

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibuprofen Evolan 200 mg filmdragerade tabletter

Ibuprofen Evolan 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 200 mg respektive 400 mg ibuprofen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

200 mg: vit, rund, bikonvex tablett, diameter 10 mm.

400 mg: vit, oval, bikonvex tablett med skåra på båda sidor, 18,5 mm x 8 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

200 mg tabletter: Akuta smärttillstånd, t ex huvudvärk, tandvärk, ryggbesvär, muskel- och ledvärk. Feber vid förkylningssjukdomar. Dysmenorré utan organisk orsak.

400 mg tabletter: Akuta smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet. Feber vid förkylningssjukdomar. Dysmenorré utan organisk orsak.

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 avpassas individuellt med hänsyn till sjukdomstillståndet.

Akuta smärttillstånd och feber vid förkylningssjukdomar:

Vuxna och barn över 12 år: 200-400 mg givet som enkeldos eller 3-4 gånger per dygn, dock högst 1200 mg per dygn. Engångsdoser över 400 mg har ej visats ge någon ytterligare analgetisk effekt.

Barn 6-12 år (över 20 kg): 200 mg 1-3 gånger per dygn.

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

Dysmenorré:

400 mg 1-3 gånger per dygn vid behov. Behandlingen påbörjas vid första tecken på menstruationsbesvär.

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 avpassas individuellt.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet bör iaktas vid dosering av ibuprofen till patienter med nedsatt njurfunktion. Doseringen bör bedömas individuellt. Dosen bör hållas så låg som möjligt och njurfunktionen bör övervakas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet bör iaktas vid dosering till patienter med nedsatt leverfunktion. Doseringen bör bedömas individuellt och dosen bör hållas så låg som möjligt (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne
- 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 antiinflammatoriska medel av icke-steroid natur.

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 symtomen (se avsnitt 4.2 och effekter på magtarmkanal och hjärta/kärl nedan).

Ibuprofen Evolan 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 Evolan 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.

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 (2 400 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 $\leq 1\ 200$ 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 (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 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 iaktas 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 iaktas 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.

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

Effekter på luftvägarna

Bronkospasm kan uppkomma hos patienter som har eller som har haft bronkialastma eller allergiska sjukdomar.

Dermatologiska effekter

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, såsom exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolis, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID (se avsnitt 4.8). Risken är störst i början av behandlingen att drabbas av denna typ av reaktioner, majoriteten av fallen har inträffat under första behandlingsmånaden. Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med läkemedel som innehåller ibuprofen. Behandling med ibuprofen ska sättas ut vid första tecknet på hudutslag, slemhinneskada eller andra tecken på överkänslighet.

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.

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 Evolan 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.

Tiklopidin: NSAID-preparat bör ej kombineras med 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 trombocyttaggregationen 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).

Digoxin: NSAID-preparat kan förvärra hjärtsvikt, minska den glomerulära filtrationen och öka digoxinnivåerna i plasma.

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

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.

Följande kombinationer med Ibuprofen Evolan kan kräva dosanpassning:

NSAID kan minska effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel.

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. dehydrerad patient och/eller äldre patient) 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: Antiflogistika av NSAID-typ 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 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 minskas (25 %) absorptionen av ibuprofen. Medlen ska ges med minst ett par timmars mellanrum.

Tiazider, tiazidbesläktade preparat och loop-diuretika: Antiflogistika av NSAID-typ 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 iaktas 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 för ibuprofen (CYP2C9-substrat). I en studie med vorikonazol och flukonazol (CYP2C9-hämmare) har en ökning av S (+)-ibuprofens exponering med cirka 80 till 90 % 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. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska Ibuprofen Evolan användas endast då det är absolut nödvändigt. Om Ibuprofen Evolan 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.

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

- Kardiopulmonell toxicitet (för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- Störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten.

Modern och fostret, vid graviditetens slut, för:

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

Ovanstående medför att Ibuprofen Evolan 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 Evolan kan reaktionsförmågan bli nedsatt hos vissa patienter. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t. ex. vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är i huvudsak kopplade till ibuprofens farmakologiska effekt på prostaglandinsyntesen. Vanligast är dyspepsi och diarré, som beräknas förekomma hos cirka 10–30 % av de behandlade patienterna.

Biverkningarna är sammanställda enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och frekvens. Följande frekvenskategorier används:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Rinit
	Sällsynta	Aseptisk meningit
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni, aplastisk anemi
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion.
Psyksiska störningar	Mindre vanliga	Sömlöshet, lätt oro
	Sällsynta	Depression, konfusion
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Sällsynta	Optikusneurit, dåsighet
Ögon	Mindre vanliga	Synrubbningar
	Sällsynta	Toxisk amblyopi
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Hörselskador

	Sällsynta	Tinnitus, yrsel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Astma, förvärrad astma, bronkospasm, dyspné
Magtarmkanalen	Vanliga	Dyspepsi, diarré, illamående, kräkningar, buksmärter, flatulens, förstoppning, melena, hematemes, gastrointestinal blödning
	Mindre vanliga	Gastrit, ulcus (ventriculi et duodeni), ulcerativ stomatit
	Sällsynta	Perforationer.
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Hepatit, gulsot
	Sällsynta	Leverskador
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, njursvikt
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
	Mindre vanliga	Urtikaria, pruritus, purpura, angioödem, fotosensitivitet
	Sällsynta	Bullösa reaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme
	Ingen känd frekvens	Biverkningar med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
	Sällsynta	Ödem

Kliniska studier antyder att användning av ibuprofen, särskilt vid en hög dos (2 400 mg/dag) kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

Gastrointestinala sår, perforation eller blödning kan ibland vara dödlig, särskilt hos äldre (se 4.4). Ibuprofen kan orsaka förlängning av blödningstiden genom reversibel hämning av trombocyttaggregationen.

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

Ödem, hypertoni och hjärtsvikt samt försämring av ulcerös kolit och Crohns sjukdom har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

I sällsynta fall förekommer allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner i samband med vattkoppor.

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

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 intoxication. 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 intoxication. 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, buksmärter, kräkningar, (ev. blodtillblandande) samt huvudvärk, tinnitus, omtöckning, nystagmus. Vid höga doser medvetslöshet, kramper (främst barn). Bradykardi, blodtrycksfall. Hypernatremi, njurpåverkan, hematuri. Eventuellt leverpåverkan. Hypotermi och ARDS finns rapporterat i enstaka fall. Vid allvarlig förgiftning kan metabolisk acidosis förekomma.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Vid gastrointestinala besvär antacida. Vid blodtrycksfall vätska i.v., vid behov inotropiskt 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 Evolan 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 trombocytaggregationen.

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 biotillgängligheten.

Distribution

Ibuprofen är i stor utsträckning bundet till plasmaproteiner (99 %). Ibuprofen har en liten distributionsvolym som är ungefär 0,12–0,2 L/kg hos vuxna.

Metabolism

Ibuprofen metaboliseras snabbt i levern via cytokrom P450, huvudsaklig väg: CYP2C9, till två primära inaktiva metaboliter, 2-hydroxibuprofen och 3-karboxibuprofen. 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. Elimineringshalveringstiden är ca 2 timmar. Utsöndringen av ibuprofen är i stort sett komplett 24 timmar efter den sista dosen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Förutsatt att nedsatt njurfunktion inte föreligger, syns endast små ej kliniskt signifikanta skillnader i den farmakokinetiska profilen och urinutsöndringen mellan unga och äldre.

Barn

Den systemiska exponeringen av ibuprofen efter viktjusterad terapeutisk dosering (5 mg/kg till 10 mg/kg kroppsvikt) hos barn i åldern 1 år eller äldre, verkar likna den hos vuxna. Barn 3 månader till 2,5 år verkar ha en högre distributionsvolym (L/kg) och clearance (L/kg/h) för ibuprofen än barn 2,5 till 12 år.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med milt nedsatt njurfunktion har ökade obundna (S)-ibuprofenkoncentrationer, högre AUC-värden för (S)-ibuprofen och ökade enantiomera AUC (S/R)kvoter i jämförelse med friska kontrollpersoner rapporterats.

För patienter med njursjukdom i slutstadiet som får dialys, var medelvärdet för den fria fraktionen av ibuprofen cirka 3 % jämfört med cirka 1 % hos friska kontrollpersoner. Kraftigt nedsatt njurfunktion kan leda till ansamling av ibuprofen-metaboliter. Betydelsen av denna effekt är okänd. Metaboliterna kan avlägsnas genom hemodialys (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Alkoholbetingade leversjukdomar associerade med milt till moderat nedsatt leverfunktion resulterade inte i väsentligt förändrade farmakokinetiska parametrar.

I cirrhopatienter med moderat nedsatt leverfunktion (Child Pugh värde 6-10) behandlade med racemiskt ibuprofen observerades en tvåfaldig förlängning av halveringstiden och enantiomera AUC kvoten (S/R) var signifikant lägre jämfört med friska kontrollpersoner, vilket tyder på en försämring av metabolisk inversion 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

Majsstärkelse
Pregelatiniserad majsstärkelse
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat
Talk
Hypromellos
Makrogol
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

200 mg: 5 år (PVC/Al) och 3 år (PVC/Al/Papper)
400 mg: 5 år (PVC/Al) och 3 år (PVC/Al/Papper)

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

200 mg: Blisterförpackning (PVC/Al eller PVC/Al/Papper) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 och 30 tabletter
400 mg: Blisterförpackning (PVC/Al eller PVC/Al/Papper) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 och 30 tabletter

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

200 mg: 55814

400 mg: 55815

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2017-05-04/2022-05-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-10-05