

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nurofen Apelsin, 40 mg/ml, oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral suspension innehåller 40 mg ibuprofen.

Hjälpämnen med känd effekt: Maltitolösning 2226 mg per 5 ml, natrium 9,18 mg (0.40 mmol) per 5 ml, 15.4 mg vetestärkelse, innehåller högst 0,315 mikrogram gluten per 5 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension

Benvit, viskös suspension med apelsinsmak

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk korttidsbehandling av smärttillstånd av lätt till medelsvår intensitet.

Symtomatisk korttidsbehandling av feber.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vid smärta och feber: Daglig dos av Nurofen Apelsin är 20-30 mg/kg kroppsvikt fördelat på flera doser. Detta kan uppnås vid användning av medföljande doseringshjälpmedel enligt nedanstående:

Barnets vikt (ålder)	Mängd och administreringsätt	Antal doser per dygn
7-9 kg (6-11 månader)	1 x 50mg/1,25ml (använd sprutan, en gång / markeringen på skedens innersida, en gång)	3 - 4 gånger
10-15 kg (1-3 år)	1 x 100mg/2,5ml (använd sprutan, en gång / den korrekta änden av skeden, en gång)	3 gånger
16-19 kg (4-5 år)	1 x 150mg/3,75ml (använd sprutan, en gång / skeden två gånger (2,5 ml + 1,25 ml))	3 gånger
20-29 kg (6-9 år)	1 x 200mg/5ml (använd sprutan, en gång / den korrekta änden av skeden, en gång)	3 gånger
30-40 kg (10-12 år)	1 x 300mg/7,5ml (använd sprutan) / skeden två gånger (5 ml + 2,5 ml))	3 gånger

Doserna bör ges ungefär var 6:e till 8:e timme.
Rekommenderas inte för barn under 6 månaders ålder eller som väger mindre än 7 kg.

Endast för korttidsanvändning.
Om symtomen förvärras ska sjukvården kontaktas för råd.

Behövs detta läkemedel i 3 dagar, eller om symtomen förvärras, ska läkare rådfrågas.

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

Särskilda patientgrupper

Njurinsufficiens (se avsnitt 5.2)

Ingen dosreducering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (patienter med svårt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3).

Leverinsufficiens (se avsnitt 5.2)

Ingen dosreducering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (patienter med svårt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

För oral användning.

För patienter med känslig mage rekommenderas att Nurofen Apelsin tas i samband med måltid.

4.3 Kontraindikationer

Nurofen Apelsin är kontraindicerad:

- Hos patienter som är överkänsliga mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hos patienter som tidigare har visat överkänslighetsreaktioner (t ex fått bronkospasm, astma, rinit, angioödem eller urtikaria) i samband med intag av acetylsalicylsyra, ibuprofen eller andra NSAID.
- Hos patienter som fått gastrointestinal blödning eller perforation i samband med tidigare behandling med NSAID.
- Hos patienter med aktiv eller anamnes på återkommande gastrointestinalt sår/blödning (två eller flera tydliga episoder av påvisad ulceration eller blödning).
- Hos patienter med cerebrovaskulär blödning eller andra aktiva blödningar.
- Hos patienter med svår leverinsufficiens eller svår njurinsufficiens.
- Hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA IV).
- Hos patienter med outredd störning av blodbildningen.
- Under tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.6).
- Hos patienter med allvarlig dehydrering (orsakad av kräkningar, diarré eller otillräckligt vätskeintag).

4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningar kan eventuellt minimeras genom att använda den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid, som krävs för att kontrollera symtomen (se GI och kardiovaskulära risker nedan).

Äldre: Äldre har en ökad risk för biverkningar vid behandling med NSAID, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara fatala. Äldre har en ökad risk för konsekvenserna av biverkningar.

Försiktighet ska iakttas hos patienter med:

- SLE (systemisk lupus erythematosus) eller blandad bindvävssjukdom, p.g.a. ökad risk för aseptisk meningit (se avsnitt 4.8).
- Kongenital störning i porfyrimetabolismen (t.ex. akut intermittent porfyri).
- Gastrointestinala besvär och kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) (se avsnitt 4.8).
- Anamnes på högt blodtryck och/eller hjärtsvikt, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling (se avsnitt 4.3 och 4.8).
- Nedsatt njurfunktion då njurfunktionen kan försämrats ytterligare (se avsnitt 4.3 och 4.8).
- Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.8).
- Omedelbart efter en stor operation.
- Hösnuva, näspolyper eller kronisk obstruktiv lungsjukdom på grund av ökad risk för uppkomst av allergiska reaktioner hos dem. De kan uppvisa symtom som astmaattacker (s.k. analgetisk astma), Quinckes ödem eller urtikaria.
- Hos patienter som tidigare har visat allergiska reaktioner mot andra substanser, då en ökad risk för överkänslighetsreaktioner också föreligger hos dem vid användning av denna produkt.

Luftvägar

Hos patienter som har eller tidigare har haft bronkialastma eller allergisk sjukdom kan bronkospasm framkallas.

Övriga NSAID

Samtidig användning av NSAID, inklusive selektiva COX-2 hämmare, bör undvikas.

Maskering av symtom på underliggande infektioner

Nurofen 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 Nurofen 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.

Gastrointestinal säkerhet

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation, som kan vara fatala, har rapporterats för samtliga NSAID och kan uppträda när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom och utan tidigare förekomst av allvarliga gastrointestinala biverkningar.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre vid ökade doser av NSAID, hos patienter med anamnes på magsår, särskilt om det lett till blödning eller perforation (se avsnitt 4.3) och hos äldre. Dessa patienter bör inleda behandlingen med lägsta möjliga dos.

Kombinationsbehandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, samt för patienter som samtidigt behandlas med lågdos acetylsalicylsyra, eller andra läkemedel som kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med anamnes på gastrointestinal toxicitet, särskilt äldre patienter, ska uppmanas att rapportera alla ovanliga buksymtom (speciellt gastrointestinal blödning) särskilt i början av behandlingen.

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

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

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

Svåra kutana biverkningar (SCAR)

Svåra 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), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med användning av ibuprofen (se avsnitt 4.8). De flesta av dessa reaktioner uppkom under den första månaden. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder ska ibuprofen sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (om så är lämpligt).

I sällsynta fall kan allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner ha sitt ursprung i vattkoppor. Därför rekommenderas det att undvika behandling med ibuprofen vid vattkoppor.

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

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 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.

Fall av Kounis syndrom har rapporterats hos patienter som behandlas med Nurofen Apelsin. 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.

Övrigt

I mycket sällsynta fall har svår akut överkänslighetsreaktion (t.ex. anafylaktisk chock) observerats. Vid första tecken på överkänslighetsreaktion efter intag av Nurofen Apelsin måste behandlingen avbrytas. Nödvändiga medicinska åtgärder för behandling av symtomen måste vidtas av kunnig sjukvårdspersonal.

Ibuprofen, den aktiva substansen i Nurofen Apelsin, kan tillfälligt hämma blodplättarnas funktion (trombocyttaggregationen). Patienter med koagulationsstörningar ska därför kontrolleras noga.

Vid långtidsanvändning av Nurofen Apelsin krävs regelbunden uppföljning av levervärden, njurfunktionen och blodvärden.

Långtidsanvändning av analgetika mot huvudvärk, oavsett sort, kan förvärra den. Om detta upplevs eller misstänks bör medicinsk rådgivning ges och behandlingen avbrytas. Diagnosen överdosering av

läkemedel mot huvudvärk (MOH- medication overuse headache) bör misstänkas hos patienter som har frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av läkemedel mot huvudvärk.

Samtidig alkoholkonsumtion kan leda till ökning av ibuprofenrelaterade biverkningar, vid användning av NSAID-preparat, särskilt från magtarmkanalen eller centrala nervsystemet.

Njurar

Generellt kan vanemässigt bruk av analgetika, speciellt en kombination med flera olika smärtstillande läkemedelssubstanter leda till kronisk njurskada med risk för njursvikt (analgetisk nefropati).

Det finns risk för nedsatt njurfunktion hos dehydrerade barn.

Produktspecifika varningar

Detta läkemedel innehåller maltitolösning. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans.

På grund av innehållet av maltitol i detta läkemedel kan det ha en mild laxerande effekt.

Kaloriinnehållet är 2,3 kcal/g maltitol.

Detta läkemedel innehåller 27,54 mg natrium per 15 ml lösning (= 1,836 mg natrium per ml lösning). Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Detta läkemedel innehåller vetestärkelse. Vetestärkelse kan innehålla gluten men i så små mängder att det anses säkert för personer med celiaki. (Gluten i vetestärkelse bestäms med test för totalprotein, beskrivet i monografin i Ph. Eur.).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nurofen Apelsin bör undvikas i kombination med:

Andra NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare: Undvik samtidig användning av två eller flera NSAID, då det kan öka risken för biverkningar (se avsnitt 4.4).

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 trombocyttaggregation 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).

Ibuprofen (liksom andra NSAID) bör användas med försiktighet i kombination med:

Blodtryckssänkande läkemedel (ACE-hämmare, betablockerare, och angiotensin-II-antagonister) och diuretika:

NSAID kan minska effekten av dessa läkemedel. För vissa patienter (t ex dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) finns risk för ytterligare försämring av njurfunktionen, inklusive akut njursvikt, som vanligen är reversibel, vid samtidig administrering av ACE-hämmare, betablockerare eller angiotensin II antagonister och cyklooxygenashämmare. 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. Diuretika kan öka risken för njurtoxicitet orsakad av NSAID.

Hjärtglykosider: t.ex. Digoxin: NSAID kan förvärra hjärtsvikt, reducera GFR (glomerulär filtrationshastigheten) och höja plasmanivån för glykosider. Samtidig användning av Nurofen Apelsin med digoxinpreparat kan höja serumnivån för digoxin. Kontroll av serumnivåerna av digoxin krävs normalt inte vid korrekt användning (max 3 dagar).

Litium: Det finns belägg för potentiell ökning av litium i plasma. Kontroll av serumnivåerna av litium krävs normalt inte vid korrekt användning (max 3 dagar).

Kaliumsparande diuretika: Samtidig administrering av Nurofen Apelsin och kaliumsparande diuretika kan orsaka hyperkalemi (kontroll av serumnivåerna av kalium rekommenderas).

Fenytoin: Samtidig användning av Nurofen Apelsin med fenytoinpreparat kan höja serumnivån för fenytoin. Kontroll av serumnivåerna av fenytoin krävs normalt inte vid korrekt användning (högst 3 dagar).

Metotrexat: Det finns belägg för potentiell ökning av metotrexat i plasma. Administrering av Nurofen Apelsin, 24 timmar före eller efter administrering av metotrexat kan leda till förhöjda koncentrationer av metotrexat och ökning av dess toxiska effekt.

Takrolimus: Möjlig risk för ökad nefrotoxicitet när NSAID ges samtidigt med takrolimus.

- Ciklosporin: Ökad risk för nefrotoxicitet.
- Kortikosteroider: Ökad risk för gastrointestinal ulceration och blödning (se avsnitt 4.4).
- Antikoagulantia: NSAID kan förstärka effekten av antikoagulantia som warfarin (se avsnitt 4.4).
- Trombocytaggregationshämmare och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) kan leda till ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).
- Sulfonurea: Kliniska prövningar har visat på interaktioner mellan NSAID och antidiabetika (sulfonurea). Trots att interaktion mellan ibuprofen och sulfonurea i dagsläget inte har beskrivits rekommenderas kontroll av blodsockret som en försiktighetsåtgärd vid samtidig användning.
- Zidovudin: Ökad risk för hemartros och hematom hos hiv-positiva hemofiliker som får samtidig behandling med zidovudin och ibuprofen har påvisats.
- Probenicid och sulfinpyrazon: Läkemedel som innehåller probenicid och sulfinpyrazon kan fördröja utsöndringen av ibuprofen.
- Baklofen: Ibuprofen kan öka toxiciteten av baklofen.
- Ritonavir: Ritonavir kan höja plasmakoncentrationen av NSAID.
- Aminoglykosider: NSAID kan minska utsöndringen av aminoglykosider.
- Kinolonantibiotika: Djurdata tyder på att risken för kramper kan öka om NSAID tas samtidigt med kinolonantibiotika. Patienter som tar NSAID och kinoloner har ökad risk för kramper.
- CYP2C9-hämmare: Samtidig administrering av ibuprofen med CYP2C9-hämmare kan öka exponeringen av ibuprofen (CYP2C9-substrat). I en studie av vorikonazol och flukonazol (CYP2C9-hämmare) sågs en ökning av exponeringen för S (+) ibuprofen med ungefär 80-100%. Sänkning av ibuprofendosen ska övervägas när potenta CYP2C9-hämmare ges samtidigt, speciellt när högdos ibuprofen ges med antingen vorikonazol eller flukonazol.

- Kaptopril: Experimentella studier visar att ibuprofen hämmar kaptoprils effekt på natriumutsöndringen.
- Kolestyramin: Vid samtidig administrering av ibuprofen och kolestyramin är absorptionen av ibuprofen fördröjd och minskad (25%). Läkemedlen ska ges med några timmars intervall.

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 hjärtmissbildning och gastroschis efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Den absoluta risken för hjärt-kärlmissbildning ökade från mindre än 1% till cirka 1,5%. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av ibuprofen orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. Under graviditetens första och andra trimester ska ibuprofen därför inte ges om det inte är helt nödvändigt. Om ibuprofen används av en kvinna som försöker bli gravid eller under graviditetens första och andra trimester, ska dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för ibuprofen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Ibuprofen ska utsättas om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

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

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension);
- nedsatt njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten (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 eller förlängd förlossning.

Ovanstående medför att ibuprofen är kontraindicerat under den tredje trimestern av graviditeten.

Amning

Ibuprofen och dess metaboliter kan passera i låga koncentrationer över till bröstmjölken. Inga skadliga effekter för spädbarn är kända i dagsläget, så vid korttidsbehandling med den rekommenderade dosen mot värk och feber är det i allmänhet inte nödvändigt att avbryta amningen.

Fertilitet

Det finns vissa belägg för att substanser som hämmar cyklo-oxygenas/prostaglandinsyntesen kan försämra kvinnans fertilitet genom påverkan på ägglossningen. Det är reversibelt vid avslutad behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid korttidsbehandling har detta läkemedel ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Listan med följande biverkningar omfattar alla kända biverkningar vid behandling med ibuprofen, även de i höga doser vid långtidsbehandling hos reumatiska patienter. Angivna frekvenser, som sträcker sig bortom mycket sällsynta rapporter, gäller vid kortidsanvändning med dagliga doser upp till högst 1200 mg ibuprofen för orala beredningar och högst 1800 mg för suppositorier.

Följande biverkningar förklaras således med att de övervägande är dosberoende och varierar mellan individer.

Biverkningar i samband med ibuprofen listas nedan. De är listade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt:

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

Inom varje frekvenskategori listas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala. Biverkningarna är mestadels dosberoende, särskilt risken för gastrointestinal blödning som beror på doseringsintervall och behandlingstid. Gastrointestinala sår, perforation eller blödning, ibland livshotande, särskilt hos äldre kan inträffa (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, dyspepsi, buksmärtor, melena, hematemes, ulcerativ stomatit, exacerbation av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter administrering. Mer sällan har gastrit observerats.

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

Kliniska studier antyder att användning av ibuprofen, särskilt vid en hög dos (2400 mg dagligen) kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke), (se avsnitt 4.4).

Exacerbation av infektionsrelaterade inflammationer (t.ex. utveckling av nekrotiserande fasciit) har inträffat vid samtidig användning av NSAID. Det kan finnas ett möjligt samband med verkningsmekanismen för NSAID.

Vid tecken på infektion eller försämring av infektion vid användning av Nurofen Apelsin ska patienten rekommenderas att uppsöka läkare utan fördröjning. En undersökning bör göras om antimikrobiell-/antibiotikabehandling bör sättas in.

Blodvärden bör kontrolleras regelbundet under långtidsbehandling.

Patienten ska instrueras att omedelbart informera läkare och inte fortsätta ta Nurofen Apelsin om symtom på överkänslighetsreaktioner uppträder. Om symtom uppträder, vilket kan inträffa även vid första användning, krävs omedelbart omhändertagande av läkare.

Patienten ska instrueras att inte fortsätta ta läkemedlet och uppsöka läkare omedelbart om svåra smärtor i övre delen av buken eller melena eller hematemes uppträder.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket sällsynta	Exacerbation av infektionsrelaterade inflammationer (t.ex. utveckling av nekrotiserande fasciit). I sällsynta fall förekommer allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner i samband med vattkoppor.
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Störning av hematopoesen (anemi, leukopeni, trombocytopeni, pancytopeni, agranulocytos). Första tecknen är: feber, halsont, ytliga munsår, influensaliknande symtom, svår utmattning, blödningar i näsa och hud. I sådana fall bör patienten rådas att sluta ta läkemedlet, att undvika all självmedicinering med smärtstillande eller febernedsättande och söka läkare.
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner bestående av1:
		Urtikaria och klåda.
	Mycket sällsynta	Svår överkänslighetsreaktion. Kan uppträda som ansiktsödem, svullen tunga, svullnad av struphuvudet, andningsbesvär, takykardi, lågt blodtryck (anafylaxi, angioödem och allvarlig chock). Exacerbation av astma.
	Ingen känd frekvens	Luftvägsreaktioner som astma, bronkospasm eller dyspne.
Psykiska störningar	Mycket sällsynta	Psykotiska reaktioner, depression.
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Centralnervösa störningar som huvudvärk, yrsel, sömnlöshet, oro, irritabilitet och trötthet.
	Mycket sällsynta	Aseptisk meningit ²
Ögon	Mindre vanliga	Synstörningar
Öron och balansorgan	Sällsynta	Tinnitus

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Hjärtat	Mycket sällsynta	Hjärtsvikt, palpitationer och ödem, hjärtinfarkt.
	Ingen känd frekvens	Kounis syndrom
Blodkärl	Mycket sällsynta	Högt blodtryck, vaskulit.
Magtarmkanalen	Vanliga	Gastrointestinala komplikationer som buksmärtor, illamående, dyspepsi, diarré, flatulens, förstoppning, halsbränna, kräkningar och lättare gastrointestinal blödning som kan orsaka anemi i sällsynta fall.
	Mindre vanliga	Gastrointestinala sår, perforation eller med blödning, ulcerativ stomatit, exacerbation av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4), gastrit.
	Mycket sällsynta	Esofagit och bildning av intestinala, diafragma-liknande strikturer, pankreatit.
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Nedsatt leverfunktion, leverskador, särskilt vid långtidsbehandling, leversvikt, akut hepatit.
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Varierande hudutslag.
	Mycket sällsynta	Svåra kutana biverkningar (SCAR) (inklusive erythema multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys) , håravfall.
	Ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom) Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) Ljuskänslighetsreaktioner
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Skada på njurvävnad (papillär nekros) och förhöjd ureakoncentrationen i blodet, kan också förekomma i sällsynta fall, förhöjd urinsyrakoncentration i blodet.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
	Mycket sällsynta	Ödem kan uppstå, speciellt hos patienter med arteriell hypertoni eller nedsatt njurfunktion, nefrotiskt syndrom, interstitiell nefrit som kan leda till akut njursvikt.
Undersökningar	Sällsynta	Minskade hemoglobinnivåer.

Beskrivning av utvalda biverkningar

¹ Överkänslighetsreaktioner vid behandling med ibuprofen har rapporterats. Dessa kan bestå av a) icke-specifika allergiska reaktioner och anafylaxi, b) luftvägsreaktioner omfattande astma, förvärrad astma, bronkospasm eller andningsbesvär, eller c) diverse hudproblem, inkluderande utslag av varierande typ, klåda, urtikaria, purpura, angioödem, och mer sällsynt, exfoliativa och bullösa dermatoser (inklusive toxisk dermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme).

² Den patogena verkningsmekanismen bakom läkemedelsinducerad aseptisk meningit är inte helt klarlagd. Tillgängliga data för NSAID-relaterad aseptisk meningit pekar på en immunreaktion (beroende på ett tidssamband mellan läkemedelsintag och försvinnande av symtom efter utsättning av läkemedel.) Att notera, enstaka fall av symtom på aseptisk meningit (såsom stel nacke, huvudvärk, illamående, feber och mental trötthet) har observerats under behandling med ibuprofen hos patienter med existerande autoimmuna sjukdomar (såsom systemisk lupus erythematosus och blandad bindvävssjukdom).

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
www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Intag av ibuprofendoser på mer än 400 mg/kg kan orsaka toxiska symtom. Risk för toxiska effekter ska inte uteslutas med en dos över 100 mg/kg.

a) Symtom på överdosering

Symtom på överdosering kan vara illamående, kräkningar, buksmärtor eller mer sällan, diarré. Nystagmus, dimsyn, tinnitus, huvudvärk och magtarmblödning kan också förekomma. Vid mer allvarliga förgiftningar ses påverkan på centrala nervsystemet såsom vertigo, yrsel, dåsighet och ibland upprymdhet, desorientering, medvetandeförlust och koma. Ibland utvecklar patienten kramp. Långvarig användning av högre doser än rekommenderat eller överdosering kan orsaka renal tubulär acidosis och hypokalemi. Vid allvarlig förgiftning kan metabolisk acidosis förekomma. Hypotermi och hyperkalemi kan inträffa och protrombintiden/INR kan förlängas, förmodligen beroende på interaktion med cirkulerande koagulationsfaktorer. Akut njursvikt, leverskada, hypertoni, andningsdepression och cyanos kan förekomma. Astman kan försämrats hos astmatiker.

b) Behandling vid överdosering

Det finns ingen särskild antidot.

Behandlingen ska vara symtomatisk och stödjande och inkluderar fria luftvägar och monitorering av hjärtfunktion och vitala tecken tills tillståndet är stabilt. Överväg oral administrering av aktivt kol eller magtömning om patienten inkommer inom en timme efter intag av potentiellt toxisk mängd. Om ibuprofen redan har absorberats kan alkaliska substanser ges för att främja utsöndring av surgjort ibuprofen i urinen. Kramper som är frekventa eller förlängda bör behandlas med intravenöst diazepam eller lorazepam. Bronkvidgande ges vid astma. Giftinformationscentralen bör kontaktas för råd.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

ATC-kod: M01AE01

Ibuprofen tillhör gruppen icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). Effekten har visats i vanliga inflammatoriska djurmodeller genom att hämma prostaglandinsyntesen. Hos människor reducerar ibuprofen inflammatorisk smärta, svullnad och feber. Ibuprofen hämmar även trombocyttaggregationen reversibelt.

Den kliniska effekten av ibuprofen har visats vid behandling av lätt till medelsvår smärta som tandvärk, huvudvärk och vid feber.

Den analgetiska dosen för barn är 7 - 10 mg/kg/dos och högst 30 mg/kg/dag. Nurofen Apelsin innehåller ibuprofen och har febernedsättande effekt inom 15 minuter och sänker feber hos barn i upp till 8 timmar, påvisades i en öppen studie.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Inga särskilda farmakokinetikstudier på barn har utförts. Litteraturdata bekräftar att absorption, metabolism och elimination av ibuprofen hos barn sker på samma sätt som för vuxna.

Efter peroralt intag av ibuprofen absorberas det delvis i magen och senare helt i tunntarmen. Efter metabolisering i levern (hydroxylering, karboxylering, konjugering) elimineras de farmakologiskt inaktiva metaboliterna helt, främst renalt (90%), men även via gallvägarna. Eliminationshalveringstiden hos såväl friska personer som hos patienter med lever- och njursjukdomar är 1,8 till 3,5 timmar. Plasmaproteinbindningen är ca 99%.

Nedsatt njurfunktion

Då både ibuprofen och dess metaboliter främst utsöndras via njurarna kan det för patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion leda till ändrade farmakokinetiska egenskaper för läkemedlet. Hos patienter med nedsatt njurfunktion och proteinbindning har högre plasmanivåer av totalt ibuprofen och obundet (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 avlägsnas via hemodialys (se även avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Alkoholorsakad leversjukdom med lätt till medelsvår leverfunktionsnedsättning resulterade inte i påtagligt ändrade farmakokinetiska parametrar. Leversjukdom kan ändra dispositionen för ibuprofens kinetik.

Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh score 6-10) behandlade med racemiskt ibuprofen observerades i genomsnitt en fördubbling av halveringstiden och enantiomera AUC-värden (S/R) var signifikant lägre än hos friska kontroller, vilket tyder på försämring av metabol omvandling av (R)-ibuprofen till aktiv (S)-enantiomer (se avsnitt 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Subkronisk och kronisk toxicitet för ibuprofen i djurförsök visade främst på skador och ulcerationer i gastrointestinaltrakten. *In vitro* och *in vivo* studier visade inte på någon mutagen klinisk relevant potential för ibuprofen. Vid studier på råtta och mus sågs ingen karcinogen effekt hos ibuprofen.

Ibuprofen hämmar ovulationen hos kanin och orsakade implantationsstörningar hos ett flertal arter (kanin, råtta, mus). Experimentella studier på råtta och kanin har visat att ibuprofen passerar placenta. Efter administrering av modertoxiska doser uppträdde en ökad incidens av missbildningar (ventrikulär septumdefekt) hos rättans avkomma.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Natriumklorid
Sackarinnatrium
Polysorbat 80
Domifenbromid
Flytande maltitol
Glycerol
Xantangummi
Apelsinsmak (innehåller vetestärkelse)
Renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

50 ml, 100 ml och 150 ml flaska: 2 år

30 ml flaska: 1 år

Efter att flaskan öppnats: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brunfärgad PET-flaska med ett vitt HDPE barnskyddande lock med LDPE-insats.

Förpackningen innehåller doseringshjälpmedel.

- En PP-doseringssked med dubbla ändar; en 2,5 ml sked med 1,25 ml innermarkering på ena sidan och en 5 ml sked på andra sidan.
- En 5 ml doseringsspruta bestående av en PE-kolv och en PP-sprutcylinder och som är graderad 1,25 ml, 2,5 ml, 3,75 ml och 5 ml. Förpackningar med doseringsspruta har en-PE insats i flaskmynningen.

Förpackningar om 30 ml, 50 ml, 100 ml och 150 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Reckitt Benckiser Healthcare (Scandinavia) A/S
Vandtårnsvej 83A
DK-2860 Søborg
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41889

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 januari 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 2015-08-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-03