidon yhteydessä, etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Munuaisten toimintaa on seurattava yhteiskäytön yhteydessä, annostuksesta riippumatta. Varovaisuutta on noudatettava, jos sekä tulehduskipuläkettä että metotreksaattia annetaan 24 tunnin sisällä, sillä plasman metotreksaattipitoisuus voi kasvaa ja aiheuttaa lisääntyntä toksisuutta.

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

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

Sulfonyyliureat: Tulehduskipuläkkeet 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 tulehduskipuläkkeiden samanaikaiseen käyttöön saattaa liittyä kohonnut hematotoksisuuden riski. Verenkuvantutkimista suositellaan 1–2 viikkoa samanaikaisen käytön aloittamisen jälkeen.

Moklobemidi: Voimistaa ibuprofeenin vaikutusta.

Fenytoiini, litium: Ibuprofeenin ja fenytoiinin tai litiumvalmisteiden samanaikainen käyttö voi lisätä

näiden lääkevalmisteiden pitoisuuksia seerumissa. Seerumin litiumpitoisuutta on seurattava ja mahdollisuuksien mukaan lääkeannosta säädettävä. Seerumin fenyytoinitason määrittystä suositellaan.

Diureetit ja verenpainelääkkeet: Diureetit ja ACE:n estäjät voivat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta. Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden (esim. ACE:n estäjät ja beetasalpaajat) verenpainetta laskevaa vaikutusta. ACE:n estäjän / angiotensiini II -antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Tulehduskipulääkkeen ja ACE:n estäjän / angiotensiini II -antagonistin yhdistelmää tulee käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulee olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulee harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana. Yhteiskäytössä ACE:n estäjien, AT-reseptorisalpaajien tai kaliumia säästävien diureettien kanssa voi ilmetä hyperkalemiaa. Tulehduskipulääkkeet heikentävät furosemidin tehoa myös sydämen vajaatoiminnan hoidossa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla digitalisoiduilla potilailla on syytä seurata seerumin digoksiinipitoisuutta ja tarvittaessa muuttaa digoksiinin annostusta, jos lääkitykseen lisätään tai siitä poistetaan ibuprofeeni.

Aminoglykosidit: Tulehduskipulääkkeet voivat hidastaa aminoglykosidien eliminaatiota ja lisätä niiden toksisuutta.

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet (esim. klopidogreeli) ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet): Lisääntynyt ruansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Siklosporiini: Siklosporiinista johtuvan munuaisvaurion riski kasvaa tiettyjen tulehduskipulääkkeiden 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.

Ritonaviiri: Tulehduskipulääkkeiden plasmapitoisuudet voivat kasvaa.

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

Kinoloniantibiootit: Tulehduskipulääkkeitä ja kinoloneja käyttävillä potilailla on suurentunut kouristusten ilmaantumisen vaara.

Kortikosteroidit: Lisääntynyt ruansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Alkoholi, bisfosfonaatit ja 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

pienentämistä on harkittava, etenkin käytettäessä yhtäaikaista suuriannoksista ibuprofeenia ja joko vorikonatsolia tai flukonatsolia.

CYP-450-isoentsyymien 2C8 ja 2C9 induktorit, kuten fenytoiini, fenobarbitaali ja rifampisiini, voivat teoriassa nopeuttaa ibuprofeenin eliminaatiota (ja mahdollisesti vaikuttaa ibuprofeenin tehoa heikentävästi).

Neidonhiuspuu (ginkgo biloba): Saattaa suurentaa tulehduskipulääkkeisiin liittyvää verenvuotoriskiä.

Alumiini- tai magnesiumhydroksidia sisältävät antasidit sekä natriumbikarbonaatti nopeuttavat ja tehostavat ibuprofeenin imeytymistä. Sukralfaatti hidastaa hieman ibuprofeenin imeytymistä, mutta ei vaikuta imeytymisen määrään.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Ibuprofeenin käyttö 20. raskausviikosta alkaen voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydrarnionia. Tämä voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja se on yleensä korjaantuvaa, kun hoito lopetetaan. Lisäksi on raportoitu valtimotiehyen kuroutumista, kun valmistetta on käytetty toisella raskauskolmanneksella. Tämä oli yleensä korjaantuvaa hoidon lopettamisen jälkeen. Täten raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ibuprofeenia ei pidä käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää ibuprofeenia, tulee käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti. Oligohydrarnionin ja valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seuranta, kun ibuprofeenille on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Ibuprofeenin käyttö on lopetettava, mikäli oligohydrarnion tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana voi altistaa

- sikiön:
 - sydämeen ja keuhkoihin kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen kurouma/sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
 - munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen (ks. yllä).
- raskauden loppuvaiheessa äidin ja vastasyntyneen:
 - verihutaleiden aggregaation estoon ja mahdollisesti vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
 - kohdun supistusten estymiselle, mikä voi viivästyttää tai pitkittää synnytystä.

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

Imetys

Ibuprofeeni erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta on epätodennäköistä, että terapeutiset annokset

vaikuttaisivat vastasyntyneeseen lyhytaikaisessa käytössä. Jos potilaalle määrätään pitkäkestoisempi hoito, rintaruokinnan lopettamista on harkittava.

Hedelmällisyys

On olemassa jonkin verrannäyttöä siitä, että syklo-oksigenaasi-/prostaglandiinisynteesiä estävät lääkkeet saattavat heikentää naisten hedelmällisyyttä ovulaatioon kohdistuvien vaikutusten kautta. Vaikutus on ohimenevä ja häviää hoidon päättyessä. Ibuprofeeni-hoidon lopettamista tulee harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta sekä koliitin ja Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4). Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu gastriittia. Haittavaikutukset ovat pääosin annoksesta riippuvia. Erityisesti maha-suolikanavan verenvuotojen esiintymisriski on sidoksissa annoksen suuruuteen ja hoidon keston.

Yliherkkyysoireet, anafylaksia ja astman paheneminen ovat mahdollisia, mutta harvinaisia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.3).

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä, etenkin suurina annoksina (2 400 mg vuorokaudessa), saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppatapauksien riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus) (ks. kohta 4.4)

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):

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot					Infektioiden pahenemista (esim. nekrotisoivan faskiitin kehittyminen). Tämä saattaa liittyä tulehduskipulääkkeiden	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinaisen	Harvinaisen	Hyvin harvinaisen	Tunte ma ton
					n vaikutusmekanismiin. Aseptinen meningiitti ¹	
Veri ja imukudos					Hematopoeettiset sairaudet (anemia, leukopenia, trombosytopenia, pansytopenia, agranulosytoosi). Ensioireita tai -merkkejä voivat olla kuume, kurkkukipu, haavaumat suussa, flunssan oireet, voimakas väsymys, nenäverenvuodot ja verenvuodot iholla	Neutropenia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysreaktiot ²	Lupus erythematosus	Vaikeat yliherkkyysreaktiot. Oireita voivat olla kasvojen, kielen ja kurkun turvotus, johon liittyy hengitysteiden ahtautuminen, dyspnea, takykardia, verenpaineen lasku	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinaisen	Harvinaisen	Hyvin harvinaisen	Tunte ma ton
					aina hengenvaaralliseen sokkitilaan saakka	
Psyykkiset häiriöt				Masennus, sekavuus, aistiharhat	Psykoottiset reaktiot	Levottomuus
Hermosto		Päänsärky, uneliaisuus, vertigo, väsymys, kiihtyneisyys, heitehuimaus, unettomuus, ärtyneisyys				Näköhermotulehdus, parestesia
Silmät			Näköhäiriöt	Toksinen amblyopia		
Kuulo ja tasapainoelimen					Tinnitus	Kuulon heikentyminen
Sydän					Sydämentykytys, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, akuutti keuhkopöhö, edeema	Kounisin oireyhtymä
Verisuonisto					Hypertensio, vaskuliitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Riniitti, bronkospa smi			
Ruoansulatuselimistö	Ruoansulatuselimistön häiriöt, esim. närästys, dyspepsia, vatsakipu ja pahoinvointi, oksentelu, ilmavaiva	Maha-suolikanavan haavaumat, joihin saattaa liittyä verenvuotoa ja perforaatiota (ks. kohta 4.4), piilevä verenvuoto, joka voi johtaa anemiaan,	Gastriitti		Ruokatorven tulehdus, haimatulehdus, suolikurouma	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunte ma ton
	t, ripuli, ummetus	veriulosteet, verioksenukset, haavainen suutulehdus, koliitti, koliitin ja Crohnin taudin paheneminen, koolonin divertikkelin komplikaatiot (perforaatiot, fistelit)				
Maksa ja sappi					Maksan toimintahäiriö, maksavaurio erityisesti pitkäaikaisen käytön yhteydessä, maksan vajaatoiminta, akuutti maksatulehdus, keltatauti	
Iho ja ihonalainen kudus			Valoherkkyys, ihottumat		Vaikeat ihoreaktiot (erythema multiforme, kesivä ihotulehdus, rakkulasairaudet kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, alopesia, nekrotisoiva faskiitti). Harvinaisina tapauksina voi esiintyä vaikeita	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinaisen	Harvinaisen	Hyvin harvinaisen	Tunte ma ton
					iho- ja pehmytkudoskomplikaatioita vesirokkoinfektion aikana.	
Munuaiset ja virtsatie			Ödeeman kehittyminen erityisesti verenpaine tautia tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, nefroottinen oireyhtymä, interstitiaalinen nefriitti, joka saattaa liittyä munuaisten vajaatoimintaan		Papillaarinen nekroosi pitkäaikaisessa käytössä (ks. kohta 4.4)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat						Huonovointisuus
Tutkimukset				Veren ureatypen, seerumin transaminaasin ja alkalisen fosfataasin pitoisuuksien kohoaminen, hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen lasku, verihiutaleiden aggregaation		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinaisen	Harvainen	Hyvin harvinaisen	Tuntematon
				estymisen, verenvuotoajan piteneminen, seerumin kalsiumpitoisuuden lasku, seerumin virtsahappopitoisuuden kohoaminen		

Valikoitujen haattavaikutusten kuvaus

¹Aseptinen meningiitti: Lääkeaineen aiheuttaman aseptisen meningiitin patogeenistä mekanismia ei täysin ymmärretä. Käytettävissä olevat tiedot tulehduskipulääkkeisiin liittyvästä aseptisestä meningiitistä viittaavat kuitenkin immuunireaktioon. Potilaat, joilla on autoimmuunisairauksia (SLE-tauti, sekamuotoinen sidekudostauti), näyttävät olevan alttiimpia saamaan aseptisen meningiitin oireita, kuten niskajäykkyys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, kuume tai tajunnantason heikkeneminen.

²Yliherkkyysoireet: Yliherkkyysoireita on raportoitu ibuprofeenihoidon yhteydessä. Näitä voivat olla (a) epäspesifiset allergiset reaktiot ja anafylaksia, (b) hengitysteiden reaktiivisuus, esim. astma, astman paheneminen, bronkospasmit, hengenahdistus tai (c) erilaiset ihoreaktiot, esim. erityyppiset ihottumat, kutina, nokkosihottuma, purppura, angioedeema ja harvemmin eksfoliativiset ja rakkulaiset dermatoosit (mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja *erythema multiforme*).

Epäillyistä haattavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haattavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haattatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haattavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haattavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Yliannostuksen oireina voi esiintyä mahakipua, pahoinvointia, oksentelua, ruuansulatuskanavan verenvuotoa, verioksentelua, tokkuraisuutta, sekavuutta, agitaatiota, huimausta, päänsärkyä, tajunnan tason laskua, koomaa, kouristuksia, kaksoiskuivia, silmävärvettä, korvien sointia, lihasvapinaa, hikoilua, paleltamista, hypotermiaa, kalpeutta, ihottumaa, kutinaa, limakalvojen turvotusta, muita

turvotuksia, hengitysvaikeutta, hyperventilaatiota, verenpaineen nousua tai laskua, taky- tai bradykardiaa, shokkia, akuuttia palautuvaa munuaisten vajaatoimintaa, tubulaarista nekroosia ja elektrolyyttihäiriöitä. Vaikea-asteisissa myrkytystiloissa voi ilmetä metabolista asidoosia. Pitkäaikainen käyttö suositusannoksia suuremmilla annoksilla tai yliannostus voi johtaa renaaliseen tubulaariseen asidoosiin ja hypokalemiaan.

Hoito

Potilaita hoidetaan tarvittaessa oireenmukaisesti. Lapsille riittää kotiseuranta jos annos on ollut alle 100 mg/kg. 100–400 mg/kg annostuksen jälkeen suositellaan lääkehiilen antamista ja vähintään 4 tunnin seuranta hoitolaitoksessa. Jos annos on yli 400 mg/kg, lääkehiilen anto ja pitempi sairaalaseuranta ovat välttämättömiä. Aikuispotilaille suositellaan mahan tyhjennystä jos yliannoksen nauttimisesta on alle kaksi tuntia. Potilaalle annetaan lääkehiiltä ibuprofeenin imeytymisen estämiseksi. Suolenhuuhtelulla voidaan nopeuttaa ibuprofeenin poistumista. Muilta osin yliannostuksen hoito on supportiivista. Ibuprofeeni ei dialysoidu. Aikuisille suositellaan munuaisfunktion seuranta jos annos on ollut yli 6 000 mg. H₂-salpaaja- tai protonipumpun estäjälääkitystä voidaan myös harkita ruuansulatuskanavan komplikaatioiden ehkäisemiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Ibuprofeeni on raseeminen, propionihappojohdannaisiin kuuluva, ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke. Ibuprofeenin farmakologinen teho perustuu suurimmaksi osaksi syklo-oksigenaasientsyymien ja prostaglandiinisynteesin estoon. Prostaglandiinisynteesiä estää S-enantiomeeri. R-ibuprofeeni konversoituu elimistössä 60–70-prosenttisesti S-ibuprofeeniksi ja toisin päin konversiota ei tapahdu. Konversion välimetabolitit ovat myös farmakologisesti aktiivisia. Ibuprofeenin leukosyytti-inhibition kautta välittyvät anti-inflammatoriset vaikutukset eivät ole stereoisomeriaan sidoksissa. Ibuprofeenin vaikutus kuumeeseen alkaa hitaammin kuin sen vaikutus kipuun, mikä puolestaan korreloi ibuprofeenin imeytymisnopeuteen. Ibuprofeenin vaikutukset mahan limakalvon suojausmekanismeihin, munuaisverenkiertoon ja trombosyyttifunktioon selittyvät niin ikään prostaglandiinisynteesin estymisellä.

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että samanaikaisesti käytetty ibuprofeeni saattaa estää täysin pieniannoksen asetyylisalisyylihapon vaikutuksen verihiutaleiden aggregaatioon. Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa on havaittu heikentyneitä 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 pieniannoksen 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, nesteen 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 tyhjään 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. Ibuprofeeni kulkeutuu terapeuttisina pitoisuuksina nivelnesteeseen ja aivo-selkäydinnesteeseen, joissa huippupitoisuus saavutetaan hitaammin kuin plasmassa.

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. Ibuprofeenin farmakokineetiikka on lineaarista aina 600 mg:n kerta-annoksiin saakka. Tätä suuremmilla annoksilla plasman proteiineihin sitoutuminen saturoituu, vapaan ibuprofeenin pitoisuus plasmassa kasvaa ja sen eliminaatio nopeutuu.

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 metabolinen 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 sisällytettyjen tietojen lisäksi.

Ibuprofeenin akuutti toksisuus on ilmennyt koe-eläimillä ruuansulatuskanavaan kohdistuvina haittavaikutuksina, oksenteluna, haavaumina ja verenvuotona. Munuaisvaurion kehittyminen on myös mahdollista ja se on ilmennyt albuminuriana. Koirilla näitä haittoja havaittiin oraalisen annostelun jälkeen 125 mg/kg annostasolla mutta ei 20–50 mg/kg annostasoilla. Oraaliset LD₅₀-arvot vaihtelevat lajeittain 3 000–4 000 mg/kg (rotta, marsu, hamsteri) kerta-annoksen jälkeen ja 636–1 260 mg/kg/vrk (hiiri, rotta) 7–14 vrk:n ajan annosteltuna. Pitkäaikaisannostelussa toksisuus on ilmennyt samoina löydöksinä myös kliinisesti relevanteilla annostasoilla. Ibuprofeenin käyttö koe-eläimillä raskausaikana on johtanut kardiovaskulaarisiin haittavaikutuksiin (valtimotiehyeen enneaikainen sulkeutuminen). Ibuprofeeni ei ole mutageeninen tai karsinogeeninen yhdiste.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Makrogoli 600
Kaliumhydroksidi
Puhdistettu vesi
Allura Red (E129)

Kapselin kuori

Liivate
Sorbitoli, nestemäinen (kiteytymätön) (E420)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaus: 10, 20 ja 30 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fysioline Oy
Arvionkatu 2
33840 Tampere
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

42803

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

XX

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.8.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibulinecaps 400 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Hjälpämnen med känd effekt:

En kapsel innehåller 58,3 mg sorbitol (E420) och 0,04 mg Allura Red färgämne (E129).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk (kapsel).

Ljusröd, oval, transparent mjuk kapsel. Kapselns längd ca 17 mm och bredd ca 10 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Till vuxna och ungdomar från 12 år för tillfälliga smärt- och febertillstånd, t.ex. i samband med influensa och förkylning som orsakas av ett virus, muskel- och ledsmärtor, huvudvärk, migrän, reumatisk smärta, menstruationssmärta och tandvärk.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Detta läkemedel är endast för kortvarigt bruk. När det gäller ungdomar ska man kontakta en läkare om detta läkemedel behöver användas längre än tre dagar eller om symptomen blir värre.

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

Vuxna och unga från 12 år

1 kapsel 1–3 gånger dagligen.

Dosering vid behandling av migrän är 1 kapsel som enkeldos direkt när symptomen uppträder. Vid behov kan dosen förnyas med 4–6 timmars mellanrum utan att överskrida den maximala dagliga dosen på 1 200 mg.

Pediatrisk population

Ibulinecaps 400 mg kapslar ska inte användas för behandling av barn och ungdomar under 12 år eller för patienter som väger mindre än 40 kg.

Äldre patienter (över 65 år):

Äldre patienter kan vara mer benägna att få biverkningar av antiinflammatoriska läkemedel. På grund av detta rekommenderas lägre enkeldoser än de som nämns ovan för äldre patienter (se avsnitt 4.4).

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).

Administreringsätt

Kapslarna intas med en tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten) i upprätt ställning. Kapseln får inte tuggas på för att undvika irritation i mage eller hals. Det rekommenderas att patienter med känslig mage tar detta läkemedel 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 antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)
- hos patienter med blodkoagulationsrubbningar och ökad blödningstendens
- cerebrovasikulär eller annan aktiv blödning
- 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 antiinflammatoriska läkemedel
- andra tillstånd som predisponerar för blödningar i matsmältningskanalen
- gravt nedsatt leverfunktion
- svår njursjukdom (glomerulusfiltration [GFR] < 30 ml/min/1,73 m²)
- svår hjärtsvikt (NYHA-klass IV).
- sista graviditetstrimestern (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 antiinflammatoriska läkemedel, inklusive cyklooxygenas-2-selektiva hämmare, ökar risken för biverkningar och bör därför undvikas.

Läkemedlets biverkningar kan minskas genom att använda den lägsta verkande dosen under den kortaste möjliga behandlingstiden för att behandla symptomen (se avsnitt 4.2 och varningarna gällande matsmältningskanalen och blodcirkulationsorganen nedan).

Blödningar, sår och perforationer i matsmältningskanalen:

Blödningar, sår och perforationer i matsmältningskanalen har iakttagits hos användare av alla antiinflammatoriska läkemedel. Dessa kan vara livshotande oberoende av behandlingens längd, förvarnande symptom eller tidigare förekomst av svåra biverkningar i matsmältningskanalen.

Ibuprofen försvagar trombocytaktivering och -aggregation, men denna effekt är övergående och dess varaktighet är under 24 timmar efter en enkeldos. Detta bör beaktas i behandlingen av postoperativa patienter med ökad risk för blödningar, patienter som får antikoagulantbehandling (se avsnitt 4.5), hemofilpatienter eller andra patienter med sjukdomar som försvagar blodkoagulationen eller trombocytopeni. Risken för blödningar i matsmältningskanalen ökar också med denna mekanism.

Risken för blödningar, sår eller perforationer i matsmältningskanalen ökar i samband med en ökad dos av antiinflammatoriska läkemedel. Risken är större för patienter som redan tidigare haft blödning eller perforation i matsmältningskanalen (se avsnitt 4.3) och för äldre patienter. Behandlingen av dessa patienter ska inledas med de lägsta tillgängliga läkemedelsdoserna. Man måste också överväga att

förskriva skyddande läkemedel såsom misoprostol eller protonpumpshämmare till dessa patienter, såväl som patienter som samtidigt använder låga doser av acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka på risken för skador i matsmältningskanalen (se nedan och avsnitt 4.5).

Om patienten tidigare har upplevt biverkningar i matsmältningskanalen, och speciellt om det handlar om en äldre patient, måste patienten meddela sin läkare om alla ovanliga magproblem (speciellt blödningar i matsmältningskanalen). Detta gäller speciellt om biverkningarna förekommer redan i början av behandlingen.

Patienter ska varnas om andra läkemedel som kan öka risken för sår eller blödningar, såsom kortikosteroider, blodförtunningsmedel (såsom warfarin), selektiva serotoninåterupptagshämmare och trombocytaggregationshämmande läkemedel (såsom acetylsalicylsyra) (se avsnitt 4.5).

Om det uppstår blödningar eller sår i matsmältningskanalen, måste patienten avsluta användningen av detta läkemedel.

Antiinflammatoriska läkemedel ska ges med försiktighet till patienter med sjukdomar i matsmältningskanalen, såsom ulcerös kolit eller Crohns sjukdom, eftersom sjukdomens symptom kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Äldre patienter:

Antiinflammatoriska läkemedel är mer benägna att orsaka biverkningar hos äldre patienter, speciellt blödningar eller perforationer i matsmältningskanalen, som kan vara livshotande (se avsnitt 4.2).

Inverkan på hjärtat, blodcirkulationsorganen och blodflöde i hjärnan:

Speciell försiktighet behövs innan inledandet av behandlingen (patienten måste diskutera med läkare eller apotekspersonal) om patienten lider av högt blodtryck och/eller hjärtsvikt, eftersom användningen av antiinflammatoriska läkemedel har förknippats med ansamling av vätska i kroppen, förhöjt blodtryck och svullnader.

Klinisk forskning tyder på att användningen av ibuprofen, speciellt i höga doser (2 400 mg per dygn) kan vara förknippad med en något ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Allt som allt tyder epidemiologisk forskning inte på att ibuprofen i låga doser (t.ex. högst 1 200 mg per dygn) skulle vara förknippad med ökad risk för arteriella trombotiska händelser.

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

Om patienten har obehandlat högt blodtryck, kongestiv hjärtsvikt (NYHA-klassificering II eller III), känd ischemisk hjärtsjukdom, perifera kärlsjukdomar och/eller cerebrovaskulära sjukdomar ska användningen av ibuprofen i behandlingen övervägas noga och höga doser (2 400 mg per dygn) ska undvikas.

Inledandet av en långvarig behandling hos patienter med riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar (såsom förhöjt blodtryck, hyperlipidemi, diabetes mellitus eller rökning) ska också övervägas noga. Detta gäller speciellt om behandlingen förutsätter höga ibuprofendoser (2 400 mg per dygn).

Serumkoncentrationen av kalium ska övervakas speciellt om patienten använder ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare eller kaliumsparande diuretika. Antiinflammatoriska läkemedel kan försvaga effekten av vissa blodtryckssänkande medel (se avsnitt 4.5)

Svåra hudreaktioner:

Allvarliga kutana biverkningar inklusive exfoliativ dermatit, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofil och systemiska symtom (DRESS-syndrom) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med användning av ibuprofen (se avsnitt 4.8). Patienter är mest mottagliga för dessa biverkningar i början av behandlingen, och största delen av dessa biverkningar har uppträtt redan under den första månaden av behandlingen. Användningen av ibuprofen ska avslutas genast om patienten drabbas av utslag, förändringar i slemhinnorna eller andra överkänslighetsreaktioner.

I sällsynta fall kan allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner ha sitt ursprung i vattkoppor. Än så länge kan antiinflammatoriska läkemedel bidra till att minska risken för dessa infektioner inte uteslutas. Därför rekommenderas det att undvika behandling med ibuprofen vid vattkoppor.

Inverkan på njurarna eller lever:

Ibuprofen ska användas med försiktighet hos patienter med anamnes på lever- eller njursjukdom och särskilt under samtidig behandling med diuretika. Hämmning av prostaglandiner kan orsaka vätskeretention och njurfunktionsnedsättning. Ibuprofen ska ges vid lägsta möjliga dos och patientens njurfunktion ska övervakas regelbundet (se avsnitt 4.3 och 4.8).

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.

Uttorkning under användningen av antiinflammatoriska läkemedel ökar risken för akut njursvikt. Därför måste patientens eventuella uttorkning behandlas innan ibuprofenbehandlingen inleds. Ibuprofenbehandlingen ska inledas försiktigt hos patienter som är betydligt uttorkade.

Liksom för andra antiinflammatoriska läkemedel 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 antiinflammatoriska läkemedel 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 (se även avsnitt 4.3). Symtomen är vanligtvis reversibla vid utsättande av antiinflammatoriska läkemedel.

Liksom andra antiinflammatoriska läkemedel kan ibuprofen orsaka en liten tillfällig ökning av vissa leverfunktionsparametrar, samt signifikanta ökning av transaminaser. Om det sker en signifikant ökning av dessa parametrar ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.2 och 4.3).

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.

Andra försiktighetsåtgärder

Allvarliga akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock) observeras mycket sällan. Vid första tecken på en överkänslighetsreaktion måste användning av Ibulinecaps avbrytas. Patienten ska ges nödvändig symptomatisk medicinsk behandling.

Bronkospasm, urtikaria eller angioödem kan snabbt uppkomma hos patienter som har eller har haft bronkialastma, kronisk rinit, bihåleinflammation, näspolyper, adenoider eller allergiska sjukdomar (se avsnitt 4.3).

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

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.

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 bindvävssjukdom) (se avsnitt 4.8).

Särskilt medicinsk övervakning krävs om ibuprofen används direkt efter en större operation.

Ibuprofen ska endast användas efter noggrann nytta–riskbedömning hos patienter med akut intermittent porfyri.

Användning av ibuprofen kan försämra fertiliteten hos kvinnor och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. Hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller kvinnor som genomgår infertilitetsutredning ska utsättning av ibuprofen övervägas.

Påverkan på laboratorietester

- blödningstid (kan vara förlängd under 1 dag efter avslutad behandling)
- blodsockernivå (kan sjunka)
- kreatininclearance (kan sjunka)
- hematokrit eller hemoglobin (kan sjunka)
- blodurea (BUN) och kreatinin- och kaliumkoncentrationen i serum (kan öka)
- leverfunktionstester: förhöjda transaminasvärden.

Pediatrisk population

Det finns en risk för nedsatt njurfunktion hos uttorkade ungdomar.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 58,3 mg sorbitol per kapsel.

Detta läkemedel innehåller azofärgämnet Allura Red (E129), som kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Andra antiinflammatoriska läkemedel, inklusive salicylater: Som ett resultat av synergieffekter kan samtidig användning av flera antiinflammatoriska läkemedel öka risken för gastrointestinala sår och blödningar. Samtidig administrering av ibuprofen och andra antiinflammatoriska läkemedel bör därför

undvikas (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia: antiinflammatoriska läkemedel kan öka effekterna av antikoagulantia såsom warfarin eller heparin (se avsnitt 4.4).

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

Klofibrat: Klofibrat kan fördröja metabolismen av ibuprofen, men den kliniska betydelsen av denna samverka är inte känd.

Metotrexat: Antiinflammatoriska läkemedel 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 antiinflammatoriska läkemedel.

Risken för eventuell interaktion mellan antiinflammatoriska läkemedel 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 antiinflammatoriska läkemedel och metotrexat ges inom 24 timmar, då plasmahalter av metotrexat kan öka och resultera i ökad toxicitet (se ovan).

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

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

Sulfonureider: antiinflammatoriska läkemedel 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 antiinflammatoriska läkemedel. Övervakning av blodbild rekommenderas 1-2 veckor efter insättande av samtidig behandling.

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 vid behov ska litiumdosen ändras. Det rekommenderas att serumfenytoinnivåerna kontrolleras.

Diuretika och antihypertensiva: Diuretika och ACE-hämmare kan öka nefrotoxiciteten av antiinflammatoriska läkemedel. antiinflammatoriska läkemedel 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. Antiinflammatoriska läkemedel sänker även effekten av furosemid vid behandling av hjärtsvikt.

Hos digitaliserade patienter med nedsatt njurfunktion finns det skäl att övervaka serumkoncentrationen av digoxin. Vid behov ska digoxindosen ändras, om ibuprofen läggs till eller tas bort från behandlingen.

Aminoglykosider: antiinflammatoriska läkemedel kan förlångsamma eliminationen av aminoglykosider och öka dess toxiska effekt.

Hämmare av trombocyttaggregation (t.ex. klopidogrel) och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI): Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin: Risken för njurskada av ciklosporin ökar vid samtidig administrering av vissa antiinflammatoriska läkemedel. 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.

Ritonavir: Kan öka plasmakoncentrationerna av antiinflammatoriska läkemedel.

Takrolimus: Ökad risk för nefrotoxicitet.

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

Kinolonantibiotika: Patienter som tar antiinflammatoriska läkemedel 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 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.

Inducerare av CYP-450-isoenzymerna 2C8 och 2C9, såsom fenytoin, fenobarbital och rifampicin kan teoretiskt påskynda elimineringen av ibuprofen (och eventuellt försvaga dess effekt).

Kinesiskt tempelträd (ginkgo biloba): Ökad risken för blödningar som är förknippad med antiinflammatoriska läkemedel.

Antacida som innehåller aluminium- eller magnesiumhydroxid och natriumvätekarbonat påskyndar och förstärker absorptionen av ibuprofen. Sukralfat fördröjer absorptionen av ibuprofen en aning men påverkar inte den absorberade mängden.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntes kan ha skadliga effekter på graviditet och/eller fostrets utveckling. Epidemiologiska studier tyder på att användning av prostaglandinsynteshämmare i början av graviditeten ökar risken för missfall samt hjärtmissbildning och gastroschis hos fostret. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från under 1 % till ca 1,5 %. Risken tros öka med högre dos och behandlingens längd. I djurförsök har det påvisats att användningen av prostaglandinsynteshämmare leder till ökad förstörelse av äggceller (både före och efter implantation) och ökad fosterdödlighet. I djurförsök har dessutom ökad förekomst av (bl.a. kardiovaskulära) missbildningar rapporterats när en prostaglandinsynteshämmare använts under organogenes.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av ibuprofen orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har konstriktion av *ductus arteriosus* efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. Under graviditetens första och andra trimester ska ibuprofen därför inte ges om det inte är helt nödvändigt. Om ibuprofen används av en kvinna som försöker bli gravid eller under graviditetens första och andra trimester, ska dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av *ductus arteriosus* vid exponering för ibuprofen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Ibuprofen ska utsättas om oligohydramnios eller konstriktion av *ductus arteriosus* upptäcks.

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

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertension)
- nedsatt njurfunktion (se ovan)

modern och fostret kan vid graviditetens slut utsättas för:

- ökad blödningstid beroende på en anti-aggregerande effekt, som kan förekomma redan vid mycket låga doser;
- hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Till följd av detta är ibuprofen kontraindicerat under graviditetens tredje trimester (se avsnitten 4.3 och 5.3).

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.

Överkänslighetsreaktioner, anafylaxi och förvärrad astma är möjliga men sällsynta biverkningar (se avsnitt 4.3).

Kliniska undersökningar tyder på att användning av ibuprofen, speciellt i höga doser (2 400 mg per dygn), kan vara förknippat med en något förhöjd risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Klassificering av Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer					Förvärring av infektionsrelaterade inflammationer (t.ex. utveckling av nekrotiserande fasciit). Detta kan möjligen vara kopplat till verkningsmekanismen hos antiinflammatoriska läkemedel. Aseptisk meningit ¹	
Blodet och lymfsystemet					Hematopoetiska störningar (anemi, leukopeni, trombocyt	Neutropeni

Klassificering av Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
					openi, pancytopeni, agranulocytos). De första symtomen eller tecknen kan inkludera: feber, halsont, ytliga sår i munnen, influensaliknande symtom, svår trötthet, näs- och hudblödning.	
Immunsystems sjukdomar			Överkänslighetsreaktioner ²	Lupus erythematosus syndrom	Allvarliga överkänslighetsreaktioner. Symtomen kan inkludera: ansiktsödem, svullnad i tungan, inre laryngeal svullnad med sammandragning av luftvägarna, dyspné, takykardi, blodtrycksfall till en livshotande chock.	
Psykiatriska sjukdomar				Depression, konfusion, hallucinationer	Psykotiska reaktioner	Ångest
Centrala och		Huvudvärk				Optik

Klassificering av Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
perifera nervsystemet		, somnolens, vertigo, trötthet, agitation, yrsel, sömnlöshet , irritabilitet				usneurit, parestesi
Ögon			Synrubbnin g	Toxisk amblyopi		
Sjukdomar i öron och balansorgan					Tinnitus	Nedsatt hörsel
Hjärtsjukdomar					Palpitationer, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, akut lungödem, ödem	Kouhis syndrom
Vaskulära sjukdomar					Hypertension, vaskulit	
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar			Rinit, bronkospasm			
Magtarmkanalen	Gastrointestinala rubbnin gar såsom halsbränna, dyspepsi, buksmärta och illamående, kräkningar, flatulens, diarré, förstoppning	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,	Gastrit		Esofagit, pankreatit, intestinala strikturer	

Klassificering av Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		komplikationer av kolondivertiklar (perforation, fistlar)				
Lever och gallvägar					Onormal leverfunktion, leverskada, särskilt vid långvarig användning, leversvikt, akut hepatit, gulsot	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad			Fotosensitivitet, hudutslag		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	Biverkningar med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)

Klassificering av Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
					under en varicellainfektion.	
Njur- och urinvägssjukdomar			Utveckling av ödem särskilt hos patienter med arteriell hypertoni eller njursvikt, nefrotiskt syndrom, interstitiell nefrit som kan associeras med njursvikt		Renal papillär nekros vid långvarig användning (se avsnitt 4.4)	
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe						Sjukdoms känsla
Utredningar				Ökning av ureakväve i blodet, serumtransaminaser och alkaliskt fosfat, minskning av hemoglobin- och hematokritvärden, hämning av blodplättaggregering, förlängd blödningstid, minskning av serumkalcium, ökning av urinsyra i serum.		

Beskrivning av utvalda biverkningar

¹Aseptisk meningit: Den patogena mekanismen för läkemedelsinducerad aseptisk meningit är inte helt klarlagd. Tillgängliga data på antiinflammatorisk aseptisk meningit tyder dock på en immunreaktion. Patienter med autoimmuna sjukdomar (SLE, blandad bindvävsjukdom) verkar vara mer benägna att få symtom på aseptisk meningit, såsom nackstelhet, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller sänkt medvetandegrad.

²Överkänslighetsreaktioner: Överkänslighetsreaktioner har rapporterats vid behandling med ibuprofen. Dessa kan vara (a) icke-specifika allergiska reaktioner och anafylaxi, (b) respiratorisk reaktivitet, t.ex. astma, förvärrad astma, bronkospasm, andnöd eller (c) olika hudreaktioner, t.ex. olika

typer av hudutslag, klåda, nässelfeber, purpura, angioödem och mer sällan exfoliativa och bullösa dermatoser (inklusive toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom och *erythema multiforme*).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptoms

Allvarliga förgiftningar på grund av överdosering av ibuprofen är sällsynta. I de flesta fall uppträder biverkningarna på under 4 timmar efter överdoseringen. Det finns ingen tydlig korrelation mellan mängden av ibuprofen och allvaret av biverkningarna. Vissa patienter har fått allvarliga symptom av en överdos på 3–4 gram och andra har varit symptomfria efter en överdos på 20–40 gram.

Symptomen på en överdos kan uppträda i form av magont, illamående, kräkningar, blödningar i matsmältningskanalen, blodiga kräkningar, dåsighet, förvirring, agitation, yrsel, huvudvärk, sänkt medvetandegrad, koma, konvulsioner, dubbelseende, nystagmus, ringningar i öronen, muskeldarrningar, svettning, frysande, hypotermi, blekhet, hudutslag, klåda, svullnad av slemhinnor, andra svullnader, andnöd, hyperventilation, ökat eller minskat blodtryck, takykardi eller bradykardi, chock, akut övergående njursvikt, tubulär nekros och elektrolytstörningar. I svåra förgiftningsfall kan det förekomma metabol acidosis. Långvarig användning vid högre doser än rekommenderat eller överdosering kan resultera i renal tubulär acidosis och hypokalemi.

Behandling

Patienter ska behandlas symtomatiskt efter behov. För barn som intagit en dos på under 100 mg/kg räcker övervakning i hemmet. Efter en intagen dos på 100–400 mg/kg rekommenderas det att barnet ges medicinskt kol och övervakas under minst 4 timmar vid en vårdinrättning. Om dosen var högre än 400 mg/kg, är administrering av medicinskt kol och en längre övervakningsperiod på sjukhus nödvändigt. För vuxna patienter rekommenderas tömning av magsäcken om överdoseringen skett mindre än två timmar tidigare. Patienten ges medicinskt kol för att hämma absorptionen av ibuprofen. Elimineringen av ibuprofen kan påskyndas med en tarmsköljning. Annars är behandlingen av en överdosering stödjande. Ibuprofen är inte dialyserbart. För vuxna patienter rekommenderas övervakning av njurfunktionen om dosen varit över 6 000 mg. Behandling med H₂-blockerare eller protonpumpshämmare kan också övervägas för att förebygga komplikationer i matsmältningskanalen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel; propionsyraderivat, ATC-kod: M01AE01.

Ibuprofen är ett racemiskt läkemedel som tillhör propionsyraderivaten och de icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medlen. Dess farmakologiska effekt lär främst basera sig på hämning av cyklooxygenaszymer och prostaglandinsyntes. Prostaglandinsyntes hämmas av S-

enantiomeren. R-ibuprofen omvandlas i kroppen till 60–70 procent till S-ibuprofen, men omvandling sker inte omvänt. Omvandlingens mellanmetaboliter är även farmakologiskt aktiva. De antiinflammatoriska verkningarna av ibuprofen, som överförs genom leukocytinhibering, är inte förknippade med stereoisomeri. Verkan av ibuprofen på feber börjar långsammare än dess verkan på smärta, vilket i sin tur korrelerar med dess absorptions hastighet. Effekten av ibuprofen på magslemhinnans skyddsmekanismer, blodcirkulationen i njurarna och trombocytfunktionen kan förklaras genom hämningen av prostaglandinsyntes.

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 menstruationssmärta. 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. Ibuprofen sprider sig i terapeutiska koncentrationer till ledvätskan och cerebrospinalvätskan, där den maximala koncentrationen uppnås långsammare än i plasman.

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. Farmakokinetiken av ibuprofen är linjär ända upp till enkeldoser på 600 mg. Vid högre doser satureras bindningen till plasmans proteiner, plasmakoncentrationen av fritt ibuprofen ökar och dess eliminering påskyndas.

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 mildt 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 mildt 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.

Hos försöksdjur har akut toxicitet av ibuprofen uppträtt som biverkningar i matsmältningskanalen, kräkningar, sår och blödningar. Utvecklingen av njurskada är även möjligt och har uppträtt som albuminuri. Hos hundar iaktogs dessa biverkningar efter oral administrering med en doseringsnivå på 125 mg/kg, men inte med en doseringsnivå på 20–50 mg/kg. Orala LD₅₀-värden varierar per djurart 3 000–4 000 mg/kg (råtta, marsvin, hamster) efter enkeldos och 636–1 260 mg/kg/dygn (mus, råtta) vid administrering under 7–14 dygn. Under långvarig administrering har toxicitet uppträtt som samma resultat även på kliniskt relevanta doseringsnivåer. Användning av ibuprofen hos försöksdjur under graviditet har lett till kardiovaskulära biverkningar (för tidig slutning av *ductus arteriosus*). Ibuprofen är varken en mutagen eller karcinogen förening.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Makrogol 600

Kaliumhydroxid

Vatten, renat

Allura Red (E129)

Kapselhölje

Gelatin

Sorbitol, flytande (ickekristalliserande) (E420)

Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Al-bliester: 10, 20 och 30 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fysioline Oy
Arvionkatu 2
FI-33840 Tammerfors
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42803

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

XX

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.8.2024