

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Iprensa 400 mg kapslar, mjuka

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 400 mg ibuprofen.

Hjälpämne: 95,94 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk

Genomskinliga, svagt gula kapslar märkta "I400"

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akuta smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet (som t.ex. huvudvärk, muskel- och ledvärk) och feber vid förkylningssjukdomar.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

Doseringen bör anpassas individuellt med hänsyn till sjukdomstillståndet. Kapslarna tas tillsammans med vätska och ska sväljas hela.

Vuxna och ungdomar över 12 år (över 40 kg): 1 kapsel 400 mg givet som engångsdos eller 2-3 gånger per dygn, högst 1 200 mg per dygn. Det bör vara minst 4-6 timmar mellan doserna. Engångsdoser över 400 mg har ej visats ge en ytterligare analgetisk effekt.

Barn och ungdomar:

Kontakta läkare om behov att detta läkemedel föreligger i mer än 3 dagar, eller om symtomen försämras.

Äldre:

Äldre har ökad risk för allvarliga konsekvenser av biverkningar. Om det anses nödvändigt att behandla med NSAID, ska lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid eftersträvas. Patienten ska regelbundet kontrolleras med avseende på gastrointestinal blödning under behandling med NSAID. Om njur- eller leverfunktionen är nedsatt ska dosen 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 följas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion:

Försiktighet ska iakttas vid dosering av ibuprofen till patienter med nedsatt leverfunktion. Dosen ska utvärderas individuellt och hållas så låg som möjligt (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen 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).

Gravt 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 (se avsnitt 4.6).

På grund av korsreaktion ska Ipremsa inte ges till patienter som fått symtom på astma, rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska medel av icke-steroid natur.

Ska inte användas omedelbart före eller efter hjärtkirurgi.

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.

Ibuprofen kan medföra allvarlig allergisk reaktion, särskilt hos patienter som är allergiska mot acetylsalicylsyra. Symtomen kan inkludera nässelfeber, svullnad av ansikte, astma (väsende eller pipande andning), chock, hudrodnad, hudutslag eller blåsor med eller utan pyrexia. Om något av dessa symtom uppstår ska patienten sluta användningen och omedelbart kontakta läkare.

Om smärta eller feber kvarstår eller blir värre, eller om nya symtom uppträder, ska patienten upphöra med användandet och kontakta läkare.

Vårdnadshavare ska kontakta läkare innan användning om de tror att barnet kan vara dehydrerat. Om barnet inte har druckit vätska eller har förlorat mycket vätska på grund av kräkningar, diarré eller hög feber kan det bidra till risken för dehydrering.

Infektioner

Ipremsa 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 Ipremsa 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 Iprexa vid vattkoppor.

Kardiovaskulära effekter

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

NSAID ska användas med försiktighet av patienter med vätskeretention.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av ibuprofen, särskilt i höga doser (2400 mg dagligen) och vid långtidsbehandling, kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Patienter med kardiovaskulära sjukdomar eller riskfaktorer för kardiovaskulära sjukdomar kan löpa ökad risk. Epidemiologiska studier tyder sammantaget inte på någon ökad risk för arteriella trombotiska händelser vid användning av ibuprofen i låg dos (t ex ≤ 1200 mg dagligen).

Patienter med okontrollerad hypertension, 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 hypertension, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) ska endast påbörjas efter noggrant övervägande, särskilt om höga doser av ibuprofen (2 400 mg/dag) krävs.

Fall av Kounis syndrom har rapporterats hos patienter som har behandlats med Iprex. 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 blödning

Det finns ett starkt samband mellan dos och allvarlig gastrointestinal blödning. Samtidig behandling med ibuprofen och andra NSAID-läkemedel, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-(COX-2)-hämmare ska undvikas.

Äldre patienter har 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 allvarliga gastrointestinala händelser.

Risken för gastrointestinal blödning ulceration eller perforation vid behandling med NSAID ökar med dos och behandlingstid och kan vara högre hos patienter med anamnes på ulcus, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), hos patienter med anamnes på blödningssjukdomar samt hos äldre patienter. Patienter med ovan nämnda riskfaktorer bör börja behandling på lägsta möjliga dos.

Risken för gastrointestinal blödning kan öka vid intag av alkohol.

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 att få 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 (framförallt gastrointestinala blödningar), särskilt i början av behandlingen och att om sådana uppträder ta kontakt med sjukvården.

Försiktighet bör iakttagas 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 användas med försiktighet av patienter med gastrointestinal sjukdom såsom peptisk ulcussjukdom eller någon annan aktiv inflammatorisk sjukdom i mag-tarmkanalen såsom ulcerös colit eller Crohns sjukdom, då dessa tillstånd kan försämrats av NSAID-preparat.

Renala effekter

Försiktighet bör iakttagas 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 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.

Patienter med gastrointestinala besvär, SLE, hematologiska- 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 orsaka förlängd blödningstid.

Andningssvårigheter

Bronkialspasm kan framkallas hos patienter som har eller tidigare haft bronkialastma eller allergisk sjukdom.

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 symtom (DRESS-syndrom), och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med användning av ibuprofen (se avsnitt 4.8). De flesta av dessa reaktioner inträffade inom den första månaden. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska behandlingen med ibuprofen omedelbart upphöra och en alternativ behandling tas under övervägande (i tillämpliga fall).

Aseptiska meningiter

Aseptiska meningiter 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.

Iprensa innehåller sorbitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Iprensa bör undvikas:

NSAID-preparat: Samtidig användning av ibuprofen och andra NSAID-preparat rekommenderas generellt inte på grund av den ökade risken för biverkningar.

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

Tiklopidin: NSAID-preparat bör ej kombineras med tiklopidin pga 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: Kombinationen av acetylsalicylsyra och andra NSAID bör undvikas pga ökad blödningsrisk.

Experimentella data antyder att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser av acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation kompetitivt när de ges samtidigt. Begränsningar hos dessa data och osäkerheten när man extrapolerar ex vivo data till den kliniska användningen antyder att inga säkra slutsatser kan dras gällande regelbunden användning av ibuprofen, och ingen effekt av klinisk betydelse anses trolig 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.

Zidovudin: Det finns bevis för ökad risk för hemartros och hematom hos HIV-positiva med blödarsjuka som samtidigt behandlas med zidovudin och ibuprofen.

Följande kombination med Iprensa kan kräva dosanpassning:

NSAID kan minska effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel.

NSAID kan minska utsöndringen av 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 görs.

ACE-hämmare och angiotensin-II-antagonister: 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, 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).

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 magtarmkanalen. Denna risk ökar vid kombinationsbehandling. Mekanismen kan eventuellt sammanhålla 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 pga 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 två 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-läkemedel samtidigt med takrolimus anses kunna öka risken för nefrotoxicitet pga 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, framförallt hos patienter med nedsatt njurfunktion. När kombinationsbehandling genomföres 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 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.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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.

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 Iprensa 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 Iprensa därför användas endast då det är absolut nödvändigt och dosen bör då vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för Iprensa under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Iprensa 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 kan, vid graviditetens slut, erfara:

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

Ovanstående medför att Iprensa är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3).

Amning

Ibuprofen passerar över i modersmjölk, men med terapeutiska doser under korttidsbehandling synes risk för påverkan på barnet osannolik. Om däremot längre behandling ordinerats ska tidig avvänjning övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Iprensa kan reaktionsförmågan nedsättas hos vissa patienter. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning. Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

Biverkningar observerade hos patienter behandlade med ibuprofen i kliniska prövningar och efter marknadsföring listas nedan efter organsystem. Frekvenserna definieras i enlighet med gällande riktlinjer såsom:

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 ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Rapporterade biverkningar
Infektioner och infestationer	
Sällsynta	Aseptisk meningit+, mjukdelsinfektion++
Blodet och lymfsystemet	

Sällsynta	Anemi, benmärgstoxicitet, eosinofili, leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	
Sällsynta	Hypersensitivitet, anafylaktisk reaktion**
Metabolism och nutrition	
Sällsynta	Vätskeretention
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Sömnlöshet, oro
Sällsynta	Konfusion, depression
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Yrsel, huvudvärk, somnolens
Sällsynta	Cerebrovaskulära händelser*~, psykomotorisk hyperaktivitet (inklusive agitation och nervositet)
Ögon	
Mindre vanliga	Nedsatt syn
Sällsynta	Toxisk amblyopi, dimsyn
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Nedsatt hörsel
Hjärtat	
Sällsynta	Hjärtsvikt*, hjärtinfarkt*~
Ingen känd frekvens	Kounis syndrom
Blodkärl	
Mindre vanliga	Blödning (ej GI) (inklusive epistaxis, hematuri och förlängd blödningstid)
Sällsynta	Hypertension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Astma, rinit
Sällsynta	Bronkospasm
Magtarmkanalen	
Vanliga	Buksmärtor, diarré, dyspepsi, illamående, kräkningar
Mindre vanliga	Förstoppning, gastrointestinal blödning ** (inklusive haematemes och melaena), gastrointestinal inflammation (inklusive kolit och stomatit), gastrointestinal ulcus **
Sällsynta	Crohns sjukdom, gastrointestinal blödande ulcus **, gastrointestinal ulcusperforation **, oralt obehag (lokal brännande känsla, irritation), pankreatit
Lever och gallvägar	
Sällsynta	Leverpåverkan***
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hudutslag
Mindre vanliga	Angioödem, pruritus, purpura, urticaria
Sällsynta	Erytem, allvarliga kutana biverkningar (SCAR) (inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys)
Mycket sällsynta	Exfoliativ dermatit
Ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), fixt läkemedelsexantem, ljuskänslighetsreaktioner
Njurar och urinvägar	
Sällsynta	Njurpåverkan, nefrit, njursvikt, nedsatt njurfunktion
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Vanliga	Asteni
Sällsynta	Hypotermi, ödem
Undersökningar	
Sällsynta	Transaminasstegring

*Rapporterad som klasseffekt för NSAID, saknar stöd i företagets data efter marknadsföring
**Död/fatal utgång har rapporterats
***Mer sannolikt associerat med större doser än vad som är receptfritt
~Särskilt vid höga doser och vid långtidsanvändning
+I de flesta fall där aseptisk meningit rapporterats har någon form av autoimmun grundsjukdom förelegat (framför allt systemisk lupus erytematosus och relaterade bindvävssjukdomar).
++ I samband med vattkoppor

Kliniska provningar och epidemiologiska data tyder på att användning av ibuprofen, särskilt i höga doser (2400 mg dagligen) och vid långtidsbehandling, kan medföra 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 avsnitt 4.4).

Ibuprofen kan orsaka förlängning av blödningstiden genom reversibel hämning av trombocyttaggregationen. Den tromboxaninhiberande effekten är reversibel och står i direkt proportion till plasmakoncentrationen. Trombocyttaggregationen återgår till normalvärden inom 24 timmar efter en enkeldos. Vid engångsdoser à 200-400 mg påverkas normalt ej blödningstiden.

Förhöjda transaminasvärden finns rapporterade, men dessa har varit av övergående natur under behandlingen.

Synnedssättningen, som ger relativt tidiga subjektiva symtom, har varit reversibel vid utsättande av preparatet.

Personer med känd allergi eller astma löper ökad risk för överkänslighetsreaktioner.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
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. Övriga symtom från centrala nervsystemet efter akut överdos inkluderar CNS depression som t ex letargi och dåsighet. Vid höga doser medvetslöshet, kramper (främst barn). ARDS finns rapporterat i enstaka fall. Metabolisk acidosis, hypernatremi, koma, akut njursvikt, renal tubulär acidosis, hematuri, rhabdomyolys, hypotermi, fulminant leversvikt och apné (framförallt hos väldigt unga barn) kan förekomma i sällsynta fall och är vanligare vid allvarliga överdoser. Barn som intar mer än 400 mg/kg löper störst risk för att utveckla allvarliga symtom.

Kardiovaskulär toxicitet, inklusive hypotension, bradykardi, takykardi och förmaksflimmer har också rapporterats. Långvarig användning av högre än rekommenderade doser eller överdosering kan resultera i renal tubulär acidosis och hypokalemi.

Symtomen uppträder vanligtvis inom 4 timmar. Frekvens, typ och biverkningarnas allvarlighetsgrad vid överdosering hos barn förväntas vara desamma som hos vuxna.

Behandling

Om befogat ventrikeltömning, kol. Vid gastrointestinala besvär antacida. Vid blodtrycksfall vätska i.v., vid behov inotropt stöd. Sörj för god diures. Korrektur av syrabas- och elektrolytrubbningar. Övrig symtomatisk terapi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Iprema tillhör gruppen icke-steroida antiflogistika och innehåller som aktiv substans 2-(4-isobutylfenyl) propionsyra med det generiska namnet ibuprofen. Ibuprofen verkar antiinflammatoriskt, analgetiskt och antipyretiskt. Den antiflogistiska effekten ligger i nivå med acetylsalicylsyrans och indometacins.

Hämning av prostaglandinsyntesen är en viktig del av verkningsmekanismen då prostaglandiner spelar en huvudsaklig roll vid smärta, inflammation och feber. Ibuprofen hämmar det perifera cyklooxygenas (COX) enzymet COX-2, vilket minskar produktionen av prostaglandiner så som PGE₂ vid smärtkällan och/eller inflammationen. Ibuprofen blockerar också bildningen av prostaglandin F_{2α} som orsakar hyperkontraktilitet i uterus vid dysmenorré.

Ibuprofens antiinflammatoriska egenskaper ger effekt vid värk med inflammatorisk komponent som t.ex. vid muskel- och ledvärk, ryggbesvär och reumatiska sjukdomar. Även vid tandvärk, postoperativ värk och halsont har ibuprofen dokumenterad effekt.

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 under Kontraindikationer och Varningar och försiktighet.

Experimentella data tyder på att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser av acetylsalicylsyra (ASA) på trombocytaggregation kompetitivt när de ges samtidigt. I en studie, då en singeldos ibuprofen 400 mg antingen togs inom 8 timmar före eller inom 30 minuter efter ASA intag (81 mg), så visades en minskad effekt av ASA på bildningen av tromboxan eller på trombocytaggregationen. Begränsningar hos dessa data och osäkerheten när man extrapolerar ex vivo data till den kliniska användningen tyder på att inga slutsatser kan dras gällande regelbunden användning av ibuprofen, och ingen effekt av klinisk betydelse anses trolig vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 4.5).

Data från kliniska studier visar på ett samband mellan insättande av effekt och plasmanivåer av ibuprofen. Den analgetiska effekten av ibuprofen överensstämmer med plasmakoncentrationer över 10 µg/ml. Kliniska studier visar att den smärtlindrande effekten kan vara i upp till 8 timmar efter intag av 400 mg ibuprofen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ibuprofen absorberas snabbt från magtarmkanalen med 80-90%-ig biotillgänglighet. Maximal plasmakoncentration av ibuprofen uppnås genomsnittligen 75 (35-240) minuter efter administrering av Ipren tabletter. En biotillgänglighetsstudie visar att maximal plasmakoncentration uppnås genomsnittligen 40 (20-105) minuter efter administrering när Iprens mjuka kapslar tas fastande. Vid samtidigt intag av föda kan dock absorptionen fördröjas, men absorptionsdata vid samtidigt födointag saknas.

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Specifika patientgrupper

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 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.

Njursvikt

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. Klinisk signifikans av denna effekt är ej känd. Metaboliterna kan tas bort via hemodialys (se sektion 4.2, 4.3 och 4.4).

Leversvikt

Alkoholorsakad leversjukdom med mild till moderat leversvikt resulterade inte i påtagligt ändrade farmakokinetiska parametrar.

Hos cirrotiska patienter med moderat leversvikt (Child Pughs score 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 sektion 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

Makrogol
Gelatin
Sorbitol
Kaliumhydroxid
Vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av PVC/PE/PVdC-aluminiumfolie.
Förpackningar: 10 och 20 kapslar.

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

McNeil Sweden AB
Box 4007
169 04 Solna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43284

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-12-16 / 2015-12-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-23