

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Brufen 400 mg brusgranulat

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dospåse innehåller 400 mg ibuprofen.

Hjälpämne med känd effekt:

En dospåse innehåller även 2222 mg sackaros och 131 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Brusgranulat

Vitt granulat med apelsinsmak.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hos vuxna och ungdomar över 12 år (≥ 40 kg):

- Akut mild till måttlig smärta, t ex huvudvärk och tandvärk.
- Primär dysmenorré.
- Feber.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Biverkningar kan eventuellt minimeras genom att använda den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid som krävs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Doseringen av ibuprofen baseras på patientens ålder och kroppsvikt. Maximal enstaka daglig dos till vuxna och ungdomar ska inte överstiga 400 mg ibuprofen.

Vuxna och ungdomar över 12 år (≥ 40 kg):

400 mg givet som engångsdos eller upp till 3 gånger per dag med 4-6 timmars intervall.

Mer än 400 mg per gång ger inte bättre analgetisk effekt.

Maximal daglig dos får inte överstiga 1200 mg.

Ungdomar

Om ungdomar har behov av detta läkemedel i mer än 3 dagar eller om symtomen förvärras bör en läkare konsulteras.

Vuxna

Patienten bör konsultera läkare om symtomen förvärras eller kvarstår i mer än 3 dagar vid feber och 5 dagar vid smärta.

Pediatrisk population

Användning av Brufen 400 mg brusgranulat hos barn under 12 år är ej lämpligt. Andra formuleringar av ibuprofen finns för denna åldersgrupp.

Äldre population

NSAID ska användas med särskild försiktighet till äldre patienter, vilka löper större risk för att utveckla biverkningar (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om behandling bedöms nödvändig ska lägsta dos under kortast möjliga behandlingstid användas för att kontrollera symtomen. Behandlingen ska utvärderas regelbundet och avbrytas om ingen behandlingseffekt uppnås eller om behandlingen inte tolereras.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion ska så låg dos som möjligt ges under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen och under monitorering av njurfunktionen (för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion ska så låg dos som möjligt ges under kortast möjliga behandlingstid som behövs (för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

För snabbare effekt kan dosen ges på fastande mage.

Det rekommenderas att patienter med känslig mage tar ibuprofen med mat. Innehållet i dospåsen kan inte delas upp i flera doser. Hela innehållet i dospåsen ska användas vid varje doseringstillfälle.

Brusgranulaten ska blandas med vatten för att ge en apelsinsmakande brusdryck.

Töm dospåsens innehåll i ett glas vatten, rör om och drick direkt. En övergående brännande känsla i mun och svalg kan förekomma med Brufen brusgranulat; var noga med att lösa upp brusgranulaten i tillräcklig mängd vatten

4.3 Kontraindikationer

Brufen är kontraindicerat till patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- tidigare överkänslighetsreaktion (t.ex. astma, rinit, urtikaria eller angioödem) vid intag av acetylsalicylsyra eller andra NSAID.
- anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation i samband med tidigare behandling med NSAID.
- aktivt eller anamnes på återkommande magsår/blödningar (två eller flera tydliga episoder av påvisad ulceration eller blödning).
- svår lever- eller njurinsufficiens.
- svår hjärtsvikt (NYHA-klass IV) eller kranskärslsjukdom.
- tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.6).
- betydande dehydrering (orsakad av kräkningar, diarré eller otillräckligt vätskeintag).
- cerebrovaskulär eller annan pågående blödning.
- benmärgsdysfunktion av okänd orsak.
- barn under 12 år.

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig användning av Brufen och andra NSAID, inklusive selektiva hämmare av cyklooxygenas-2 (COX 2 hämmare) bör undvikas.

Patienter med astma ska konsultera läkare innan behandling med ibuprofen inleds (se nedan).

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 samt effekter på magtarmkanal och hjärta/kärl nedan). Högre doser än rekommenderat kan medföra allvarliga risker.

Brufen ska endast administreras efter noggrann risk-/nyttabedömning vid följande tillstånd:

- Systemisk Lupus Erytematosus (SLE) eller andra autoimmuna sjukdomar.
- Kongenitala störningar av porfyrinmetabolismen (t.ex. akut intermittent porfyri).
- Första och andra trimestern av graviditeten.
- Amning.

Särskild försiktighet krävs vid följande tillstånd:

- Gastrointestinala sjukdomar inklusive kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom).
- Hjärtsvikt och hypertoni.
- Nedsatt njurfunktion.
- Nedsatt leverfunktion.
- Störningar i hematopoesen.
- Koagulationsrubbningar.
- Allergier, allergisk rinit, kronisk svullnad av nässlemhinnan, adenoider, kronisk obstruktiv luftvägssjukdom eller bronkialastma då en ökad risk för allergiska reaktioner uppstår hos dessa patienter. De allergiska reaktionerna kan visa sig som astmaanfall (så kallad analgetisk astma) Quinckes ödem eller urtikaria.
- Omedelbart efter omfattande kirurgiska ingrepp.

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation, vissa med fatal utgång, har rapporterats för samtliga NSAID och kan uppträda när som helst under behandlingen med eller utan varningssymtom eller tidigare förekomst av allvarliga gastrointestinala biverkningar.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre vid ökade doser av NSAID, hos patienter med anamnes på magsår, särskilt om det lett till blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), och hos äldre. Dessa patienter bör börja behandlingen med lägsta möjliga dos.

Kombinationsbehandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, samt för patienter som samtidigt behandlas med låg dos acetylsalicylsyra, eller andra läkemedel som kan öka risken för att få gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med anamnes på gastrointestinal toxicitet, särskilt äldre patienter, ska uppmanas att rapportera alla ovanliga buksymtom (speciellt gastrointestinal blödning) särskilt i början av behandlingen.

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

Behandling med Brufen ska avbrytas om patienten utvecklar gastrointestinal blödning eller ulceration.

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

Äldre population

Äldre har en ökad risk för biverkningar vid behandling med NSAID, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara fatala (se avsnitt 4.2).

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Försiktighet (diskussion med läkare eller apotekspersonal) bör iakttas innan behandling påbörjas för patienter med anamnes på hjärtsvikt och/eller hypertoni, eftersom vätskeretention, hypertoni och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska studier antyder att användning av ibuprofen, särskilt vid en hög dos (2400 mg/dag), kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Epidemiologiska studier har generellt sett inte antytt något samband mellan en låg dos av ibuprofen (t.ex. ≤ 1200 mg/dag) och en ökad risk för arteriella trombotiska händelser.

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 (2400 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.

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

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR), inklusive exfoliativ dermatit, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (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). De flesta av dessa reaktioner inträffade inom den första månaden.

Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska behandlingen med ibuprofen omedelbart upphöra och en alternativ behandling tas under övervägande (i tillämpliga fall).

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

Maskering av symtom på underliggande infektioner

Brufen 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 Brufen 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.

Renala effekter

Ibuprofen kan orsaka att natrium, kalium och vätska retineras hos patienter som inte tidigare haft njursjukdomar på grund av dess effekt på renal genomblödning. Detta kan ge ödem eller leda till hjärtsvikt eller hypertension hos predisponerade patienter.

Liksom för andra NSAID har långtidsbehandling med ibuprofen visats ge renal papillär nekros och andra patologiska njurförändringar hos djur. Hos människa har det rapporterats fall av akut interstitiell nefrit med hematuri, proteinuri och enstaka fall med nefrotiskt syndrom. Fall av renal toxicitet har också rapporterats hos patienter där prostaglandiner kompenserar för att bibehålla njurgenomblödningen. Hos dessa patienter kan administrering av NSAID orsaka en dosberoende reduktion av prostaglandinbildningen, och sekundärt minska det renala blodflödet, vilket kan framkalla en njursvikt. Patienter med njursvikt, hjärtsvikt, leversvikt, äldre samt patienter som använder diuretika och ACE hämmare löper störst risk att utveckla detta tillstånd. Utsättande av NSAID leder vanligtvis till att funktionen återgår till samma nivå som innan behandlingen sattes in.

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

Allergiska reaktioner

Allvarliga, akuta allergiska reaktioner (till exempel anafylaktisk chock) har observerats i sällsynta fall. Vid första tecken på överkänslighetsreaktion efter intag/administrering av Brufen ska behandlingen stoppas. Medicinskt nödvändiga åtgärder, i linje med symtomen, ska initieras av specialistpersonal.

Försiktighet krävs för patienter som haft överkänslighetsreaktioner eller allergiska reaktioner eftersom de kan ha en ökad risk uppkomst av överkänslighetsreaktioner med Brufen.

Andningsstörningar

Bronkospasm, urtikaria eller angioödem kan snabbt uppkomma hos patienter som lider av, eller som har haft bronkialastma, kronisk rinit, sinusit, nasala polyper, adenoider eller allergiska sjukdomar.

Övriga försiktighetsmått

Långtidsbehandling med analgetika mot huvudvärk kan förvärra huvudvärken. Om detta sker eller misstänks, ska patienten söka läkare och behandlingen avslutas. Misstanke om läkemedelsutlöst huvudvärk bör beaktas hos patienter som har frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av läkemedel mot huvudvärk.

Generellt kan vanemässigt intag av analgetika, i synnerhet kombinationer av olika analgetiska substanser, leda till permanent njurskada och risk för njursvikt. Denna risk kan öka under fysisk påfrestning i samband med förlust av salt och uttorkning. Vanemässigt intag bör undvikas.

Symtom på aseptisk meningit, såsom nackstelhet, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber och förvirring har observerats hos patienter med existerande autoimmun sjukdom (t.ex. Systemisk Lupus Erytematosus och olika bindvävssjukdomar) under behandling med ibuprofen.

Ibuprofen kan tillfälligt hämma trombocyttaggregationen och förlänga blödningstiden. Därför ska patienter med koagulationsstörningar eller som får antikoagulantibehandling kontrolleras noga.

Vid långtidsbehandling med ibuprofen är det nödvändigt att regelbundet monitorera lever- och njurfunktionen samt blodbilden, speciellt hos högriskpatienter.

Användande av alkohol ska undvikas då det kan öka biverkningsfrekvensen för NSAID, speciellt från magtarmkanalen och centrala nervsystemet.

Patienter som använder ibuprofen ska informera läkare vid symtom på gastrointestinal ulceration eller blödning, dimsyn eller andra ögonsymtom, hudutslag, viktökning eller ödem.

Det finns vissa belägg för att läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntesen kan orsaka nedsatt fertilitet hos kvinnor genom att påverka ägglossningen. Effekten är reversibel efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6).

Information relaterad till hjälpämnen

Produkten innehåller 2222 mg sackaros per dos. Detta bör beaktas hos patienter med diabetes mellitus. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukosgalaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Detta läkemedel innehåller 131 mg natrium per dospåse. Detta motsvarar 6,6 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av ibuprofen och:	Möjlig effekt:
Andra NSAID inklusive: selektiva cyclooxygenas-2 hämmare	På grund av synergistiska effekter, kan kombinationsbehandling med andra NSAID öka risken för gastrointestinala ulcer och blödningar. Samtidig administrering av ibuprofen med andra NSAID bör därför undvikas (se avsnitt 4.4).
Hjärtglykosider (digoxin)	NSAID kan förvärra hjärtsvikt, reducera GFR och öka plasmanivåerna av hjärtglykosider. Kontroller av serumdigoxin rekommenderas.
Kortikosteroider	Ökad risk för gastrointestinala sår eller blödningar (se avsnitt 4.4).
Antikoagulantia	NSAID kan förstärka effekten av antikoagulantia, såsom warfarin och heparin (se avsnitt 4.4). Vid kombinationsbehandling rekommenderas kontroller av koagulationsstatus.
Trombocytaggregations-hämmande medel (t.ex. klopido­grel och tiklopidin)	Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).
Acetylsalicylsyra	Samtidig administrering av ibuprofen och acetylsalicylsyra rekommenderas i allmänhet inte på grund av den möjliga ökade risken för biverkningar. Experimentella data antyder att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser acetylsalicylsyra på trombocytaggregation kompetitivt när de doseras tillsammans. 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).
Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)	Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).
Litium	En kombination av ibuprofen och litium preparat kan öka serumnivåerna av dessa läkemedel. Det är nödvändigt att kontrollera serumnivåerna av litium.
Tiklopidin	NSAID bör inte kombineras med tiklopidin på grund av risken för additiv effekt beträffande hämning av trombocytfunktionen.
Kaliumsparande diuretika	Samtidig användning kan ge hyperkalemi (kontroll av serumnivåerna av kalium rekommenderas)
Kaptopril	Experimentella studier talar för att ibuprofen motverkar den ökning av natriumutsöndringen som kaptopril ger.

Samtidig användning av ibuprofen och:	Möjlig effekt:
Antihypertensiva läkemedel (Diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-antagonister)	Diuretika och ACE-hämmare kan öka NSAID:s nefrotoxicitet. NSAID kan reducera effekten av diuretika och antihypertensiva inklusive ACE-hämmare och betablockerare. Hos patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion), kan samtidig användning av ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonist med ett cyklooxygenashämmande läkemedel leda till ytterligare nedsättning av njurfunktionen och vidare till akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Denna kombination ska därför endast användas med försiktighet, i synnerhet till 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 resultera i hyperkalemi. Noggranna kontroller av kaliumnivåerna är nödvändiga.
Metotrexat	NSAID hämmar den tubulära sekretionen av metotrexat och vissa metabola interaktioner kan uppstå som resulterar i minskad clearance för metotrexat. Administrering av ibuprofen inom 24 timmar före och efter administrering av metotrexat kan leda till förhöjda koncentrationer av metotrexat och förstärkning av dess toxiska effekter. Därför bör kombinationen med NSAID och högdos metotrexat undvikas. Även risken för interaktioner vid lågdosbehandling med metotrexat bör beaktas, i synnerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion. Vid kombinationsbehandling bör njurfunktionen följas.
Ciclosporin	Risken för njurskada av ciklosporin ökar vid samtidig administrering av vissa NSAID. Denna effekt kan inte uteslutas vid kombination av ciklosporin och ibuprofen.
Takrolimus	Ökad risk för nefrotoxicitet.
Zidovudin	Det finns bevis för ökad risk för hemartros och hematom hos HIV positiva patienter med hemofili som samtidigt behandlas med zidovudin och ibuprofen. Det kan föreligga en ökad risk för hematotoxicitet vid kombinationsbehandling med zidovudin och NSAID. Analys av blodstatus efter 1-2 veckors kombinationsbehandling rekommenderas.
Kinolonantibiotika	Djurstudier tyder på att NSAID kan öka risken för kramper i samband med kinolonantibiotika. Patienter som använder NSAID och kinoloner kan löpa ökad risk att utveckla kramper.
CYP2C9-hämmare (t.ex. vorikonazol och flukonazol)	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(+)-ibuprofen visas. Sänkning av ibuprofendosen ska övervägas vid samtidig administrering av potenta CYP2C9-hämmare, speciellt om högdos ibuprofen administreras tillsammans med vorikonazol eller flukonazol.

Samtidig användning av ibuprofen och:	Möjlig effekt:
Sulfonureider	NSAID kan öka den hypoglykemiska effekten av sulfonureider. Vid samtidig användning rekommenderas kontroll av blodglukosnivåer.
Kolestyramin	Vid samtidig administrering av ibuprofen och kolestyramin förlångsammats och minskar (med 25 %) absorptionen av ibuprofen. Medlen ska ges med minst två timmars mellanrum.
Aminoglykosider	NSAID kan förlångsamma eliminationen av aminoglykosider och öka dess toxiska effekt.
Örtextrakt	<i>Ginkgo biloba</i> kan öka risken för blödning med NSAID.
Alkohol	Användning av ibuprofen hos personer med kronisk alkoholkonsumtion (14-20 glas/vecka eller mer) bör undvikas pga. ökad risk för betydande gastrointestinala biverkningar, inklusive blödning.
Mifepriston	Om NSAID används inom 8-12 dagar efter administrering av mifepriston kan effekten av mifepriston reduceras.

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 hjärtsmissbildning och gastroschisis 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 olika 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 Brufen orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort tid efter behandlingsstarten 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. Därför ska Brufen inte användas under den första och andra trimestern av graviditeten om det inte är absolut nödvändigt. Om Brufen används av en kvinna som önskar bli gravid, eller tas under den första och andra trimestern av graviditeten bör dosen vara så låg som möjligt och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för Brufen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Brufen ska sättas ut om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

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

- kardiopulmonell toxicitet (förtidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed oligohydramnios (se ovan).

modern och fostret, vid graviditetens slut för:

- möjlig ökad blödningstid beroende på en antiaggregationseffekt hos trombocyterna, som kan förekomma redan vid mycket låga doser.
- hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning

Ovanstående medför att Brufen 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 ordineras ska tidig avvänjning övervägas

Fertilitet

Användning av ibuprofen kan minska fertilitet och rekommenderas inte till kvinnor som önskar bli gravida. Uppehåll i ibuprofenbehandling för kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsundersökningar bör övervägas (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I allmänhet förekommer inga biverkningar av ibuprofen som påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Eftersom biverkningar i form av trötthet, somnolens, vertigo (rapporterats som vanligt förekommande) och synrubbingar (rapporterats som mindre vanligt förekommande) kan förekomma vid hög dosering, kan dock förmågan att köra bil och använda maskiner påverkas i enskilda fall. Dessa effekter potentiellas av samtidigt alkoholintag.

4.8 Biverkningar

De mest vanligt rapporterade biverkningarna är av gastrointestinal natur. Magsår, perforation eller gastrointestinala blödningar ibland fatala kan förekomma, i synnerhet hos äldre (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, dyspepsi, buksmärta, melena, hematemes, ulcerativ stomatit, förvärrad kolit och Crohns sjukdom, (se avsnitt 4.4) har rapporterats. Rapporter om gastrit har varit mindre frekventa.

En övergående brännande känsla i munnen eller halsen kan uppkomma med Brufen brusgranulat.

Biverkningar är mestadels dosberoende. I synnerhet är risken för att gastrointestinala blödningar beroende av dos och behandlingstid. För övriga riskfaktorer se avsnitt 4.4.

- *Immunsystemet*

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter behandling med NSAID. De kan bestå av (a) icke-specifika allergiska reaktioner och anafylaxi (b) reaktivitet i luftvägarna innefattande astma, förvärrad astma, bronkospasm eller dyspné eller (c) diverse hudsjukdomar inklusive utslag av olika typer, pruritus, urtikaria, purpura, angioödem och, i mycket sällsynta fall, erythema multiforme och bullösa dermatoser (inklusive Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys).

- *Infektioner och infestationer*

Exacerbation av infektionsrelaterade inflammationer (t.ex. utveckling av nekrotiserande fasciit) som sammanträffar med användning av NSAID har beskrivits. Om tecken på en infektion uppkommer eller blir värre under användning av Brufen ska patienten rekommenderas att uppsöka läkare utan dröjsmål.

I exceptionella fall kan allvarliga hudinfektioner och mjukvävnadskomplikationer uppkomma under en varicellainfektion.(se avsnitt 4.4)

- *Hjärtat och blodkärl*

Kliniska studier antyder att användning av ibuprofen, särskilt vid en hög dos (2400 mg/dag) kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

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

Biverkningar möjligen relaterade till ibuprofen är sammanställda enligt MedDRA klassificering av organsystem och frekvens. Följande frekvenskategorier används: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq$

1/100, <1/10), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, <1/100), Sällsynta ($\geq 1/10000$, <1/1000), Mycket sällsynta (<1/10000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Rinit
	Sällsynt	Aseptisk meningit (se avsnitt 4.4)
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni, neutropeni, agranulocytos, aplastisk anemi och hemolytisk anemi. Initiala symtom kan vara: feber, halsont, ytliga sår i munnen, influensasymtom, kraftig utmattnings, oförklarliga blödningar och blåmärken.
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner såsom urtikaria, pruritus, purpura och exantern samt astmaattacker (ibland med samtidig hypotension).
	Sällsynta	Svåra överkänslighetsreaktioner. Symtomen kan vara: ansiktssvullnad, svullnad av tunga, svullnad i larynx med obstruktion av luftvägarna, dyspné, takykardi, blodtrycksfall som kan leda livshotande chock. Lupus Erytematosus syndrom
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Ångest
	Sällsynta	Depression, konfusion, hallucinationer.
Centrala och nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, somnolens, agitation, yrsel, insomni, irritabilitet.
	Mindre vanliga	Parastesi
	Sällsynta	Optisk neurit
Ögon	Mindre vanliga	Synrubbningar.
	Sällsynta	Toxisk optisk neuropati
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Hörselnedsättning
	Mycket sällsynta	Tinnitus.
Hjärtat	Mycket sällsynta	Palpitationer, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, akut lungödem, ödem.
	Ingen känd frekvens	Kounis syndrom
Blodkärl	Mycket sällsynta	Hypertension.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Astma, bronkospasm, dyspné.
Magtarmkanalen	Vanliga	Dyspepsi, diarré, illamående, kräkningar, buksmärta, flatulens, förstoppning, melena, hematemes, gastrointestinal blödning.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Gastrit, duodenalsår, magsår, sår i munnen, gastrointestinala ulcer, gastrointestinal perforation
	Very rare	Esofagit, pankreatit, intestinala strikturer.
	Ingen känd frekvens	Förvärrad kolit och Crohns sjukdom
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Hepatit, gulsot, onormal leverfunktion
	Sällsynta	Leverskada
	Mycket sällsynta	Leversvikt
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag
	Mindre vanliga	Urtikaria, prurit, purpura, angioödem fotosensitivitetsreaktion.
	Mycket sällsynta	Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) (inklusive erythema multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys), alopeci, nekrotiserande fasciit.
	Ingen känd frekvens	Biverkningar med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom) Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) Fixt läkemedelsutslag
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Tubulointerstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom och njursvikt, akut njursvikt, papillär nekros (särskilt vid långtidsbehandling i samband med ökad urea i serum).
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
	Sällsynta	Ödem

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom

Flertalet av patienter som har intagit NSAID i kliniskt betydande doser upplever inte annat än illamående, kräkningar, smärtor i epigastriet, eller mer sällan diarré. Tinnitus, huvudvärk, yrsel, vertigo och gastrointestinala blödningar kan också uppkomma. I allvarigare fall av överdosering kan påverkan på centrala nervsystemet förekomma såsom dåsigheit, ibland också excitation, desorientering eller koma. Vid enstaka tillfällen utvecklar patienter kramper. Barn kan dessutom utveckla myokloniska kramper. Vid allvarlig överdosering kan metabolisk acidosis uppstå och protrombintiden/INR kan bli förlängd, vilket sannolikt orsakas av effekterna av cirkulerande koagulationsfaktorer. Akut njursvikt, leverskada, hypotoni, andningsdepression och cyanos kan

inträffa. Långvarig användning av högre än rekommenderade doser eller överdosering kan resultera i renal tubulär acidosis och hypokalemi. Förvärrad astma är möjligt hos astmatiker.

Behandling

Behandling bör vara symtomatisk och understödjande och inkludera upprätthållande av fri luftväg samt monitorering av hjärta och vitala funktioner tills läget är stabilt. Magsköljning eller oral administrering av aktivt kol är indicerat om patienten behandlas inom en timma efter intaget av mer än 400 mg/kg kroppsvikt. Om Brufen har hunnit absorberas bör alkaliska substanser administreras för att underlätta utsöndringen av syran ibuprofen i urinen. Vid frekventa eller ihållande kramper bör de behandlas med intravenöst givet diazepam eller lorazepam. Andra åtgärder kan vara befogade utifrån patientens kliniska tillstånd. Bronkdilaterande medel bör användas vid astma. Det finns ingen specifik antidot tillgänglig.

Njur- och leverfunktion ska kontrolleras noga.

Patienter bör observeras i minst fyra timmar efter intag av potentiellt 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 medel (NSAID) och har antiinflammatorisk, analgetisk och antipyretisk effekt.

Djurstudier på smärta och inflammation indikerar att ibuprofen effektivt hämmar syntesen av prostaglandiner. Hos människa lindrar ibuprofen smärta orsakad av inflammation samt svullnad och feber. Ibuprofen har en hämmande effekt på prostaglandinsyntesen genom att hämma cyklooxygenasaktiviteten. Därutöver hämmar ibuprofen ADP (adenosin difosfat) eller kollagenstimulerad trombocyttaggregation.

Farmakodynamisk effekt

Experimentella data antyder att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation kompetitivt när de doseras tillsammans. Vissa farmakodynamiska studier har visat att en minskad effekt av acetylsalicylsyra på tromboxanbildning och trombocyttaggregation förekom när enkeldoser av ibuprofen 400 mg togs inom 8 timmar före eller inom 30 minuter efter dosering av acetylsalicylsyra med omedelbar frisättning (81 mg). Även om det finns osäkerheter kring extrapolering av dessa data till den kliniska situationen går det inte att utesluta möjligheten att regelbunden långvarig användning av ibuprofen eventuellt minskar den hjärtskyddande effekten av låga doser acetylsalicylsyra. Ingen klinisk relevant effekt anses sannolik vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 4.5).

Ibuprofen hämmar prostaglandinsyntesen i uterus, och reducerar på så sätt det intrauterina vilo- och aktivitetstrycket, de regelbundna uterinkontraktionerna samt mängden prostaglandiner som insöndras i blodcirkulationen. Dessa effekter förmodas förklara lindringen av menstrationssmärter. 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 80-90 %. Maximal koncentration i serum uppnåddes 1, 7 timmar (medianvärde) efter administration av ibuprofen vid fasta. Vid administration av Brufen brusgranulat tillsammans med mat är maximal serumkoncentration 34 % lägre och uppnås ca 2 timmar senare än vid administration på fastande mage. Mat påverkar inte markant den totala biotillgängligheten.

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-carboxyibuprofen. 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.

Elimination

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

Specifik population

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 för ibuprofen med viktjusterade terapeutiska doser (5 mg/kg till 10 mg/kg kroppsvikt) till barn ett år och äldre, förefaller liknande 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 milt 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 slutskede som erhåller dialys var medelvärdet av den fria fraktionen av ibuprofen ungefär 3 % jämfört med ungefär 1 % hos friska frivilliga. Svår njurfunktionsnedsättning kan resultera i ackumulering av ibuprofenmetaboliter. Klinisk betydelse av denna effekt är ej känd. Metaboliterna kan elimineras via hemodialys (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Alkoholorsakad leversjukdom med milt till måttligt nedsatt leverfunktion resulterade inte i påtagligt förändrade 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

Ibuprofen är en välbeprövad och vitt använd substans. Den prekliniska säkerheten är väl dokumenterad.

Den subkroniska och kroniska toxiciteten för ibuprofen, huvudsakligen visad i djurstudier, bestod av gastrointestinal skada och sår.

In vitro och *in vivo* studier visade inte på någon kliniskt signifikant mutagenitet för ibuprofen. Inga carcinogena effekter har observerats i mus och råtta. Ibuprofen hämmade ovulationen hos kanin och försämrade implantationen hos ett antal djurslag (kanin, råtta och mus). Reproduktionsstudier på råtta och kanin visade att ibuprofen passerar placenta. Vid doser med maternell toxicitet var missbildningar mer frekventa (t.ex. ventrikelseptumdefekt).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumkarbonat, vattenfritt
Krosskarmellosnatrium
Äppelsyra
Mikrokristallin cellulosa
Sackarinnatrium
Natriumbikarbonat
Sackaros
Povidon
Smakämne, apelsin
Natriumlaurilsulfat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dospåsen består av papper/polyeten/aluminiumfolie och polyetenlaminat.

Förpackningsstorlekar: 12, 15, 20, 30 eller 40 dospåsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatis AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

46807

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-01-31/2017-12-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-14