

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibetin 200 mg filmdragerade tabletter

Ibetin 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Ibetin 200 mg filmdragerad tablett innehåller 200 mg ibuprofen.

Varje Ibetin 400 mg filmdragerad tablett innehåller 400 mg ibuprofen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Ibetin 200 mg filmdragerad tablett: Ljusa till beigea avrundade filmdragerade tabletter med en diameter på 9 mm.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ibetin är avsedd för smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet, migrän, dysmenorré utan organisk orsak och/eller feber hos vuxna och ungdomar.

Barn 6-12 år (från 20 – 40 kg): smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet och feber vid förkylning. Barnindikationerna gäller endast 200 mg tabletter.

Ibetin 400 mg rekommenderas för vuxna och ungdomar från över 40 kg kroppsvikt (över 12 år).

Ibetin 200 mg rekommenderas för vuxna, ungdomar och barn från över 20 kg kroppsvikt (över 6 år).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Endast för kortvarig användning.

Om Ibetin krävs hos vuxna i mer än 3 dagar vid feber eller migrän eller mer än 5 dagar för behandling av smärta eller om symtomen förvärras rekommenderas patienten att rådfråga en läkare.

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Standarddos för behandling av mild till måttlig smärta och akut smärta och feber vid förkylning är Vuxna och ungdomar från över 40 kg kroppsvikt (äldre än 12 år):

200 mg tablett: 200-400 mg givet som engångsdos eller 3-4 gånger om dagen med ett intervall på minst 4 till 6 timmar.

400 mg tablett: 400 mg givet som engångsdos eller tre gånger om dagen med ett intervall på minst 4 till 6 timmar.

Dosen vid migränhuvudvärk bör vara: 400 mg givet som engångsdos, men vid behov ges 400 mg med intervall på 4 till 6 timmar.

Den maximala dagliga dosen ska inte överstiga 1200 mg.

Primär dysmenorré

Vuxna och ungdomar från över 40 kg kroppsvikt (över 12 år):

200-400 mg 1-3 gånger per dygn, med ett intervall på minst 4-6 timmar efter behov. Behandlingen påbörjas vid det första tecknet på menstruationsbesvär. Den maximala dagliga dosen ska inte överstiga 1200 mg.

Pediatrisk population

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

Mild till måttlig smärta och akut smärta och feber vid förkylning

Barn från över 20 kg kroppsvikt (6-12 år):

Barn som väger mellan 20-29 kg (6-9 år): 200 mg 1-3 gånger om dagen med intervall på minst 4 till 6 timmar efter behov. Den maximala dagliga dosen ska inte överstiga 600 mg.

Barn som väger mellan 30-40 kg (10-12 år): 200 mg 1-4 gånger om dagen med intervall på minst 4 till 6 timmar efter behov. Den maximala dagliga dosen ska inte överstiga 800 mg.

Ibetin 200 mg ska inte användas till barn som väger mindre än 20 kg eller är yngre än 6 år.

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

Om detta läkemedel behövs i mer än 3 dagar hos barn och ungdomar eller om symtomen förvärras bör en läkare konsulteras.

Särskild population

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

Tabletten ska sväljas med ett glas vatten.

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

Det rekommenderas att patienter med känslig mage tar Ibetin tillsammans med mat.

4.3 Kontraindikationer

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

- Tidigare överkänslighetsreaktioner (t.ex. bronkospasm, astma, rinit, angioödem eller urtikaria) associerade med intag av acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).
- Hos patienter med blodkoagulationsrubbningar och ökad blödningstendens.
- Aktiv eller anamnes på återkommande gastrointestinalt sår / blödning (två eller flera tydliga episoder av påvisad sårbildning eller blödning).
- Gastrointestinal blödning eller perforation i samband med tidigare behandling med NSAID-preparat.
- Cerebrovaskulär eller annan aktiv blödning.
- Störningar av hematopoes.
- Gravt nedsatt leverfunktion eller svår njursjukdom (glomerulusfiltration under 30 ml/minut).
- Svår hjärtsvikt (NYHA-klass IV).
- Tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.6).
- Patienter med svår uttorkning (orsakad av kräkningar, diarré eller otillräckligt vätskeintag).

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

Särskild försiktighet krävs vid följande tillstånd:

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

Gastrointestinal blödning, sårbildning och perforation

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

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

samtidig behandling med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

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

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

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

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

Äldre

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

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

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

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

Patienter med okontrollerad hypertoni, hjärtsvikt (NYHA-klass II-III), etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom ska endast behandlas med ibuprofen efter noggrant övervägande och höga doser (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 (2400 mg/dag) krävs.

Fall av Kounis syndrom har rapporterats hos patienter som behandlas med Ibetin. 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), och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESSsyndrom), 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 NSAIDs bidragande roll i försämringen av dessa infektioner inte uteslutas. Därför rekommenderas det att undvika behandling med ibuprofen vid vattkoppor.

Renala effekter

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

Liksom för andra NSAID-preparat har administrering av ibuprofen under lång tid hos djur resulterat i papillär nekros och andra patologiska förändringar i njuren. Hos människa har det rapporterats fall av akut interstitiell nefrit med hematuri, proteinuri och enstaka fall av nefrotiskt syndrom. Njurtoxicitet har också observerats hos de patienter där prostaglandiner har en kompensatorisk roll vid upprätthållandet av renal perfusion. Hos dessa patienter kan administrering av ett NSAID-preparat orsaka en dosberoende minskning av prostaglandinbildningen och sekundärt minska det renala blodflödet, vilket kan framkalla en njursvikt. De som löper störst risk för detta är patienter med nedsatt njurfunktion, hjärtsvikt, leverdysfunktion, patienter som behandlas med diuretika och ACE-hämmare och äldre. Symtomen är vanligtvis reversibla vid utsättande av NSAID-preparatet.

Maskering av symtom på underliggande infektioner

Ibuprofen kan maskera symtom på infektioner, vilket kan leda till att insättning av lämplig behandling fördröjs och därmed till sämre utfall av infektionen. Detta har iakttagits vid samhällsförvärvade bakteriella lunginflammationer och bakteriella komplikationer av vattkoppor (varicella). När

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

Andra försiktighetsåtgärder

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

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

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

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

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

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

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

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

Patienter som använder ibuprofen ska informera läkare vid tecken eller symtom på gastrointestinala

sår eller blödningar, dimsyn eller andra ögonsymtom, hudutslag, viktökning eller ödem.

Pediatrik population

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

Ibetin innehåller natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med ibuprofen bör undvikas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Moklobemid: Förstärker effekten av ibuprofen.

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

Diuretika och antihypertensiva: Diuretika och ACE-hämmare kan öka nefrotoxiciteten av NSAID. NSAID kan minska effekten av diuretika och andra antihypertensiva, inklusive ACE-hämmare och betablockerare. Hos patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. uttorkade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av en ACE-hämmare och angiotension II-antagonist med ett cyklooxygenashämmande läkemedel leda till ytterligare nedsatt njurfunktion och vidare till akut njursvikt. Detta är vanligtvis reversibelt. Denna kombination ska därför endast användas med försiktighet, särskilt hos äldre patienter. Patienterna ska instrueras att dricka tillräckligt med vätska och njurfunktionen bör regelbundet kontrolleras efter insättande av kombinationsbehandlingen.

Samtidig administrering av ibuprofen och kaliumbevarande diuretika eller ACE-hämmare kan leda till hyperkalemi. Noggrann övervakning av kaliumnivåer är nödvändig.

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

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

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

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

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

Takrolimus: Ökad risk för nefrotoxicitet.

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

Ritonavir: Kan öka plasmakoncentrationerna av NSAID.

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

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

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

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

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

Baklofen: Ökad baklofentoxicitet.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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 därför inte användas om det inte 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. Ibuprofen ska utsättas om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

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

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

Modern och den nyfödda, vid graviditetens slut, för:

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

Organsystem	Frekvens	Bivirkningar
Infektioner och infestationer	Mycket sällsynt	Förvärring av infektionsrelaterade inflammationer (t.ex. utveckling av nekrotiserande fasciit) som sammanfaller med användningen av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel har beskrivits. Detta är möjligen associerat med verkningsmekanismen för de icke-steroida antiinflammatoriska läkemedlen. Symtomen på aseptisk meningit med stelhet i nacken, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller medvetlöshet har observerats under ibuprofen. Patienter med autoimmuna sjukdomar (SLE, blandad bindvävssjukdom) verkar vara predisponerade.
	Ingen känd frekvens	Neutropeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner såsom urtikaria, klåda, purpura och exantem samt astmaattacker (ibland med hypotoni)
	Sällsynta	Lupus erythematosus syndrom
	Mycket sällsynt	Allvarliga överkänslighetsreaktioner. Symtomen kan inkludera: ansiktsödem, svullnad i tungan, inre laryngeal svullnad med sammandragning av luftvägarna, dyspné, takykardi, blodtrycksfall till en livshotande chock.
Psykiska störningar	Sällsynta	Depression, konfusion, hallucinationer
	Mycket sällsynt	Psykotiska reaktioner

	Ingen känd frekvens	Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, somnolens, vertigo, trötthet, agitation, yrsel, sömnlöshet, irritabilitet
	Mycket sällsynt	Aseptisk meningit
	Ingen känd frekvens	Optikusneurit, parestesi
Ögon	Mindre vanliga	Synrubbningar
	Sällsynta	Toxisk amblyopi
Öron och balansorgan	Mycket sällsynt	Tinnitus
	Ingen känd frekvens	Nedsatt hörsel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Rinit, bronkospasm
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Gastrointestinala rubbningar, såsom halsbränna, dyspepsi, buksmärta och illamående, kräkningar, flatulens, diarré, förstoppning
	Vanliga	Gastrointestinala ulcer, ibland med blödning och perforation (se avsnitt 4.4), dold blödning som kan leda till anemi, melena, hematemes, ulcerös stomatit, kolit, förvärring av kolit och Crohns sjukdom, komplikationer av kolondivertiklar (perforation, fistlar)
	Mindre vanliga	Gastrit
	Mycket sällsynt	Esofagit, pankreatit, intestinala strikturer
Lever och gallvägar	Mycket sällsynt	Onormal leverfunktion, leverskada, särskilt vid långvarig användning, leversvikt, akut hepatit, gulsot
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Fotosensitivitet, hudutslag
	Mycket sällsynt	Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) (inklusive erythema multiforme, exfoliativ dermatit, blåsbildande reaktioner inklusive Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys), alopeci, nekrotiserande fascit. I undantagsfall kan allvarliga hudinfektioner och mjukvävnadskomplikationer uppstå under en varicellainfektion.
	Ingen känd frekvens	Biverkningar med eosinofili och systemiska symtom (DRESS- syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Utveckling av ödem särskilt hos patienter med arteriell hypertoni eller njursvikt, nefrotiskt syndrom, interstitiell nefrit som kan associeras med njursvikt
	Mycket sällsynt	Renal papillär nekros vid långvarig användning (se avsnitt 4.4)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Sjukdomskänsla
Hjärtat	Mycket sällsynt	Palpitationer, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, akut lungödem, ödem
	Ingen känd frekvens	Kounis syndrom

Blodkärl	Mycket sällsynt	Hypertension, vaskulit
Undersökningar	Sällsynta	Ökning av ureakväve i blodet, serumtransaminaser och alkaliskt fosfatas, minskning av hemoglobin- och hematokritvärden, hämning av blodplättaggregering, förlängd blödningstid, minskning av serumkalcium, ökning av urinsyra i serum.

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet

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

Symptom

De dominerande symtom är de som härrör från mag-tarmkanalen, t.ex. illamående, buksmärtor, kräkningar, (eventuellt blodtillblandade) samt huvudvärk, tinnitus, förvirring och nystagmus. Vid höga doser medvetlöshet och kramper (främst hos barn). Bradykardi, blodtrycksfall. Metabolisk acidosis, hypernatremi, njurpåverkan, hematuri. Eventuellt leverpåverkan. Enstaka fall av hypotermi och ARDS har rapporterats.

Långvarig användning av högre doser än rekommenderat eller överdosering kan leda till renal tubulär acidosis och hypokalemi.

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

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

Prostaglandiner är involverade i ovulationen, därför kan läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen påverka fertiliteten hos kvinnor (se avsnitt 4.4, 4.6 och 5.3).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

Äldre

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

Barn

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

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

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med 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 terminal njursjukdom som får dialys var medelvärdet av den fria fraktionen av ibuprofen cirka 3 % jämfört med cirka 1 % hos friska frivilliga. Svår njurfunktionsnedsättning kan resultera i ackumulering av ibuprofenmetaboliter. Den kliniska betydelsen av denna effekt är inte känd. Metaboliterna kan avlägsnas 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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Hypromellos

Stearinsyra

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Magnesiumstearat

Filmdragering Ibetin 200 mg filmdragerad tablett:

Hypromellos

Makrogol

Talk

Titandioxid (E171)

Järnoxid gul (E172)

Filmdragering Ibetin 400 mg filmdragerad tablett:

Hypromellos

Makrogol

Talk

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Ibetin 200 mg: 2 år

Ibetin 400 mg: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i PVC/Alu blister.

Förpackningsstorlekar:

Ibetin 200 mg: 10, 12, 20, 24, 50, 100 filmdragerade tabletter

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg: 60143

400 mg: 60144

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-05-28

Datum för förnyat godkännande: 2026-02-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-27