

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibuprofen Accord 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg ibuprofeenia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 47 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Ibuprofen Accord 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen: vaaleanpunainen, pyöreä, halkaisijaltaan noin 13 mm, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”DK” ja jonka toisella puolella ei ole merkintää.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille (> 40 kg): kuumeen ja voimakkuudeltaan lievän tai keskivaikean kivun, myös kuukautiskivun, lyhytaikaiseen hoitoon.

Kroonisten tulehduksellisten reumasairauksien kivun ja tulehduksen pitkäaikaiseen oireenmukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoito aloitetaan pienimmällä annoksella, jonka odotetaan tehoavan. Annosta voidaan myöhemmin muuttaa hoitovasteen ja mahdollisten haittavaikutusten mukaan. Pitkäaikaishoidossa on pyrittävä pieneen ylläpitoannokseen.

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

Reumasairaudet

- aloitushoito: 2 x 400 mg tabletti kolme kertaa vuorokaudessa eli 2 400 mg/vrk.
- ylläpitohoito: 1 x 400 mg tabletti, kolme tai neljä kertaa vuorokaudessa eli 1 200–1 600 mg/vrk.

Annosten välin on oltava vähintään 4–6 tuntia. Annoksiin jaettu päivittäinen kokonaisannos ei saa olla yli 2 400 mg. Joidenkin potilaiden ylläpitoannos voi olla 600–1 200 mg/vrk.

Lastenreuna

Lastenreumassa suositeltu annos on 20–30 mg kehon painokiloa kohti vuorokaudessa 3–4 annokseen jaettuna enimmäisannoksen ollessa 40 mg kehon painokiloa kohti vuorokaudessa vaikeissa

tapauksissa. Alle 40 mg painaville lapsille on harkittava eri vahvuutta tai nestemäistä ibuprofeenivalmistetta tarkan annostuksen varmistamiseksi.

Kuumeen ja voimakkuudeltaan lievän tai keskivaikean kivun lyhytaikainen hoito

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret (> 40 kg)

Yksi 400 mg tabletti 1–4 kertaa vuorokaudessa tarpeen mukaan. Annosten välin on oltava vähintään 4–6 tuntia. Yli 400 mg:n kerta-annosten ei ole osoitettu lisäävän kipua lievittävää vaikutusta. 400 mg tablettia tulisi käyttää vain voimakkaampaan kipuun tai kuumeeseen, joka ei lieviy 200 mg ibuprofeenitabletilta.

Kuukautiskivut

Yksi 400 mg tabletti 1–3 kertaa vuorokaudessa tarpeen mukaan. Annosten välin on oltava vähintään 4–6 tuntia. Hoito aloitetaan kuukautisvaivojen ensimmäisestä oireesta.

Iäkkäät

Iäkkäillä on suurempi riski saada vakavia haittavaikutusten seuraamuksia. Jos tulehduskipulääkkeiden käyttö katsotaan tarpeelliseksi, on käytettävä pienintä vaikuttavaa läikeannosta lyhimmän mahdollisen ajan. Potilasta on seurattava säännöllisesti ruoansulatuskanavan verenvuodon varalta tulehduskipulääkkeiden käytön aikana. Jos munuaisten tai maksan toiminta heikkenee, annostus on arvioitava potilaskohtaisesti.

Munuaisten vajaatoiminta

Ibuprofeenin annostuksessa on oltava varovainen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Annostus on arvioitava potilaskohtaisesti. Annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja munuaistoimintaa on seurattava (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Ibuprofeenin annostuksessa on oltava varovainen, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta. Annostus on arvioitava potilaskohtaisesti ja annos on pidettävä mahdollisimman pienenä (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

Herkkävatsaisille potilaille suositellaan ibuprofeenitabletin ottamista ruoan kanssa. Heti ruoan jälkeen otettuna ibuprofeenitabletin vaikutuksen alkaminen voi viivästyä. Otetaan mieluiten ruoan kanssa tai ruoan jälkeen runsaan nestemäärän kanssa. Ibuprofeenitabletit niellään kokonaisina eikä niitä saa pureskella, jakaa, murskata eikä imeä suu- tai nieluärsytyksen välttämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Akuutti maha- tai pohjukaissuolihaava tai aiemmin sairastetut uusiutuneet ruoansulatuskanavan haavaumat tai verenvuoto (ainakin kaksi varmistettua haavauma- tai verenvuotoepisodia)

Vaikea maksan vajaatoiminta.

Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV) tai sepelvaltimotauti.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodatus alle 30 ml/min).

Verenvuodoille altistavat tilat.

Aiemmin sairastettu ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkkeiden käyttöön.

Kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).

Ibuprofeenia ei saa antaa ristireaktioiden takia potilaille, jotka ovat saaneet yliherkkyysoireita (astma, nuha tai nokkosihottuma mukaan lukien) asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden ottamisen jälkeen.

Aivoverenvuoto tai muu akuutti verenvuoto.

Verisairaudet (esim. verenvuototaipumus, hematopoieettinen häiriö).

Vaikea elimistön kuivuminen (oksentelun, ripulin tai riittämättömän nesteensaannin takia).

Haavainen paksusuolitulehdus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleiset varotoimet

Haittavaikutukset voi pitää mahdollisimman vähäisinä käyttämällä pienintä vaikuttavaa lääkeannosta lyhimmän ajan, jolla oireet pysyvät hallinnassa (ks. kohta 4.2 sekä jäljempänä ruoansulatuskanavan ja kardiovaskulaariset vaikutukset).

On jonkin verran näyttöä, että syklo-oksigenaasi/prostaglandiinisynteesiä estävät lääkkeet voivat heikentää naisten hedelmällisyyttä ovulaatiovaikutuksen takia. Tämä on palautuvaa, kun hoito lopetetaan.

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

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti potilaita, jotka sairastavat verenpainetautia ja/tai lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa.

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2 400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppatapatumien 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 valtimoveritulppatapatumien riskiin.

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

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

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on ollut hypertensio ja/tai sydämen vajaatoiminta, koska nesteen kertymistä ja turvotusta on raportoitu tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä.

Ruoansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot

Annoksen ja vaikeiden ruoansulatuskanavan verenvuotojen välillä on vahva yhteys. Ibuprofeenin ja muiden tulehduslääkkeiden, myös selektiivisten syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2) estäjien, samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille, etenkin ruoansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia.

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

Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito on aloitettava pienimmillä mahdollisella lääkannoksella.

On myös harkittava limakalvoa suojaavien lääkkeiden (esim. misoprostolin tai protonipumpun estäjien) määräämistä näille potilaille, kuten myös potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka voi lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. alla ja kohta 4.5).

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

Potilaita on varoitettava muista lääkkeistä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten suun kautta otettavista kortikosteroideista, antikoagulanteista (kuten varfariini), selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä tai verihiihtaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalla ilmenee ruoansulatuskanavan verenvuoto tai haavauma, ibuprofeenin käyttö on lopetettava.

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

Munuaisvaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas kärsii elimistön kuivumisesta. Nestehukasta kärsivillä lapsilla, nuorilla ja iäkkäillä on erityisesti munuaisten vajaatoiminnan vaara.

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 prostaglandiinien 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. Hoidon keskeyttämisen jälkeen potilaan tila yleensä palautuu hoitoa edeltäneelle tasolle.

Munuaisten perfuusion kohdistuvien vaikutusten takia ibuprofeeni voi aiheuttaa nesteen sekä natriumin ja kaliumin kertymistä elimistöön potilaille, jotka eivät ole aiemmin kärsineet munuaishäiriöistä. Tämä voi aiheuttaa turvotusta tai sydämen vajaatoimintaa tai hypertensiota potilaille, jotka ovat näille alttiita.

Yleensä ottaen kipulääkkeiden säännöllinen käyttö, etenkin eri kipulääkkeiden yhdistelmäkäyttö, voi aiheuttaa pysyviä munuaisvaurioita, munuaisten vajaatoimintaa mukana lukien (kipulääkenefropatia).

Hematologiset vaikutukset

Ibuprofeeni voi estää verihiihtaleiden aggregaatiota ja aiheuttaa vuotoajan pidentymistä. Siksi potilaita, joilla on hyytymishäiriöitä tai jotka käyttävät antikoagulantteja, on syytä seurata huolellisesti.

Hengityselimet

Varovaisuutta vaaditaan, jos ibuprofeenia annetaan potilaille, joilla on tai on aiemmin ollut keuhkoastma, krooninen nuha tai allergiasairaus, sillä ibuprofeenin on raportoitu aiheuttaneen tällaisille potilaille bronkospasmia, urtikariaa tai angioedeemaa.

Vaikeat ihoreaktiot

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

SLE ja sekamuotoinen sidekudossairaus

Potilailla, joilla on systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja sekamuotoinen sidekudossairaus, voi olla suurentunut aseptisen meningiitin riski (ks. alla ja kohta 4.8).

Aseptinen meningiitti

Aseptista meningiittiä on havaittu harvoin ibuprofeenihoitoa saavilla potilailla. Vaikka suuremmassa riskissä vaikuttaisivat olevan potilaat, joilla on systeeminen lupus erythematosus ja siihen liittyvä sidekudostauti, sitä on raportoitu myös potilailla, joilla ei ole pitkäaikaissairauksia.

Infektiot

Vesirokko voi olla poikkeustapauksissa vakavien ihon ja pehmytkudosten infektiokomplikaatioiden lähtökohtana.

Tähän mennessä ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että tulehduskipulääkkeet pahentavat näitä infektiota. Siksi ibuprofeenin käyttöä on vältettävä vesirokossa.

Yliherkkyysoireet

Kipulääkkeet, kuumelääkkeet ja tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa mahdollisesti vakavia yliherkkyysoireita, myös anafylaktisia reaktioita, jopa sellaisille potilaille, jotka eivät ole aiemmin altistuneet tämäntyyppisille lääkkeille. Yliherkkyysoireiden riski ibuprofeenin ottamisen jälkeen näyttää olevan suurempi potilailla, jotka ovat aiemmin olleet yliherkkiä muille kipulääkkeille, kuumelääkkeille tai tulehduskipulääkkeille sekä potilailla, joilla on keuhkoputkien hyperaktiivisuutta (astma), heinänuhaa, nenäpolyppeja tai krooninen keuhkoastma tai krooninen keuhkoastma tai aiempia angioedeemaepisodeja (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Allergiset reaktiot voivat ilmetä astma- tai angioedeemana (ns. kipulääkeastma), angioedeemana tai nokkosihottumana.

Vaikeita yliherkkyysoireita (esim. anafylaktista sokkia) on raportoitu harvoin. Ibuprofeenihoito on lopetettava heti yliherkkyysoireiden ensimäisten oireiden ilmetessä.

Sydämen, munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten, sydämen tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoito vaatii varovaisuutta, koska tulehduskipulääkkeiden käyttö saattaa johtaa munuaistoiminnan heikkenemiseen. Riski on edelleen suurempi potilailla, jotka käyttävät säännöllisesti eri kipulääkkeiden yhdistelmiä. Potilaille, joilla on munuaisten, sydämen tai maksan vajaatoiminta, suositellaan pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan sekä kliinisten parametrien ja laboratorioparametrien säännöllistä seurantaa, etenkin pitkäaikaisessa hoidossa (ks. kohta 4.3).

Lääkkeen liikkäytöstä johtuva päänsärky

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 epäiltävä, jos potilaalla on päänsärkyä usein tai päivittäin päänsärkylääkkeiden säännöllisestä käytöstä huolimatta (tai sen takia).

Potilaita, joilla on ruoansulatuskanavan vaivoja, SLE, veri- tai hyytymishäiriö tai astma, on hoidettava varoen ja seurattava tarkkaan tulehduskipulääkehoidon aikana, koska tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa heidän sairauttaan.

Taustalla olevien infektioiden oireiden peittyminen

Ibuprofeenitabletit voivat 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 Ibuprofeenitabletteja käytetään infektiin liittyvän kuumeen tai kivun lievittämiseen, infektiota on seurattava tiiviisti. Avohoidossa olevan potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos oireet jatkuvat tai pahenevat.

Tietoa apuaineista

Ibuprofeenitabletit sisältävät laktoosia, eikä niitä pidä antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö.

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:

Dikumaroliryhmä: Tulehduskipulääkkeet saattavat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutusta. Tutkimukset osoittavat, että ibuprofeeni vahvistaa varfariinin vuotoaikaan kohdistuvaa vaikutusta. Tulehduskipulääkkeet ja dikumaroliryhmä metaboloituvat saman entsyymin (CYP2C9) välityksellä.

Veren hyytymistä estävät lääkkeet: Tulehduskipulääkkeitä ei saa käyttää yhdessä veren hyytymistä estävien lääkkeiden (kuten tiklopidin) kanssa verihituletoiminnon additiivisen eston takia (ks. alla).

Metotreksaatti: Tulehduskipulääkkeet estävät metotreksaatin tubulaarista eritystä ja sen seurauksena voi esiintyä joitakin metabolisia yhteisvaikutuksia ja metotreksaatin puhdistuman pienenemistä. Siksi tulehduskipulääkkeiden määräämistä on vältettävä, jos potilaalla on suuriannoksinen metotreksaattihoito (ks. alla).

Asetyylisalisyylihappo: Ibuprofeenin ja asetyylisalisyylihapon samanaikaista käyttöä ei yleensä suositella haittavaikutusten mahdollisen lisääntymisen takia.

Tutkimustiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni voi estää kilpailevasti pieniannoksinen asetyylisalisyylihapon vaikutusta verihituleiden aggregaation, kun niitä annetaan samanaikaisesti. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että ibuprofeenin säännöllinen, pitkäaikainen käyttö saattaa heikentää pieniannoksinen asetyylisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1)

Sydänglykosidit: Tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, heikentää glomerulussuodatusta ja suurentaa sydänglykosidien (esim. digoksiini) pitoisuutta plasmassa.

Mifepristoni: Lääkevalmisteen teho voi teoriassa heikentyä tulehduskipulääkkeiden, myös asetyylisalisyylihapon, antiprostaglandiiniominaisuuksien takia. On rajallista näyttöä siitä, ettei tulehduskipulääkkeen antaminen samana päivänä prostaglandiinin kanssa haittaisi mifepristonin tai

prostaglandiinin vaikutusta kohdunkaulan kypsyymiseen tai kohdun supistumiseen ja ettei lääkkeellisen raskaudenkeskeytyksen kliininen teho vähenisi.

Sulfonyyliureat: Hyperglykemiaa on raportoitu harvoin potilailla, jotka ovat käyttäneet ibuprofeenia sulfonyyliurealääkityksen aikana.

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

Ibuprofeenin samanaikainen käyttö seuraavien lääkeaineiden kanssa voi vaatia annoksen muuttamista:

Verenpainelääkkeet: Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden vaikutusta. Diureetit voivat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta.

Aminoglykosidit: Tulehduskipulääkkeet voivat vähentää aminoglykosidien eritystä. *Lapset:* Varovaisuutta on noudatettava ibuprofeenin ja aminoglykosidien samanaikaisen käytön aikana.

Litium: Ibuprofeeni vähentää litiumin munuaispuhdistumaa, minkä seurauksena seerumin litiumpitoisuudet saattavat suurentua. Yhdistelmää on vältettävä, ellei seerumin litiumpitoisuutta seurata usein ja litiumannosta mahdollisesti pienennetä.

ACE:n estäjät, angiotensiini II -antagonistit ja diureetit:

Äkillisen munuaisten vajaatoiminnan (yleensä palautuvan) riski on suurentunut potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. nestehukasta kärsivillä ja/tai iäkkäillä potilailla), kun ACE:n estäjien tai angiotensiini II -antagonistien kanssa annetaan samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä, selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n estäjät mukaan lukien. Tämän vuoksi yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, ja erityisesti iäkkäillä. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat: Tulehduskipulääkkeet vähentävät beetasalpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet):

Sekä SSRI-lääkkeet että tulehduskipulääkkeet lisäävät verenvuotojen riskiä esim. ruoansulatuskanavassa. Riski suurenee yhteiskäytössä. Tämä voi johtua vähentyneestä serotoniinin takaisinotosta verihitaleisiin (ks. kohta 4.4).

Siklosporiini: Tulehduskipulääkkeiden anto yhdessä siklosporiinin kanssa saattaa suurentaa nefrotoksisuuden riskiä munuaisten vähentyneen prostasykliinisynteesin takia. Yhdistelmähoidon aikana on siksi seurattava munuaisten toimintaa huolellisesti.

Kaptopriili: Tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeeni kumoo kaptopriilin vaikutuksen natriumeritykseen.

Kolestyramiini: Kolestyramiinin ja ibuprofeenin yhtäaikainen käyttö hidastaa ja vähentää (25 %:lla) ibuprofeenin imeytymistä. Näiden lääkevalmisteiden annon välillä on oltava vähintään kaksi tuntia.

Tiatsidit, tiatsideihin kuuluvat valmisteet ja loop-diureetit: Tulehduskipulääkkeet voivat kumota furosemidin ja bumetanidin diureettiset vaikutukset, mahdollisesti estämällä prostaglandiinisynteesiä. Ne voivat myös kumota tiatsidien verenpainetta alentavat vaikutukset.

Takrolimuusi: Tulehduskipulääkkeiden anto yhdessä takrolimuusin kanssa saattaa suurentaa nefrotoksisuuden riskiä munuaisten vähentyneen prostasykliinisynteesin takia. Yhdistelmähoidon aikana on siksi seurattava munuaisten toimintaa huolellisesti.

Metotreksaatti: Tulehduslääkkeiden ja metotreksaatin mahdollinen yhteisvaikutus on myös otettava huomioon pieniannoksisen metotreksaattihoidon yhteydessä, etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Yhteiskäytössä on seurattava munuaistoimintaa. Varovaisuutta on noudatettava, jos sekä tulehduskipulääkettä että metotreksaattia annetaan 24 tunnin sisällä, sillä plasman metotreksaattipitoisuus voi suureta ja aiheuttaa lisääntyneitä toksisuutta (ks. edellä).

Kortikosteroidit: Samanaikainen käyttö suurentaa ruoansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riskiä.

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet: Ruoansulatuskanavan verenvuodon suurentunut riski (ks. edellä).

Kinoloniantibiootit: Eläinkokeet viittaavat siihen, että tulehduskipulääkkeet voivat suurentaa kinoloniantibiootteihin liittyvien kouristuskohtausten riskiä. Tulehduskipulääkkeitä ja kinoloneja käyttävillä potilailla voi olla suurentunut kouristuskohtausten riski.

Muut kipulääkkeet ja selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n estäjät: Kahden tai useamman tulehduskipulääkkeen, myös COX-2:n estäjien, samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä se voi lisätä haittavaikutusriskiä (ks. kohta 4.4).

Rohdokset: Neidonhiuspuu (ginkgo biloba) saattaa suurentaa tulehduskipulääkkeisiin liittyvää verenvuotoriskiä.

CYP2C9:n estäjät: Ibuprofeenin ja CYP2C9:n estäjän samanaikainen käyttö voi suurentaa altistusta ibuprofeenille (CYP2C9:n substraatti). Vorikonatsolilla ja flukonatsolilla (CYP2C9:n estäjiä) tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että nämä lääkeaineet suurensivat 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.

Ritonaviiri: Tulehduskipulääkkeiden pitoisuus voi suurentua.

Probenesidi: Lääkeaine hidastaa tulehduskipulääkkeiden eritystä ja mahdollisesti suurentaa niiden pitoisuuksia plasmassa.

Pemetreksedi: Yhteisvaikutuksia pemetreksedin kanssa voi esiintyä, sillä sen toksisuus voi lisääntyä munuaispuhdistuman pienenemisen myötä. Jos munuaisten vajaatoiminnasta kärsivän potilaan kreatiinipuhdistuma on 45–80 ml/min, tätä yhdistelmää on vältettävä. Jos potilaan munuaistoiminta on normaali, varoimeksi riittää munuaistoiminnan seuraaminen laboratoriotietojen avulla.

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesin estäjän 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 prostaglandiinisynteesin estäjän käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja alkio-/sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesin estäjää on annettu organogeneesin aikana. Ibuprofeenin käyttö 20. raskausviikosta alkaen voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydramnionia. Tämä voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja se on yleensä korjaantuvaa, kun hoito lopetetaan. Lisäksi on ilmoitettu valtimotiehyen

kuroumaa raskauden toisella kolmanneksella tapahtuneen hoidon jälkeen. Suurin osa tapauksista korjaantui, kun hoito lopetettiin. 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. Oligohydramnionin ja valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaa, kun ibuprofeenille on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Ibuprofeenin käyttö on lopetettava, mikäli oligohydramnion tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Prostaglandiinisynteesin estäjien käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydän ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen kurouma/sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, (ks. yllä).

Prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- vuotoajan pitenemiseen
- kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi ibuprofeeni on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Ibuprofeeni erittyy rintamaitoon, mutta on epätodennäköistä, että terapeuttiset annokset lyhytkestoisena hoitona vaikuttaisivat vastasyntyneeseen. Jos kuitenkin määrätään pitkäkestoinen hoito, varhaista vieroittamista on harkittava.

Hedelmällisyys

Ibuprofeenin käyttö saattaa heikentää hedelmällisyyttä, eikä sitä suositella naisille, jotka haluavat tulla raskaaksi. Ibuprofeenihoidon keskeyttämistä tulee harkita naisille, joiden on vaikea tulla raskaaksi, tai jotka ovat hedelmättömyyden syitä selvittävässä tutkimuksessa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ibuprofeenihoito voi vaikuttaa tiettyjen potilaiden reaktioaikaan. Tämä tulee ottaa tilanteissa, joissa vaaditaan erityistä valppautta. Haittavaikutukset, kuten heitehuimaus, uneliaisuus, uupumus ja näköhäiriöt, ovat mahdollisia tulehduskipulääkkeiden käytön jälkeen. Näissä tapauksissa potilaan ei tulisi ajaa autolla eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset johtuvat pääasiassa ibuprofeenin farmakologisesta vaikutuksesta prostaglandiinisynteesiin. Yleisimmät haittavaikutukset ovat dyspepsia ja ripuli, joita arvioidaan esiintyvän noin 10–30 %:lla potilaista.

Haittatapahtumat, joilla on vähintään todennäköinen yhteys ibuprofeenin käyttöön, on esitetty MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\leq 1/10$), yleinen ($\leq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\leq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\leq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	Nuha
	Harvinainen	Aseptinen meningiitti (ks. kohta 4.4)
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Leukopenia, trombosytopenia, agranulosytoosi,

		aplastinen anemia ja hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
	Harvinainen	Anafylaktinen reaktio
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus, ahdistuneisuus
	Harvinainen	Masennus, sekavuus
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, heitehuimaus
	Melko harvinainen	Tuntoharhat, uneliaisuus
	Harvinainen	Näköhermon tulehdus
Silmät	Melko harvinainen	Näön heikkeneminen
	Harvinainen	Toksinen optikusneuropatia
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Heikentynyt kuulo
	Harvinainen	Tinnitus, vertigo
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Astma, bronkospasmi, dyspnea
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Dyspepsia, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ilmavaivat, ummetus, veriuloste, verioksentelu, ruoansulatuskanavan verenvuoto
	Melko harvinainen	Mahatulehdus, pohjukaissuolihaava, mahahaava, suun haavaumat, ruoansulatuskanavan perforaatio
	Hyvin harvinainen	Haimatulehdus
	Tuntematon	Paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin paheneminen
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Hepatiitti, keltaisuus, epänormaali maksan toiminta
	Harvinainen	Maksavaurio
	Hyvin harvinainen	Maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma
	Melko harvinainen	Urtikaria, kutina, purppura, angioedeema, valoyliherkkyysreaktio
	Hyvin harvinainen	Vaikeamuotoiset ihoreaktiot (esim. erythema multiforme, rakkuloivat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
	Tuntematon	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS-oireyhtymä), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Munuaistoksisuus kaikissa muodoissa, esim. tubulointerstitiaalinen nefriitti, nefroottinen oireyhtymä ja munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Uupumus
	Harvinainen	Turvotus
Sydän	Tuntematon	Sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti (ks. myös kohta 4.4)

Verisuonisto	Tuntematon	Hypertensio
--------------	------------	-------------

Sydän ja verisuonisto: Turvotusta, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa on raportoitu liittyneen tulehduskipulääkehoitoon. Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2 400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppatapahutumien riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus) (ks. kohta 4.4).

Ruoansulatuselimistö: Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruoansulatuskanavaan. Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, närästystä, vatsakipua, veriulosteita, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta, maha-suolikanavan verenvuotoa sekä paksunsuolentulehduksen ja Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.3.) on raportoitu ibuprofeenin käytön jälkeen. Harvemmin on todettu gastritiita, pohjukaissuolihaavaa, mahahaavaa ja maha-suolikanavan perforaatiota. Ruoansulatuskanavan haavaumat, perforaatiot tai verenvuodot voivat joskus olla hengenvaarallisia, etenkin iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4).

Immuunijärjestelmä: Yliherkkyysoireita on raportoitu tulehduskipulääkehoidon jälkeen. Näitä voivat olla epäspesifiset (a) allergiareaktiot ja anafylaksia, (b) hengitysteiden reaktiivisuus, mukaan lukien astma, astman paheneminen, bronkospasmi tai dyspnea tai (c) erilaiset ihohäiriöt, mukaan lukien erityyppiset ihottumat, kutina, urtikaria, purppura, angioedeema ja hyvin harvoin erythema multiforme, rakkulaiset ihottumat (mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

Infektiot: Nuha ja aseptinen meningiitti (etenkin potilailla, joilla on autoimmuunisairaus, kuten systeeminen lupus erythematosus ja sekamuotoinen sidekudossairaus), jonka oireina ovat jäykkä niska, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, kuume tai desorientaatio (ks. kohta 4.4).

Jos infektion merkkejä ilmaantuu tai ne pahenevat ibuprofeenin käytön aikana, potilasta on neuvottava hakeutumaan hoitoon viipymättä.

Iho ja ihonalainen kudos: Vaikeita ihoinfektioita ja pehmytkudoskomplikaatioita voi esiintyä poikkeustapauksissa vesirokkoinfektion aikana (ks. myös "Infektiot"). Infektioperäisten tulehdusten pahenemista (esim. nekrotisoivan faskiitin kehittymistä) on kuvattu esiintyneen tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä.

Veri ja imunestejärjestelmän häiriöt: Ibuprofeeni voi pidentää vuotoaikaa estämällä verihituleiden aggregaatiota palautuvasti.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

4.9 Yliannostus

Toksisuus

Oireiden esiintymisen riski annosten ollessa > 80–100 mg/kg. Annosten ollessa > 200 mg/kg on olemassa vaikeiden oireiden riski, vaikkakin yksilölliset vaihtelut ovat huomattavia. Annos 560 mg/kg aiheutti vaikea-asteista toksisuutta 15 kuukauden ikäiselle lapselle. 6-vuotiaalle lapselle 3,2 g:n annos aiheutti lieviä tai keskivaikeita myrkytysoireita, 2,8–4 g:n annos 1½-vuotiaalle lapselle ja 6 g:n annos

6-vuotiaalle lapselle mahahuuhtelusta huolimatta aiheutti vaikea-asteisia myrkytysoireita. 8 g:n annos aikuiselle aiheutti keskivaikeita myrkytysoireita ja > 20 g:n annos aikuiselle aiheutti hyvin vaikeita myrkytysoireita. 8 g:n annos 16-vuotiaalle ja 12 g:n annos yhdessä alkoholin kanssa teini-ikäiselle aiheutti akuutin tubulusnekroosin.

Oireet

Useimmilla potilailla, jotka ovat nauttineet merkittäviä määriä ibuprofeenia, oireet ilmenevät 4–6 tunnin kuluessa.

Yliannoksen merkittävimmät oireet ovat ruoansulatuskanavaan liittyvät, esim. pahoinvointi, vatsakipu ja oksentelu (mahdollisesti verinen). Keskushermoston oireita ovat päänsärky, tinnitus, sekavuus ja silmävärve. Suurilla annoksilla voi ilmetä tajunnan menetystä ja kouristuskohtauksia (pääasiassa lapsilla). Kardiovaskulaarista toksisuutta (bradykardia, takykardia ja hypotensio) on raportoitu. Hypernatremiaa, munuaisvaikutuksia ja verivirtsaisuutta voi esiintyä. Vaikea-asteisissa myrkytystiloissa voi ilmetä metabolista asidoosia. Huomattavissa yliannostustapauksissa voi esiintyä munuaisten vajaatoimintaa ja maksavaurioita. Hypotermiaa ja aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymää on raportoitu silloin tällöin.

Hoito

Hoito on oireenmukaista ja tarvittaessa elintoimintoja tukevaa. Lääkehiiltä on harkittava yhden tunnin sisällä mahdollisesti toksisen määrän nauttimisesta. Vaihtoehtoisesti aikuisille on harkittava vatsahuuhtelua, jos mahdollisesti hengenvaarallisen yliannoksen nauttimisesta on alle yksi tunti. Ruoansulatuskanavan oireisiin annetaan antasidemia. Jos verenpaine on laskenut, annetaan laskimonsisäistä nesteytystä, inotrooppeja tarvittaessa. Riittävästä diureesista on huolehdittava. Happo-emästasapainon häiriöt ja elektrolyyttihäiriöt korjataan. Potilasta on tarkkailtava vähintään neljän tunnin ajan mahdollisesti toksisen määrän nauttimisesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutustapa

Ibuprofeeni kuuluu lääkeryhmään, jota kutsutaan tulehduskipulääkkeiksi. Se sisältää propionihappojohdannaisista p-isobutyylhydroksooppihappoa. Ibuprofeenilla on tulehdusta estäviä, kipua lievittäviä ja kuumetta alentavia vaikutuksia. Tulehdusta estävä vaikutus on verrattavissa aspiriinin ja indometasiinin vaikutukseen. Ibuprofeenin farmakologisten ominaisuuksien uskotaan johtuvan sen kyvystä vähentää prostaglandiinisynteesiä. Ibuprofeeni pidentää vuoroaika estämällä verihiihtaleiden aggregaatiota palautuvasti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimustiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni voi estää kilpailevasti pieniannoksisen asetyylisalisylihapon vaikutusta verihiihtaleiden aggregaation, kun niitä annetaan samanaikaisesti. Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa asetyylisalisylihapolla on havaittu heikentynyttä vaikutusta tromboksaanin muodostumiseen ja verihiihtaleiden aggregaatioon, kun ibuprofeenia on otettu yksittäisenä 400 mg:n annoksena joko 8 tuntia ennen kuin henkilö on saanut lääkeainetta välittömästi vapauttavan asetyylisalisylihapoannoksen (81 mg) tai 30 minuuttia sen jälkeen. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että ibuprofeenin säännöllinen, pitkäaikainen käyttö saattaa heikentää pieniannoksisen asetyylisalisylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

Ibuprofeeni estää munuaisten prostaglandiinisynteesiä. Tällä vaikutuksella ei ole erityistä merkitystä potilaille, joilla on normaali munuaistoiminta. Jos potilaalla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta tai maksan vajaatoiminta sekä plasmatilavuuden muuttuessa,

prostaglandiinisynteesin väheneminen saattaa aiheuttaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan, nesteen kertymistä elimistöön ja sydämen vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Ibuprofeeni imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, ja sen biologinen hyötyosuus on noin 80–90 %. Huippupitoisuus seerumissa ilmenee 1–2 tunnin kuluttua lääkevalmisteen annon jälkeen. Ruoan kanssa annettuna seerumin huippupitoisuudet ovat pienempiä ja ne saavutetaan hitaammin kuin tyhjään vatsaan annettuna. Ruoka ei vaikuta merkittävästi biologiseen kokonaishyötyosuuteen.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Ibuprofeeni metaboloituu nopeasti maksassa sytokromi P450:n, ensisijaisesti CYP2C9:n, avulla kahdeksi primäärisesti inaktiiviseksi metaboliitiksi, 2-hydroksi-ibuprofeeniksi ja 3-karboksiibuprofeeniksi. Hieman alle 90 % suun kautta otetusta ibuprofeenin annoksesta voidaan havaita virtsasta oksidatiivisena metaboliittina tai niiden glukuronikonjugaatteina. Erittäin 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, vanhuksilla ja nuorilla on vain pieni kliinisesti merkityksetön ero farmakokineettisessä profiilissa ja ibuprofeenin eritymisessä virtsaan.

Lapset

Yli 1-vuotiaiden lasten systeeminen ibuprofeenialistuminen painonmukaisen terapeuttilaisten annostelun jälkeen (5–10 mg/kg) näyttää aikuisten vastaavalta.

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

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta, on raportoitu sitoutumattoman (S)-ibuprofeenin lisääntymisestä, (S)-ibuprofeenin korkeammista AUC-arvoista ja enantiomeeristen AUC (S/R) -arvojen noususta verrattuna terveisiin kontrollipotilaisiin.

Dialyysihoidossa olevilla loppuvaiheen munuaissairauspotilailla keskimääräinen vapaa ibuprofeenifraktio oli noin 3 % verrattuna terveiden vapaaehtoisten noin 1 %:iin. Munuaisten toiminnan vaikea heikentyminen voi aiheuttaa ibuprofeenin metaboliittien kertymistä. Tämän vaikutuksen merkitys on tuntematon. 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

osoittaa heikentyntä metabolista inaktiivisen (R)-ibuprofeenin muuntumista aktiiviseksi (S)-enantiomeeriksi (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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Kroskarmelloosinatrium
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli/PEG 3350 (E1521)
Talkki
Erytrosiinialumiinilakka (E127)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/alumiini- tai PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset

Pakkauskoot:

10, 12, 14, 20, 21, 24, 28, 30, 40, 42, 48, 50, 60, 84, 100 tai 500 kalvopäällysteistä tablettia pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Hollanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 33012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.09.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04.07.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETSNAMN

Ibuprofen Accord 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 400 mg ibuprofen
Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller 47 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Ibuprofen Accord 400 mg filmdragerade tabletter: rosafärgade, runda, cirka 13 mm i diameter, bikonvexa, filmdragerade tabletter, präglade med ”DK” på ena sidan och släta på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Till vuxna och barn över 12 år (> 40 kg): Kortvarig behandling av feber och smärta av lätt till måttlig intensitet, inklusive dysmenorré.

Långvarig symtomatisk behandling av smärta och inflammation vid kroniska inflammatoriska reumatiska sjukdomar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingen ska påbörjas med lägsta förmodade effektiva dos, för att senare kunna justeras med avseende på terapeutiskt svar och eventuella biverkningar. Vid långtidsbehandling bör en låg underhållsdos eftersträvas.

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

Reumatiska sjukdomar

- initial behandling är 4 x 400 mg tabletter, 3 gånger dagligen, dvs. 2 400 mg per dag
- underhållsbehandling: 1 x 400 mg tablett, 3-4 gånger dagligen, dvs. 1 200 till 1 600 mg per dag.

Det bör vara minst 4 - 6 timmar mellan doserna. Den totala dagliga dosen får inte överskrida 2 400 mg. För vissa patienter räcker en underhållsbehandling på 600 till 1 200 mg dagligen.

Juvenil reumatoid artrit

Vid juvenil reumatoid artrit är den rekommenderade dosen 20 till 30 mg/kg kroppsvikt dagligen, uppdelat på 3 - 4 doser upp till maximalt 40 mg/kg kroppsvikt dagligen vid svåra fall. Till barn som

väger under 40 kg bör en annan styrka eller en flytande formulering övervägas för att underlätta korrekt dosering.

Kortvarig symtomatisk behandling av feber och smärta av lätt till måttlig intensitet:

Vuxna och ungdomar över 12 år (>40 kg)

En 400 mg tablett 1-4 gånger dagligen efter behov. Det bör vara minst 4 - 6 timmar mellan doserna.

Engångsdoser som överstiger 400 mg har inte visat något ytterligare analgetisk effekt.

400 mg-tabletten ska bara användas vid mer intensiv smärta eller feber som inte lindras av en ibuprofen 200 mg tablett.

Dysmenorré

En 400 mg tablett 1-3 gånger dagligen, efter behov. Det bör vara minst 4 - 6 timmar mellan doserna. Behandlingen ska påbörjas vid det första tecknet på menstruationsbesvär.

Äldre

Äldre löper ökad risk att drabbas av allvarliga konsekvenser av biverkningar. Om ett NSAID-preparat anses nödvändigt, ska lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid eftersträvas. Under behandling med NSAID-preparat ska patienten kontrolleras regelbundet med avseende på gastrointestinal blödning. Vid nedsatt njur- eller leverfunktion ska dosering utvärderas individuellt.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iakttas vid dosering av ibuprofen till patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen ska utvärderas individuellt. Dosen ska hållas så låg som möjligt och njurfunktionen ska följas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet ska iakttas vid dosering till patienter med nedsatt leverfunktion. Dosen ska utvärderas individuellt och hållas så låg som möjligt (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

För oral användning.

Patienter med känslig mage bör ta ibuprofen tablett med mat. Om tabletten tas strax efter måltid kan effekten av ibuprofen tablett bli fördröjd. Tas helst vid eller efter en måltid, med rikligt med vatten. Ibuprofen tabletter ska sväljas hela och får inte tuggas, delas, krossas eller sugas på för att förhindra obehag i munnen och irritation i svalget.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktivt mag- eller tolvfingertarmssår eller anamnes på tidigare återkommande gastrointestinalt sår/blödning (två eller flera tydliga episoder med påvisad ulceration eller blödning)

Gravt nedsatt leverfunktion.

Svår hjärtsvikt (NYHA klass IV) eller kranskärslssjukdom.

Grav nedsatt njurfunktion (glomerulär filtration under 30 ml/min).

Tillstånd som omfattar en ökad blödningstendens.

Blödning i magtarmkanalen eller perforation i samband med tidigare behandling med NSAID-preparat.

Graviditet i tredje trimestern (se avsnitt 4.6)

På grund av korsreaktioner ska ibuprofen inte ges till patienter som har utvecklat överkänslighetsreaktioner, inklusive symtom på astma, rinit eller urtikaria efter intag av acetylsalicylsyra eller andra NSAID-preparat.

Patienter med cerebrovaskulär eller annan akut blödning.

Hematologiska sjukdomar (t.ex. blödningsdiates, hematopoetiska störningar).

Patienter som är kraftigt uttorkade (på grund av kräkningar, diarré eller otillräckligt vätskeintag).

Ulcerös kolit.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmän försiktighet

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

Vissa belegg tyder på att läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntesen kan orsaka nedsatt fertilitet hos kvinnor genom att påverka ägglossningen. Effekten är reversibel efter avslutad behandling.

Vid samtidig konsumtion av alkohol kan biverkningar relaterade till den aktiva substansen, särskilt de som berör mag-tarmkanalen och centrala nervsystemet, öka vid användning av NSAID.

Kardiovaskulära effekter

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

Kliniska studier tyder på att användning av ibuprofen, särskilt i höga doser (2 400 mg dagligen), kan medföra med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Epidemiologiska studier tyder sammantaget inte på någon ökad risk för arteriella trombotiska händelser vid användning av ibuprofen i låg dos (t.ex. $\leq 1\ 200$ mg/dag).

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

Försiktighet erfordras vid behandling av patienter som haft högt blodtryck och/eller hjärtsvikt, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med behandling med NSAID.

Gastrointestinal blödning, magsår och perforation

Det finns ett starkt samband mellan dos och allvarlig gastrointestinal blödning. Samtidig behandling med ibuprofen och andra NSAID-preparat, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-(COX-2)-hämmare ska undvikas.

Äldre patienter har en ökad risk att få biverkningar vid behandling med ett NSAID-preparat, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara fatale.

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation, som kan vara fatala, har rapporterats vid behandling med alla typer av NSAID-preparat och har inträffat när som helst under behandling, med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga gastrointestinala händelser.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är större vid behandling med höga doser av NSAID-preparat hos patienter med anamnes på ulcus, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3) och hos äldre patienter. Patienter med ovan nämnda riskfaktorer bör börja behandling på lägsta möjliga dos.

Behandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, liksom för patienter som behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med anamnes på gastrointestinala biverkningar, särskilt äldre patienter, ska informeras om att vara uppmärksamma på ovanliga symtom från buken (framför allt gastrointestinala blödningar), särskilt i början av behandlingen och att om sådana uppträder ta kontakt med sjukvården.

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

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

NSAID-preparat bör ges med försiktighet till patienter med anamnes på gastrointestinal sjukdom, t.ex. ulcerös kolit och Crohns sjukdom, då dessa tillstånd kan försämrats (se avsnitt 4.8).

Renala effekter

Försiktighet bör iaktas hos dehydrerade patienter. Det finns en risk för nedsatt njurfunktion särskilt hos dehydrerade barn, ungdomar och äldre.

Liksom för andra NSAID-preparat har administrering av ibuprofen under lång tid resulterat i papillär nekros och andra patologiska förändringar i njuren. Njurtoxicitet har också setts hos de patienter där renala prostaglandiner har en kompensatorisk roll vid bibehållande av normal renal perfusion. Hos dessa patienter kan administrering av NSAID-preparat orsaka en dosberoende minskning av prostaglandinbildningen och, sekundärt, av det renala blodflödet vilket kan orsaka njursvikt. De som löper störst risk för detta är patienter med nedsatt njurfunktion, hjärtsvikt, leverdysfunktion, äldre och patienter som behandlas med diuretika eller ACE-hämmare. Symtomen är vanligtvis reversibla vid utsättande av NSAID-preparatet.

Ibuprofen kan orsaka vätske-, natrium- och kaliumretention hos patienter som aldrig har haft njurbesvär på grund av dess effekter på renal perfusion. Detta kan orsaka ödem, hjärtsvikt eller hypertoni hos predisponerade patienter.

I allmänhet har regelbunden användning av smärtstillande medel, särskilt kombinationer av olika smärtstillande medel, potential att orsaka bestående skada inklusive risk för njursvikt (analgetisk nefropati).

Hematologiska effekter

Ibuprofen kan hämma trombocytageration och leda till förlängd blödningstid. Således rekommenderas noggrann kontroll av patienter med koagulationsstörningar eller som tar antikoagulantia.

Andningsbesvär

Försiktighet krävs om ibuprofen administreras till patienter med, eller tidigare anamnes på, bronkialastma, kronisk rinit eller allergisk sjukdom eftersom ibuprofen har rapporterats orsaka bronkospasm, urtikaria och angioödem hos sådana patienter.

Dermatologiska effekter

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

SLE och blandad bindvävssjukdom

Hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) och blandad bindvävssjukdom kan det finnas en ökad risk för aseptisk meningit (se nedan och avsnitt 4.8).

Aseptisk meningit

Aseptisk meningit har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med ibuprofen. Trots att det troligen mest förekommer hos patienter med systemisk lupus erythematosus och närbesläktade bindvävssjukdomar, har det rapporterats hos patienter som inte har någon underliggande kronisk sjukdom.

Infektioner och infestationer

I sällsynta fall kan allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner ha sitt ursprung i vattkoppor.

Än så länge kan NSAID-preparatens bidragande roll i försämringen av dessa infektioner inte uteslutas. Därför bör behandling med ibuprofen undvikas vid vattkoppor.

Överkänslighetsreaktioner

Smärtstillande medel, febernedsättande och icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID-preparat) kan leda till eventuella allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, även hos patienter som inte tidigare behandlats med den här typen av läkemedel. Risken för överkänslighet efter intag av ibuprofen tycks vara högre hos patienter som tidigare har uppvisat överkänslighet mot andra smärtstillande medel, febernedsättande medel, NSAID-preparat och hos patienter med bronkiell hyperresponsivitet (astma), hösnuva, näspolyper eller kronisk obstruktiv lungsjukdom eller tidigare episoder av angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.8). De allergiska reaktionerna kan yttra sig som astmaattacker (så kallad analgetisk astma), Quinckes ödem eller nässelutslag.

Svåra överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock) har rapporterats i sällsynta fall. Behandlingen med ibuprofen ska omedelbart avbrytas vid första tecken på överkänslighetsreaktion.

Nedsatt hjärt-, njur- och leverfunktion

Hos patienter med nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion krävs försiktighet eftersom användning av NSAID-preparat kan leda till en försämrad njurfunktion. Denna risk är ytterligare förhöjd hos patienter som regelbundet tar kombinationer av olika smärtstillande medel. Den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid och regelbunden kontroll av kliniska parametrar och laboratorieparametrar, särskilt vid långvarig behandling, rekommenderas hos patienter med nedsatt hjärt-, njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Huvudvärk vid överanvändning av läkemedel

Långvarig användning av någon typ av smärtstillande medel mot huvudvärk kan förvärra värken. Vid upplevelse eller misstanke om detta, ska läkarvård sökas och behandlingen sättas ut. Diagnosen överanvändning av läkemedel bör misstänkas hos patienter med återkommande eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av läkemedel mot huvudvärk.

Patienter med gastrointestinala problem, SLE, hematologiska störningar eller koagulationsstörningar och astma ska behandlas med försiktighet och kontrolleras noggrant vid behandling med NSAID-preparat, eftersom deras tillstånd kan försämrats av NSAID.

Maskering av symtom på underliggande infektioner

Ibuprofen Accord 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 Accord 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.

Information om hjälpämnen

Ibuprofen tabletter innehåller laktosmonohydrat och bör inte ges till patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med ibuprofen bör undvikas:

Dikumarolgruppen: NSAID-preparat kan öka effekten av antikoagulantia såsom warfarin. Experimentella studier visar att ibuprofen förstärker warfarinets effekter på blödningstiden. NSAID-preparat och dikumarolgruppen metaboliseras av samma enzym, CYP2C9.

Trombocyttaggregationshämmare: NSAID-preparat ska inte kombineras med trombocyttaggregationshämmare såsom tiklopid på grund av additiv hämning av trombocytfunktionen (se nedan).

Metotrexat: NSAID-preparat hämmar den tubulära sekretionen av metotrexat och en viss metabolisk interaktion med minskad clearance av metotrexat som följd kan också förekomma. Därför ska man vid högdosbehandling med metotrexat alltid undvika förskrivning av NSAID-preparat.

Acetylsalicylsyra: Samtidig administrering av ibuprofen och acetylsalicylsyra rekommenderas i allmänhet inte på grund av eventuell ökad risk för biverkningar.

Experimentella data antyder att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser av acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation kompetitivt när de ges samtidigt. 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 5.1).

Hjärtglykosider: NSAID-preparat kan förvärra hjärtsvikt, minska den glomerulära filtrationen och öka hjärtglykosider i plasma (t.ex. digoxin).

Mifepriston: En sänkning av läkemedlets effekt kan teoretiskt förekomma på grund av antiprostaglandinegenskaper hos icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) inklusive acetylsalicylsyra. Begränsad erfarenhet tyder på att administrering av NSAID-preparat samma dag som prostaglandin administreras inte negativt påverkar effekten av mifepriston eller prostaglandin på cervixmognad eller uteruskontraktilitet, inte heller påverkas den kliniska effekten vid medicinsk abort.

Sulfonureider: Det finns enstaka rapporter om hypoglykemi hos patienter som behandlats med sulfonureider och ibuprofen.

Zidovudin: Det finns bevis för ökad risk för hemartros och hematom hos hiv-positiva med blödarsjuka som samtidigt behandlas med zidovudin och ibuprofen.

Följande kombinationer med ibuprofen kan kräva dosanpassning:

Antihypertensiva: NSAID-preparat kan minska effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel. Diuretika kan också öka risken för nefrotoxicitet av NSAID.

Aminoglykosider: NSAID-preparat kan minska utsöndringen av aminoglykosider. *Barn:* Försiktighet ska iaktas vid samtidig behandling med ibuprofen och aminoglykosider.

Litium: Ibuprofen minskar litiums renala clearance och som en följd härav kan litiumnivåerna öka. Kombinationen bör undvikas såvida inte frekventa kontroller av serumhalten av litium kan genomföras och eventuell reduktion av litiumdosen göras.

ACE-hämmare, angiotensin-II-antagonister och diuretika:

Ökad risk för akut njursvikt, vanligen reversibel, finns för patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade och/eller äldre patienter) när behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister ges samtidigt med NSAID-preparat, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare. Kombinationen bör därför ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion, speciellt äldre. Patienter bör vara tillräckligt hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Betablockare: NSAID-preparat motverkar den antihypertensiva effekten av beta-receptorblockerande medel.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat):

SSRI- och NSAID-preparat medför var för sig en ökad blödningsrisk, t.ex. från magtarmkanalen. Denna risk ökar vid kombinationsbehandling. Mekanismen kan eventuellt sammanhänga med ett minskat upptag av serotonin i trombocyterna (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin: Administrering av NSAID-preparat samtidigt med ciklosporin anses kunna öka risken för nefrotoxicitet på grund av minskad syntes av prostacyclin i njuren. Vid kombinationsbehandling måste därför njurfunktionen följas noggrant.

Kaptopril: Experimentella studier talar för att ibuprofen motverkar effekten av kaptopril på natriumutsöndringen.

Kolestyramin: Vid samtidig administrering av ibuprofen och kolestyramin förlångsammats och minskar (med 25 %) absorptionen av ibuprofen. Medlen ska ges med minst 2 timmars mellanrum.

Tiazider, tiazidbesläktade preparat och loop-diuretika: NSAID-preparat kan motverka den diuretiska effekten av furosemid och bumetanid, möjligen via hämning av prostaglandinsyntesen. De kan även motverka den antihypertensiva effekten av tiazider.

Takrolimus: Administrering av NSAID-preparat samtidigt med takrolimus anses kunna öka risken för nefrotoxicitet på grund av minskad syntes av prostacyclin i njuren. Vid kombinationsbehandling måste därför njurfunktionen följas noggrant.

Metotrexat: Risken för eventuell interaktion mellan NSAID-preparat och metotrexat måste även beaktas vid lågdosbehandling med metotrexat, framför allt hos patienter med nedsatt njurfunktion. När kombinationsbehandling genomförs bör njurfunktionen följas. Försiktighet bör iaktas om både NSAID-preparat och metotrexat ges inom 24 timmar, då plasmahalten av metotrexat kan öka och resultera i ökad toxicitet.

Kortikosteroider: Samtidig behandling ger ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning.

Trombocyt aggregationshämmare: Ökad risk för gastrointestinal blödning (se ovan).

Kinolonantibiotika Djurdata tyder på att NSAID-preparat kan öka risken för kramper kopplade till kinolonantibiotika. Patienter som tar NSAID-preparat och kinoloner kan löpa ökad risk att utveckla kramper.

Andra smärtstillande medel och cyklooxygenas-2-selektiva hämmare: Undvik samtidig användning av två eller flera NSAID-preparat, inklusive Cox-2-hämmare eftersom det kan öka risken för biverkningar (se avsnitt 4.4).

Naturläkemedel: Ginkgo biloba kan förstärka risken för blödning med NSAID-preparat.

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) kunde en ökning med ungefär 80 till 100 % av S(+)-ibuprofens exponering visas. Sänkning av ibuprofendosen ska övervägas vid samtidig administrering av potenta CYP2C9-hämmare, speciellt om hög dos ibuprofen administreras tillsammans med vorikonazol eller flukonazol.

Ritonavir: En ökning av koncentrationen av NSAID-preparat är möjlig.

Probenecid: Fördröjer utsöndring av NSAID-preparat, med eventuell ökning av deras plasmakoncentration.

Pemetrexed: En interaktion med pemetrexed föreligger på grund av en ökad risk för dess toxicitet genom minskad plasmaclearance. Hos patienter med nedsatt njurfunktion och kreatin clearance mellan 45 och 80 ml/min ska denna kombination undvikas. Hos patienter med normal njurfunktion är försiktighet baserad på laborietester av njurfunktion tillräcklig.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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 gastroschisis och hjärtsmissbildning efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. 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. 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 det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. 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. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för ibuprofen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Ipre 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)
- Störd njurfunktion, (se ovan).

Modern och fostret, vid graviditetens slut, för:

- Ökad blödningstid
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning

Ovanstående medför att ibuprofen är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten.

Amning

Ibuprofen passerar över i modersmjölk, men med terapeutiska doser under korttidsbehandling synes risk för påverkan på barnet osannolik. Om däremot längre behandling ordinerats ska tidig avvänjning övervägas.

Fertilitet

Användning av ibuprofen kan minska fertilitet och rekommenderas ej till kvinnor som önskar bli gravida. Uppehåll i ibuprofenbehandling av kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsundersökningar bör övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Efter behandling med ibuprofen kan reaktionsförmågan påverkas hos vissa patienter. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs. Biverkningar som yrsel, sömnhet, trötthet och synstörningar är möjliga efter intag av NSAID-preparat. Patienter som är påverkade ska inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna associeras i huvudsak med den farmakologiska effekten av ibuprofen på prostaglandinsyntesen. De vanligaste biverkningarna är dyspepsi och diarré, som uppskattas uppkomma hos cirka 10-30 % av alla behandlade patienter.

Biverkningar som eventuellt kan ha samband med ibuprofen visas med MedDRA:s frekvenskonvention och organsystem. Följande frekvensgrupperingar används: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Rinit
	Sällsynta	Aseptisk meningit (se avsnitt 4.4)
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Leukopeni, trombocytopeni, agranulocytos, aplastisk anemi och hemolytisk anemi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion
Psykiatriska störningar	Mindre vanliga	Sömlöshet, ångest
	Sällsynta	Delirium, förvirringstillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, yrsel
	Mindre vanliga	Parestesi, somnolens
	Sällsynta	Synnervsinflammation

Ögon	Mindre vanliga	Synnedläggning
	Sällsynta	Toxisk optikusneuropati
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Hörselnedsättning
	Sällsynta	Tinnitus, vertigo
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Astma, bronkospasm, dyspné.
Magtarmkanalen	Vanliga	Dyspepsi, diarré, illamående, kräkningar, buksmärta, gasbildning, förstoppning, melena, hematemes, blödning i magtarmkanalen
	Mindre vanliga	Gastrit, tolvfingertarmsår, magsår munsår, gastrointestinal perforation
	Mycket sällsynta	Pankreatit
	Ingen känd frekvens	Försämring av ulcerös kolit och Crohns sjukdom
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Hepatit, gulsot, avvikande leverfunktion
	Sällsynta	Leverskada
	Mycket sällsynta	Leversvikt
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag
	Mindre vanliga	Urtikaria, klåda, hudblödning angioödem, ljusöverkänslighetsreaktion
	Mycket sällsynta	Svåra former av hudreaktioner (t.ex. erythema multiforme, bullösa reaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys)
	Ingen känd frekvens	Biverkningar med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Nefrotoxicitet i olika former, t.ex. tubulointerstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom och njursvikt
Allmänna symtom symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
	Sällsynta	Ödem
Hjärtat	Ingen känd frekvens	Hjärtsvikt, hjärtinfarkt (se även avsnitt 4.4)
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Hypertoni

Hjärta och blodkärl: Ödem, hypertoni och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling. Kliniska studier tyder på att användning av ibuprofen, särskilt i höga doser (2 400 mg dagligen), kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser såsom hjärtinfarkt eller stroke (se avsnitt 4.4).

Magtarmkanalen: De vanligaste observerade biverkningarna av NSAID-preparat är av gastrointestinal natur. Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, dyspepsi, buksmärta, melena, hematemes, ulcerös stomatit, gastrointestinal blödning samt försämring av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.3) har rapporterats efter administrering av ibuprofen. Gastrit, duodenalsår och magsår och gastrointestinal perforation har varit mindre förekommande. Gastrointestinala sår, perforation eller blödning kan ibland vara fatala, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4).

Immunsystemet: Överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter behandling med NSAID-preparat. De kan bestå av (a) icke-specifik allergisk reaktion och anafylaxi, (b), reaktivitet i andningsvägar omfattande astma, försämrad astma, bronkospasm eller dyspné eller (c) hudsjukdomar, inklusive olika typer av utslag, klåda, urtikaria, hudblödning, angioödem och i mycket sällsynta fall erythema multiforme, bullös dermatit (inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys).

Infektioner och infestationer: Rinit och aseptisk meningit (särskilt hos patienter med befintliga autoimmuna sjukdomar, t.ex. lupus erythematosus och blandad bindvävssjukdom) med symtom som stel nacke, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller förvirring (se avsnitt 4.4).

Om tecken på en infektion uppstår eller försämras under användning av ibuprofen bör patienten således omedelbart söka läkare.

Hud och subkutan vävnad: I sällsynta fall kan svåra hudinfektioner och mjukdelskomplikationer uppstå vid vattkoppor (se även ”Infektioner och infestationer”). Försämring av infektionsrelaterade inflammationer (t.ex. utveckling av nekrotiserade fascit) som sammanfaller med användning av NSAID preparat har beskrivits.

Blod- och lymfaktiska systembesvär: Ibuprofen kan förlänga blödningstiden genom reversibel hämning av trombocytaggregation.

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:

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 stora individuella variationer. En dos på 560 mg/kg till ett 15 månaders barn gav allvarlig intoxikation. 3,2 g till en 6-åring gav lindrig till måttlig, 2,8-4 g till en 1½- och 6 g till en 6-åring gav allvarlig, 8 g till vuxen gav måttlig och >20 g till vuxen mycket allvarlig intoxikation. 8 g till en 16-åring gav njurpåverkan och 12 g i kombination med alkohol till tonåring gav akut njurpåverkan.

Symtom

De flesta patienter som har tagit stora mängder ibuprofen uppvisar symtom inom 4 till 6 timmar. De dominerande symtomen av en överdosering kommer från magtarmkanalen, t.ex. illamående, buksmärtor, kräkningar (eventuellt blodtillblandade). Effekter på centrala nervsystemet kan omfatta huvudvärk, tinnitus, förvirring och nystagmus. Vid höga doser kan medvetslöshet och kramper (främst hos barn) uppstå. Kardiovaskulär toxicitet, inklusive bradykardi, takykardi och hypotoni har rapporterats. Hypernatremi, effekter på njurar och hematuri kan förekomma. Vid allvarlig förgiftning kan acidosis förekomma. Vid signifikant överdosering kan njursvikt och leverskada uppstå. Hypotermi och ARDS har rapporterats i enstaka fall.

Behandling

Behandling ska vara symptomatisk och stödjande efter behov. Inom en timme efter intag av en eventuellt toxisk mängd kan aktivt kol övervägas. Alternativt kan magsköljning övervägas hos vuxna inom en timme efter intag av en eventuellt livshotande överdosering.

Vid gastrointestina besvär, administrera antacida. Vid hypotoni, intravenös vätska, och om det krävs, intropiskt stöd. Sörj för god diures. Korrigera syra-bas- och elektrolytrubbningar. Patienter ska observeras under minst fyra timmar efter intag av eventuellt toxiska mängder.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Ibuprofen tillhör gruppen icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat). Det innehåller propionsyraderivatet p-isobutyl-hydratropasyra. Ibuprofen verkar antiinflammatoriskt, analgetiskt och antipyretiskt. Den antiflogistiska effekten ligger i nivå med acetylsalicylsyrans och indometacins. Den farmakologiska effekten av ibuprofen är troligtvis associerad med dess förmåga att hämma prostaglandinsyntes. Ibuprofen förlänger blödningstiden genom reversibel hämning av trombocytaggregation.

Klinisk effekt och säkerhet

Experimentella data antyder att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser av acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation kompetitivt när de ges samtidigt. Vissa farmakodynamiska studier visar att när engångsdoser av ibuprofen 400 mg togs inom 8 timmar före eller inom 30 minuter efter dosering av acetylsalicylsyra med omedelbar frisättning (81 mg), uppstod en nedsatt effekt av acetylsalicylsyra på bildandet av tromboxan eller trombocyttaggregation. 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 renal prostaglandinsyntes. Hos patienter med normal njurfunktion har denna effekt ingen särskild betydelse. Hos patienter med kronisk njursvikt, dekompenserad hjärt- eller leversvikt samt tillstånd som omfattar förändringar av plasmavolym kan den hämmade prostaglandinsyntesen leda till akut njursvikt, vätskeretention och hjärtsvikt (se avsnitt 4.3).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ibuprofen absorberas snabbt från magtarmkanalen med en biotillgänglighet på 80-90 %. Maximal plasmakoncentration uppnås efter 1-2 timmar. Vid administrering med föda är maximal serumkoncentration lägre och uppnås långsammare än vid intag på tom mage. Föda har ingen tydlig effekt på total biotillgänglighet.

Distribution

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

Metabolism

Ibuprofen metaboliseras snabbt i levern via cytokrom P450, företrädesvis CYP2C9, till två primärt inaktiva metaboliter 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 glukoronkonjugat. Mycket lite ibuprofen utsöndras oförändrat i urin.

Eliminering

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

Särskilda populationer

Äldre

Om inte njurfunktionen är nedsatt är det endast små, kliniskt insignifikanta, skillnader med avseende på farmakokinetisk profil mellan unga och äldre.

Barn

Systemisk exponering av ibuprofen efter viktjusterade terapeutiska doser (5 mg/kg till 10 mg/kg kroppsvikt) till barn ett år och äldre, förefaller lika den hos vuxna.

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

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild njursvikt har obunden (S)-ibuprofen, högre AUC-värden för (S)-ibuprofen och ökad enantiomer AUC(S/R)-förhållande än hos friska kontroller rapporterats.

Hos patienter med njursjukdom i slutskede som erhåller dialys var den fria fraktionen av ibuprofen ungefär 3 % jämfört med 1 % hos friska frivilliga. Svår njurfunktionsnedsättning kan resultera i ackumulering av ibuprofenmetaboliter. Signifikansen av denna effekt är okänd. Metaboliterna kan tas bort via hemodialys (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Alkoholorsakad leversjukdom med mild till moderat leversvikt resulterade inte i påtagligt ändrade farmakokinetiska parametrar.

Hos cirrotiska patienter med moderat leversvikt (Child-Pugh-poäng 6-10) behandlade med racemiskt ibuprofen observerades i genomsnitt en tvåfaldig förlängning av halveringstiden och enantiomera AUC-värden (S/R) var signifikant lägre än hos friska kontroller, vilket tyder på försämring av metabol överföring (inversion) av (R)-ibuprofen till aktiva (S)-enantiomer (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

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Kroskarmellosnatrium

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

Tablettdragering

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol/PEG 3350 (E1521)

Talk

Erytrosin aluminumlack (E127)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-aluminiumblister eller PVC/PVdC-aluminiumblister

Förpackningsstorlekar: 10, 12, 14, 20, 21, 24, 28, 30, 40, 42, 48, 50, 60, 84, 100 eller 500 filmdragerade tabletter i kartong.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 33012

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.09.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 04.07.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.10.2023