

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibuprofen Accord 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg ibuprofen
Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller 23 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Ibuprofen Accord 200 mg filmdragerade tabletter: rosafärgade, runda, cirka 10 mm i diameter, bikonvexa, filmdragerade tabletter, präglade med "DJ" på ena sidan och släta på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Till vuxna och barn över 6 år (> 20 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 200 mg tabletter, 3 gånger dagligen, dvs. 2 400 mg per dag
- underhållsbehandling: 2 x 200 mg tabletter, 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. Om en hög daglig dos krävs, kan en annan styrka av ibuprofen tablett vara lämpligare.

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 30 kg bör en flytande formulering övervägas för att underlätta korrekt dosering.

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

Vuxna och ungdomar över 12 år (>40 kg)

En eller två 200 mg tabletter 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.

Dysmenorré

En eller två 200 mg tabletter 1-3 gånger dagligen, efter behov. Det bör vara minst 4 - 6 timmar mellan doserna. Behandlingen påbörjas vid det första tecknet på menstruationsbesvär.

Barn 6-12 år (>20 kg)

Barn 6-9 år (20-29 kg): En 200 mg tablett 1-3 gånger dagligen med 4 - 6 timmars mellanrum efter behov. Användning av en flytande formulering bör övervägas i den här åldersgruppen för att underlätta korrekt dosering.

Barn 10-12 år (30-40 kg): En 200 mg tablett 1-4 gånger dagligen med 4 - 6 timmars mellanrum efter behov.

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 belägg 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 och cerebrovaskulära 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.

Fall av Kounis syndrom har rapporterats hos patienter som behandlas med Ibuprofen Accord. 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.

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 fatala.

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 iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för ulcerationer eller blödningar, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, 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-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 iakttas 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 trombocyttaggregation 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.

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

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 bindvävnadssjukdomar, 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 iakttas 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 sammanhånga 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 iakttagas 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.

Trombocyttaggregationshämmare: 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 kreatinclearance mellan 45 och 80 ml/min ska denna kombination undvikas. Hos patienter med normal njurfunktion är försiktighet baserad på laboratorietester 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 hjärtmissbildning 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 därför 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. 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 (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 ordineras 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	Sömnlöshet, ångest
	Sällsynta	Delirium, förvirringstillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, yrsel

	Mindre vanliga	Parestesi, somnolens
	Sällsynta	Synnervsinflammation
Ögon	Mindre vanliga	Synnedstättning
	Sällsynta	Toxisk optikusneuropati
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Hörselnedstättning
	Sällsynta	Tinnitus, vertigo
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mindre vanliga	Astma, bronkospasm, dyspné.
Magtarmkanalen	Vanliga	Dyspepsi, diarré, illamående, kräkningar, buksmärtor, gasbildning, förstoppning, melena, hematemes, blödning i magtarmkanalen
	Mindre vanliga	Gastrit, tolvfingertarmssår, 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	Leverkada
	Mycket sällsynta	Leversvikt
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag
	Mindre vanliga	Urtikaria, klåda, hudblödning angioödem, ljusöverkänslighetsreaktion
	Mycket sällsynta	Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) (inklusive erythema multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys)
	Ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion 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, Kounis syndrom (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, buksmärtor, 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 trombocyttaggregation.

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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 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 medvetenlöshet 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. Långvarig användning av högre än rekommenderade doser eller överdosering kan resultera i renal tubulär acidosis och hypokalemi.

Behandling

Behandling ska vara symtomatisk 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 gastrointestinala 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 trombocyttaggregation.

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, dekompenenserad 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, 42, 48, 50, 84 eller 100 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

52416

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-09-08/2021-07-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-21