

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ibuprofen Apofri 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 400 mg ibuprofen.

Hjälpämne med känd effekt: 16 mg laktosmonohydrat per tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Vit, oval tablett, ca 17 mm x 8 mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akuta smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet. Feber hos vuxna och ungdomar. Dysmenorré utan organisk orsak. Artros, reumatoid artrit.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

Doseringen bör anpassas individuellt med hänsyn till sjukdomstillståndet.

Vuxna och ungdomar över 12 år (över 40 kg)

Akuta smärttillstånd:

400 mg givet som enkeldos eller 3-4 gånger per dygn. Det bör vara minst 4-6 timmar mellan doserna. Engångsdoser över 400 mg har ej visats ge någon ytterligare analgetisk effekt.

Feber:

400 mg vid behov, 1-3 gånger dagligen. Det bör vara minst 4-6 timmar mellan doserna.

Dysmenorré:

400 mg 1-3 gånger vid behov per dygn. Det bör vara minst 4-6 timmar mellan doserna. Behandlingen påbörjas vid första tecken på menstruationsbesvär.

Reumatiska sjukdomar:

Vanligen ges 1200–2000 mg per dygn fördelat på 3–4 doser. Det bör vara minst 4-6 timmar mellan doserna. Dosen bör reduceras vid njurinsufficiens. Maximal dygnsdos är 2400 mg. Det är sällan nödvändigt att överskrida en dygnsdos om 2000 mg. För att snabbare lindra morgonstelheten kan första dosen ges på fastande mage.

Pediatrisk population

För ungdomar, uppmaning om kontakt med läkare om behov av detta läkemedel föreligger i mer än 3 dagar, eller om symptomen försämras.

Tabletter rekommenderas inte till barn under 12 års ålder.

Äldre

Äldre patienter löper en ökad risk för biverkningar med allvarliga följder. Om behandling med NSAID bedöms nödvändig ska lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid användas. Patienten ska kontrolleras regelbundet under behandlingen med avseende på gastrointestinal blödning. Om njurfunktion eller leverfunktion är nedsatt bör dosen anpassas 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 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 snabbare effekt kan dosen ges på fastande mage. Det rekommenderas att patienter med känslig mage tar ibuprofen med mat.

Ta Ibuprofen Apofri tabletter tillsammans med ett glas vatten. Tabletterna bör sväljas hela utan att tuggas, delas, krossas eller sugas på. Detta för att undvika oralt obehag och svalgirritation.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Aktivt ulcus ventriculi et duodeni eller anamnes på återkommande gastrointestinalt sår/blödning (två eller flera tydliga episoder av påvisad ulceration eller blödning)
- Gravyt nedsatt leverfunktion
- Svår hjärtsvikt (NYHA-klass IV)
- Svår njursjukdom (glomerulusfiltration under 30 ml/minut)
- Tillstånd med ökad blödningsbenägenhet
- Gastrointestinal blödning eller perforation i samband med tidigare behandling med NSAID-preparat
- Tredje trimestern av graviditeten

På grund av korsreaktion ska ibuprofen inte ges till patienter som fått symtom på astma, rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra NSAID-preparat.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symptomen (se avsnitt 4.2 och effekter på magtarmkanal och hjärta/kärl nedan).

Ibuprofen kan maskera symtom på infektioner, vilket kan leda till att insättning av lämplig behandling fördröjs och därmed till sämre utfall av infektionen. Detta har iakttagits vid samhällsförvärvade bakteriella lunginflammationer och bakteriella komplikationer av varicella. När ibuprofen administreras mot feber eller för smärtlindring vid infektioner rekommenderas övervakning av infektionen. Om patienten inte är inlagd på sjukhus ska denne kontakta läkare om symtomen kvarstår eller förvärras.

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.

Vid långvarig användning av smärtstillande läkemedel kan huvudvärk uppstå som inte ska behandlas med ökade doser av läkemedlet.

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.

Det finns bevis för att läkemedel som hämmar cyclooxygenas/prostaglandinsyntes kan minska fertiliteten genom påverkan på ovulationen. Påverkan är reversibel och upphör vid utsättande av behandlingen.

Kardiovaskulära effekter

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

Kliniska studier 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 (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 en ökad risk för arteriella trombotiska händelser.

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.

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

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.

Försiktighet krävs vid behandling av patienter med anamnes på hypertoni och/eller hjärtsvikt, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats vid behandling med NSAID.

Gastrointestinala effekter

Det föreligger ett starkt samband mellan hög dos och allvarliga gastrointestinala biverkningar. Samtidig användning av ibuprofen och andra NSAID-preparat, inklusive selektiva hämmare av cyclooxygenas-2 (COX 2-hämmare) bör undvikas.

Äldre patienter löper en ökad risk att få biverkningar vid behandling med NSAID, 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 och har inträffat oavsett behandlingstid, med eller utan varningssymtom eller tidigare episoder av allvarliga gastrointestinala biverkningar.

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), och hos äldre patienter. Patienter med nämnda riskfaktorer bör starta behandling på lägsta möjliga dos.

Behandling med slemhinneskyddande läkemedel (t. ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, men också för patienter som behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel, som kan öka risken för att få 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 (framför allt gastrointestinala blödningar), särskilt i början av behandlingen, och att ta kontakt med sjukvården om sådana uppträder.

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

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

NSAID bör 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).

Renala effekter

Försiktighet bör iakttas hos dehydrerade patienter. Det finns en risk för nedsatt njurfunktion hos dehydrerade barn och ungdomar.

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 bibehållandet av normal renal perfusion. Hos dessa patienter kan administrering av ett 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 personer och patienter som behandlas med diuretika eller ACE-hämmare. Symtomen är vanligtvis reversibla vid utsättande av NSAID-preparatet.

Till patienter med nedsatt njur-, lever- eller hjärtfunktion ska lägsta effektiva dos användas, under kortast möjliga tid och njurfunktionen ska övervakas särskilt för långtidsbehandlade patienter (se avsnitt 4.3).

Hematologiska effekter

Ibuprofen kan hämma trombocyttaggregationen och kan därmed leda till förlängning av blödningstiden.

Effekter på luftvägarna

Försiktighet krävs om ibuprofen administreras till patienter som har eller tidigare haft bronkialastma, kronisk rinit eller allergisk sjukdom, eftersom ibuprofen har rapporterats orsaka bronkialspasm, urtikaria eller 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 behandlingen med ibuprofen omedelbart upphöra och en alternativ behandling tas under övervägande (i tillämpliga fall).

Aseptisk meningit

Aseptisk meningit har i sällsynta fall observerats hos patienter som behandlas med ibuprofen. Även om sannolikheten är större att det uppkommer hos patienter med systemisk lupus erytematosus (SLE) och närbesläktade bindvävssjukdomar, har det rapporterats hos patienter som inte har någon underliggande kronisk sjukdom.

Patienter med gastrointestinala besvär, SLE, hematologiska rubbningar eller koagulationsrubbningar och astma bör behandlas med försiktighet och noggrant kontrolleras under behandling med NSAID, eftersom deras tillstånd kan försämrats av NSAID.

Information om hjälpämnen

Ibuprofen Apofri tabletter innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Ibuprofen Apofri bör undvikas:

Dikumarolgruppen: Experimentella studier visar att ibuprofen förstärker warfarins effekter avseende blödningstiden. NSAID-preparat och dikumarolgruppen metaboliseras av samma enzym, CYP 2C9. NSAID kan öka effekten av antikoagulantia som warfarin.

Trombocytaggregationshämmande medel: NSAID-preparat bör ej kombineras med trombocytaggregationshämmande medel som tiklopidin på grund av additiv hämning av trombocytfunktionen.

Metotrexat: NSAID 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 den möjliga ökade risken för biverkningar.

Experimentella data antyder att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser av acetylsalicylsyra på trombocytaggregationen 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).

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

Mifepriston: En sänkning av läkemedlets effekt kan teoretiskt förekomma på grund av antiprostaglandin-egenskaper hos ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalisylsyra.

Begränsad erfarenhet tyder på att administration av NSAID 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 både 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 Apofri kan kräva dosanpassning:

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

NSAID kan minska utsöndringen av aminoglykosider.

Barn: Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling med ibuprofen och aminoglykosider.

Litium: Ibuprofen minskar litiums renala clearance. Härigenom kan litiumhalterna i serum stiga. Kombinationen bör undvikas såvida inte frekventa kontroller av serumhalten av litium kan genomföras och eventuell reduktion av litiumdosen göras.

ACE-hämmare och angiotensin-II-antagonister: Ökad risk för akut njursvikt, vanligen reversibel, föreligger 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, 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 därefter regelbundet under behandlingen (se avsnitt 4.4).

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

Selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI: SSRI och NSAID medför var för sig en ökad blödningsrisk t. ex. från mag-tarmkanalen. Denna risk ökar vid kombinationsbehandling. Mekanismen kan eventuellt hänga samman med ett minskat upptag av serotonin i trombocyterna (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin: Administrering av NSAID-läkemedel samtidigt med ciklosporin anses kunna öka risken för nefrotoxicitet på grund av minskad syntes av prostacyklin 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 minskas (25 %) absorptionen av ibuprofen. Medlen ska ges med minst ett par timmars mellanrum.

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

Takrolimus: Administrering av NSAID-läkemedel 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 beaktas även vid lågdosbehandling med metotrexat, speciellt när det gäller patienter med nedsatt njurfunktion. När kombinationsbehandling genomförs bör njurfunktionen följas. Försiktighet bör iakttas om både NSAID 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.

CYP2C9-hämmare: Samtidig administrering av ibuprofen med 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. En sänkning av dosen av ibuprofen bör övervägas om potenta CYP2C9-hämmare administreras samtidigt med ibuprofen, särskilt om en hög dos ibuprofen ges samtidigt med antingen vorikonazol eller flukonazol.

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 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 Apofri 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. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska Ibuprofen Apofri därför inte ges om det inte är helt nödvändigt. Om Ibuprofen Apofri 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 Apofri under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Ibuprofen Apofri ska sättas ut 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 beroende på en antiaggregationseffekt hos trombocyterna, som kan förekomma redan vid mycket låga doser.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

Ovanstående medför att Ibuprofen Apofri är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten.

Amning

Ibuprofen utsöndras i modersmjölk men med terapeutiska doser vid korttidsbehandling synes risken för påverkan på barnet osannolik. Vid längre tids behandling bör dock tidig avvänjning av barnet övervägas.

Fertilitet

Användning av ibuprofen kan försämra fertiliteten och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. Hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår utredning för infertilitet, bör utsättning av behandlingen med ibuprofen övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Ibuprofen Apofri kan reaktionsförmågan bli nedsatt hos vissa patienter. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t. ex. vid bilkörning. Detta gäller i större utsträckning i kombination med alkohol.

4.8 Biverkningar

Biverkningsmönstret som rapporterats för ibuprofen liknar det för andra NSAID.

- **Gastrointestinala besvär**

De vanligaste observerade biverkningarna är av gastrointestinal natur. Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, dyspepsi, buksmärta, melena, hematemes, ulcerös stomatit, gastrointestinal blödning samt försämring av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.3) har rapporterats efter administrering av ibuprofen. Gastrit, duodenalsår och magsår och gastrointestinal perforation har varit mindre förekommande.

Gastrointestinala sår, perforation eller blödning kan ibland vara fatala, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4).

- **Hud- och subkutana vävnadsbesvär**

I sällsynta fall förekommer allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner i samband med vattkoppor. Exacerbationer av infektionsrelaterade inflammationer (t.ex. utveckling av nekrotiserande fasciit) i samband med användning av NSAID har beskrivits.

- **Hjärt- kärlbesvär**

Kliniska studier antyder att användning av ibuprofen, särskilt vid 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, hypertension och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

- **Blod- och lymfatiska systembesvär**

Ibuprofen kan orsaka förlängning av blödningstiden genom reversibel hämning av trombocyttaggregationen.

- **Infektioner och infestationer**

I de flesta fall där aseptisk meningit rapporterats har någon form av autoimmun grundsjukdom förelegat (framför allt systemisk lupus erytematosus och relaterade bindvävssjukdomar).

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
	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
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Sömnlöshet, ångest
	Sällsynta	Depression, konfusion
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, yrsel
	Mindre vanliga	Parestesi, somnolens
	Sällsynta	Optikusneurit
Ögon	Mindre vanliga	Synrubbningar
	Sällsynta	Toxisk optisk neuropati
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Hörselskador
	Sällsynta	Tinnitus, vertigo
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Astma, bronkospasm, dyspné
Magtarmkanalen	Vanliga	Dyspepsi, diarré, illamående, kräkningar, buksmärtor, flatulens, förstoppning, melena, hematemes, gastrointestinal blödning
	Mindre vanliga	Gastrit, ulcus (ventriculi et duodeni), sår i munnen, gastrointestinal perforering
	Mycket sällsynta	Pankreatit
	Inte känd	Försämrad kolit, Crohns sjukdom
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Hepatit, gulsot, onormal leverfunktion
	Sällsynta	Lever-skador
	Mycket sällsynta	Lever-svikt
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
	Mindre vanliga	Urtikaria, pruritus, purpura, angioödem, fotosensitivitet
	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 symptom (DRESS-syndrom) Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Nefrotoxicitet i olika former, t.ex. tubulointerstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
	Sällsynta	Ödem
Hjärtat	Ingen känd frekvens	Hjärtsvikt, myokardiell infarkt (se avsnitt 4.4), Kounis syndrom
Blodkärll	Ingen känd frekvens	Hypertension

Rapportering av 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
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 stora individuella variationer. 560 mg/kg till 15 månaders barn gav allvarlig intoxikation. 3,2 g till 6-åring gav lindrig till måttlig, 2,8-4 g till 1 1/2-åring och 6 g till 6-åring gav allvarlig, 8 g till vuxen gav måttlig och >20 g till vuxen gav mycket allvarlig intoxikation. 8 g till 16-åring gav njurpåverkan och 12 g i kombination med alkohol till tonåring gav akut tubulär nekros.

Symtom: Dominerande är symtom från mag-tarmkanalen som illamående, buksmärtor, kräkningar, (ev. blodtillblandande) samt huvudvärk, tinnitus, omtöckning, nystagmus. Vid höga doser medvetslöshet, kramper (främst barn). Bradykardi, blodtrycksfall. Vid allvarlig förgiftning kan metabolisk acidosis förekomma. Hypernatremi, njurpåverkan, hematuri. Eventuellt leverpåverkan. Hypotermi och ARDS finns rapporterat i enstaka fall.

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

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Vid gastrointestinala besvär antacida. Vid blodtrycksfall vätska i.v., vid behov inotropt stöd. Sörj för god diures. Korrektion av syrabas- och elektrolyttrubbningar. Övrig symptomatisk terapi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Ibuprofen Apofri tillhör gruppen icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). Det innehåller propionsyraderivatet p-isobutyl-hydratropasyra med det generiska namnet ibuprofen. Ibuprofen har antiinflammatorisk, analgetisk och antipyretisk effekt. Den antiflogistiska effekten är jämförbar med effekten hos acetylsalicylsyra och indometacin. Ibuprofens farmakologiska effekt hänger sannolikt samman med dess förmåga att hämma prostaglandinsyntesen. Ibuprofen förlänger blödningstiden genom reversibel hämning av trombocyttaggregationen.

Experimentella data antyder att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser av acetylsalicylsyra på trombocyttaggregationen 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 min 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 den renala prostacyklinsyntesen. Hos patienter med normal njurfunktion är denna effekt utan väsentlig betydelse. Hos patienter med kronisk njurinsufficiens, hjärtinsufficiens eller leverinsufficiens samt tillstånd med förändringar i plasmavolymen kan den hämmade prostaglandinsyntesen leda till akut njurinsufficiens, vätskeretention och hjärtsvikt. Se avsnitt 4.3.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Ibuprofen absorberas snabbt från magtarmkanalen med 80-90%-ig biotillgänglighet. 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, ca 0,12–0,2 L/kg hos vuxna.

Metabolism

Ibuprofen metaboliseras snabbt i levern via cytokrom P450, företrädesvis CYP2C9, till två primära inaktiva metaboliter, 2-hydroxyibuprofen och 3-karboxyibuprofen. Efter oralt intag av läkemedlet, återfinns något mindre än 90 % av dosen av ibuprofen i urinen som oxidativa metaboliter och deras glukuronidkonjugat. Mycket lite ibuprofen utsöndras oförändrat i urinen.

Eliminering

Utsöndring via njurarna är både snabb och fullständig. Eliminationshalveringstiden är ca 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 mellan unga och äldre.

Barn

Systemisk exponering av ibuprofen efter viktjusterade terapeutiska doser (5 mg till 10 mg per kilogram 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 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 signifikans av denna effekt är ej känd. Metaboliterna kan tas bort via hemodialys. (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Alkoholorsakad leversjukdom med mild till måttligt nedsatt leverfunktion resulterade inte i påtagligt ändrade farmakokinetiska parametrar.

Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pughs score 6-10) behandlade med racemiskt ibuprofen observerades i genomsnitt en tvåfaldig förlängning av halveringstiden och den enantiomera AUC-kvoten (S/R) var signifikant lägre än hos friska kontroller, vilket tyder på en försämring av metabol överföring av (R)-ibuprofen till den aktiva (S)-enantiomeren (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Povidon
Majsstärkelse
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat
Hypromellos
Hydroxypropylcellulosa
Makrogol
Titandioxid (färgämne E 171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PVC och aluminiumfolie. Förpackningsstorlekar: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 105, 200 tabletter; sjukhusförpackning med 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 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

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

400 mg: 58185

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-01-30/2024-01-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-20