FASS

# Ibumetin®

M (℞) Ff

**Orifarm Generics AB**

Tablett 400 mg

(en vit, oval och filmdragerad tablett med brytskåra och 15,7 mm längd)

Antiinflammatoriskt medel med smärtstillande och febernedsättande verkan

**Aktiv substans:**

Ibuprofen

**ATC-kod:**

M01AE01

Läkemedel från Orifarm Generics AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Ibumetin®** tablett 400 mg och 600 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé:* 2022-12-28.

## Indikationer

*Tabletter 400 mg:*

Akuta smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet. Feber vid förkylningssjukdomar. Dysmenorré utan organisk orsak. Artros, reumatoid artrit.

*Tabletter 600 mg:*
Artros, reumatoid artrit.

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

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.

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

# Dosering

Dosering

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.

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

*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 1 200 mg per dygn. Engångsdoser över 400 mg har inte påvisats ge ytterligare analgetisk effekt.
*Barn 6–12 år (över 20 kg):* 200 mg 1–3 gånger per dygn.

Tabletter rekommenderas inte till barn under 6 års ålder.

För barn och ungdomar, ska läkare kontaktas om behov av fortsatt medicinering kvarstår efter 3 dagar eller om symptomen försämras.

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

*Reumatiska sjukdomar*

1 tablett 400 mg 3 gånger dagligen eller 1 tablett 600 mg 3 gånger dagligen. Det bör vara minst 4-6 timmar mellan doserna. För att snabbare lindra morgonstelheten kan första dosen ges på fastande mage. Dosen bör reduceras vid njurinsufficiens. Maximal dygnsdos 2 400 mg.

*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 Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

*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 Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

*Administreringssätt*
Tabletten kan delas i två lika stora doser.
Ibumetin tabletter bör sväljas hela utan att tuggas, krossas eller sugas på och sköljas ned med ett glas vatten. Detta för att undvika oralt obehag och svalgirritation.

För snabbare effekt kan dosen ges på fastande mage. Det rekommenderas att patienter med känslig mage tar ibuprofen med mat.

## 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 Dosering och gastrointestinala och kardiovaskulära effekter nedan).

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

Vid samtidig konsumtion av alkohol kan biverkningar relaterade till den aktiva substansen, särskilt de som berör mag-tarmkanalen och centrala nervsystemet, öka vid användning av NSAID.

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.

*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.

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 (t ex hjärtinfarkt eller stroke). Epidemiologiska studier har generellt sett inte antytt något samband mellan en låg dos av ibuprofen (t ex ≤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.

Försiktighet erfordras vid behandling av patienter som haft högt blodtryck och/eller hjärtsvikt, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med behandling med NSAID.

*Gastrointestinal blödning, magsår och perforation*
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 är högre vid ökade doser av NSAID hos patienter med anamnes på ulcus, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation (se avsnitt Kontraindikationer), och hos äldre patienter. Patienter med ovan nämnda riskfaktorer bör börja behandling på lägsta möjliga dos.

Behandling med slemhinneskyddande läkemedel (t ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, liksom för patienter som behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel, som kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt Interaktioner).

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

selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocytaggregationshämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt Interaktioner).

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 såsom ulcerös colit och Crohns sjukdom, då dessa tillstånd kan försämras (se avsnitt Biverkningar).

*Renala effekter*
Försiktighet bör iakttas hos dehydrerade patienter.
Det finns en risk för nedsatt njurfunktion särskilt hos dehydrerade barn, ungdomar och äldre.

Liksom för andra NSAID-preparat har administrering av ibuprofen under lång tid resulterat i papillär nekros och andra patologiska förändringar i njuren. Njurtoxicitet har också setts hos de patienter där renala prostaglandiner har en kompensatorisk roll vid bibehållandet av normal renal perfusion. Hos dess 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 och patienter som behandlas med diuretika eller ACE-hämmare. Symtomen är vanligtvis reversibla vid utsättande av NSAID-preparatet.

Till patienter med nedsatt njur-, lever- eller hjärtfunktion ska lägsta effektiva dos användas, under kortast möjliga tid och

njurfunktionen ska övervakas särskilt för långtidsbehandlade patienter (se avsnitt Kontraindikationer).

*Hematologiska effekter*
Ibuprofen kan hämma trombocytaggregationen och kan därmed orsaka förlängd blödningstid.

*Andningssvårigheter*
Försiktighet krävs om ibuprofen administreras till patienter som har eller tidigare haft bronkialastma, kronisk rinit eller allergisk sjukdom, eftersom ibuprofen har rapporterats orsaka bronkialspasm, urtikaria eller angioödem hos sådana patienter.

*Allvarliga hudreaktioner*
Allvarliga hudreaktioner, varav vissa livshotande, inräknat exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i mycket sällsynta fall vid användning av NSAID-preparat (se avsnitt Biverkningar). Patienter verkar löpa störst risk för dessa reaktioner tidigt under behandlingen, då reaktionen oftast uppträder inom behandlingens första månad. Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med läkemedel som innehåller ibuprofen. Behandling med ibuprofen ska avslutas vid första tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner, såsom hudutslag, sår på slemhinnor eller något annat tecken på överkänslighet.

*Maskering av symtom på underliggande infektioner*
I likhet med andra NSAID kan Ibumetin 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 Ibumetin administreras mot feber eller för smärtlindring vid infektioner rekommenderas övervakning av infektionen. Om patienten inte är inlagd på sjukhus ska hen kontakta läkare om symtomen kvarstår eller förvärras.
I sällsynta fall kan allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner ha sitt ursprung i varicella.
NSAIDs bidragande roll i försämringen av dessa infektioner kan inte uteslutas. Därför rekommenderas det att undvika behandling med Ibumetin vid varicella.

*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.

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 försämras av NSAID.
Information om hjälpämnen
Ibumetin tabletter innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos -galaktosmalabsorption.

## Interaktioner

*Följande kombinationer med Ibumetin bör undvikas:*

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

*Trombocytaggregationshämmande medel:* NSAID-preparat bör inte kombineras med trombocytaggregationshämmande medel såsom tiklopidin pga. additiv hämning av trombocytfunktionen (se nedan).

*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 (se nedan).

*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 acetylsalicylsyra (ASA) på trombocytaggregation 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 Farmakodynamik).

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

*Mifepriston:* En sänkning av läkemedlets effekt kan teoretiskt förekomma på grund av antiprostaglandin-egenskaper hos ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive 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 sällsynta rapporter om hypoglykemi hos patienter som behandlats både med sulfonureider och ibuprofen.

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

*Följande kombinationer med Ibumetin kan kräva dosanpassning:*
NSAID kan minska effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel.
Diuretika kan också öka risken för nefrotoxicitet av NSAID.
NSAID kan minska utsöndringen av aminoglykosider. *Barn:*
Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling med ibuprofen och aminoglykosider.

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

*ACE-hämmare och angiotensin-II-antagonister:* Ökad risk för akut njursvikt, vanligen reversibel, 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 Varningar och försiktighet).

*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 gastrointestinalkanalen. Denna risk ökar vid kombinationsbehandling. Mekanismen kan eventuellt sammanhänga med ett minskat upptag av serotonin i trombocyterna (se avsnitt Varningar och försiktighet).

*Ciklosporin:* Administrering av NSAID-läkemedel samtidigt med ciklosporin anses kunna öka risken för nefrotoxicitet pga minskad syntes av prostacyklin i njuren. Vid kombinationsbehandling måste därför njurfunktionen följas noggrant.

*Kaptopril*: Experimentella studier talar för att ibuprofen motverkar effekten av kaptopril på natriumutsöndringen.

*Kolestyramin:* Vid samtidig administrering av ibuprofen och kolestyramin förlångsammas 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 prostacyklin i njuren. Vid kombinationsbehandling måste därför njurfunktionen följas noggrant.

*Metotrexat*: Risken för eventuell interaktion mellan NSAID-preparat och metotrexat måste beaktas vid lågdosbehandling med metotrexat, framförallt hos patienter med nedsatt njurfunktion. När kombinationsbehandling genomföres bör njurfunktionen följas. Försiktighet bör iakttas om både NSAID och metotrexat ges inom 24 timmar, då plasmahalten av metotrexat kan öka och resultera i ökad toxicitet (se ovan).

*Kortikosteroider:* Samtidig behandling ger ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning.

*Trombocytaggregationshämmare:* Ökad risk för gastrointestinal blödning (se ovan).

*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(+)-ibuprofen 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.

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

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av ibuprofen orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort tid efter behandlingsstarten och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter

behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska Ibumetin därför användas endast då det är absolut nödvändigt. Om Ibumetin används av en kvinna som önskar bli gravid, eller tas under den första och andra trimestern av graviditeten bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för ibuprofen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Ibumetin ska sättas ut om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

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

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

Modern och fostret, vid graviditetens slut, för:

- Förlängd blödningstid
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Följaktligen är Ibumetin kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten.

## Amning

Ibuprofen passerar över i modersmjölk, men med terapeutiska doser under korttidsbehandling synes risk för påverkan på barnet

osannolik. Om däremot längre behandling ordineras ska tidig avvänjning övervägas.

## Fertilitet

Användning av ibuprofen kan minska fertilitet och rekommenderas inte till kvinnor som önskar bli gravida. Uppehåll i ibuprofenbehandling av kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsundersökningar bör övervägas.

## Trafik

Vid behandling med Ibumetin kan reaktionsförmågan nedsättas hos vissa patienter. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning.

## Biverkningar

Biverkningsmönstret som rapporterats för ibuprofen liknar det för andra NSAID.

Gastrointestinala besvär

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

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

Hud- och subkutana vävnadsbesvär

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

Hjärt- kärlbesvär
Kliniska studier antyder att användning av ibuprofen, särskilt vid hög dos (2400 mg/dag) kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t ex hjärtinfarkt eller stroke, se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Blod- och lymfaktiska systembesvär
Ibuprofen kan orsaka förlängning av blödningstiden genom reversibel hämning av trombocytaggregationen.

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

Biverkningarna möjligen relaterade till ibuprofen är sammanställda enligt MedDRA klassificering av organsystem och frekvens. Följande frekvenskategorier används:
Mycket vanliga (≥1/10), Vanliga (≥ 1/100, <1/10), Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), Mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|---|---|---|
| Infektioner och infestationer | Mindre vanliga | Rinit |
| | Sällsynta | Aseptisk meningit (se avsnitt Varningar och försiktighet) |
| Blodet och lymfsystemet | Mindre vanliga | Leukopeni, trombocytopeni, agranulocytos, aplastisk anemi och hemolytisk anemi |
| Immunsystemet | Mindre vanliga | Överkänslighet |
| | Sällsynta | Anafylaktisk reaktion |
| Psykiska störningar | Mindre vanliga | Sömnlöshet, ångest |
| | Sällsynta | Depression, konfusion |
| Centrala och perifera nervsystemet | Vanliga | Huvudvärk, yrsel |
| | Mindre vanliga | Parestesi, somnolens |
| | Sällsynta | Optikusneurit |
| Ögon | Mindre vanliga | Synrubbningar |
| | Sällsynta | Toxisk optisk neuropati |
| Öron och balansorgan | Mindre vanliga | Hörselskador |
| | Sällsynta | Tinnitus, yrsel |
| Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum | Mindre vanliga | Astma, bronkospasm, dyspné |
| Magtarmkanalen | Vanliga | Dyspepsi, diarré, illamående, kräkningar, buksmärtor, flatulens, förstoppning, melena, |

| | | |
|---|---|---|
| | | hematemes, gastrointestinal blödning |
| | Mindre vanliga | Gastrit, ulcus (ventriculi et duodeni), sår i munnen, gastrointestinal perforering |
| | Mycket sällsynta | Pankreatit |
| | Ingen känd frekvens | Försämrad kolit, Crohns sjukdom |
| Lever och gallvägar | Mindre vanliga | Hepatit, gulsot, onormal leverfunktion |
| | Sällsynta | Leverskador |
| | Mycket sällsynta | Leversvikt |
| Hud och subkutan vävnad | Vanliga | Hudutslag |
| | Mindre vanliga | Urtikaria, pruritus, purpura, angioödem, |
| | | fotosensitivitet |
| | Mycket sällsynta | Svåra former av hudreaktioner (erythema multiforme, bullösa reaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys). |
| | Ingen känd frekvens | Biverkningar med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom). |

| | | |
|---|---|---|
| | | Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP). |
| Njurar och urinvägar | Mindre vanliga | Nefrotoxicitet i olika former, t ex tubulointerstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, njursvikt |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Vanliga | Trötthet |
| | Sällsynta | Ödem |
| Hjärtat | Ingen känd frekvens | Hjärtsvikt, myokardiell infarkt (se avsnitt Varningar och försiktighet) |
| Blodkärl | Ingen känd frekvens | Hypertension |

*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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

# Överdosering

*Toxicitet.* Risk för symtom vid doser >80-100 mg/kg. Vid doser >200 mg/kg finns risk för allvarliga symtom, dock med 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 intoxikation även efter ventrikeltömning, 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 magtarmkanalen som illamående, buksmärtor, kräkningar, (eventuellt blodtillblandande) samt huvudvärk, tinnitus, omtöckning, nystagmus. Vid höga doser medvetslöshet, kramper (främst barn). Bradykardi, blodtrycksfall. Vid allvarlig förgiftning kan metabolisk acidos förekomma. Hypernatremi, njurpåverkan, hematuri. Eventuellt leverpåverkan. Hypotermi och ARDS finns rapporterat i enstaka fall.

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

# Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Ibumetin 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 sammanhänger sannolikt med dess förmåga att hämma prostaglandinsyntesen. Ibuprofen förlänger blödningstiden genom reversibel hämning av trombocytaggregationen.

Klinisk effekt och säkerhet

Experimentella data antyder att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser acetylsalicylsyra (ASA) på trombocytaggregation kompetitivt när de doseras tillsammans. Vissa farmakodynamiska studier har visat att en minskad effekt av acetylsalicylsyra på tromboxanbildning och trombocytaggregation 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 Interaktioner).

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 Kontraindikationer).

# Farmakokinetik

Absorption

Ibuprofen absorberas snabbt från magtarmkanalen med 80-90%-ig biotillgänglighet. Maximal koncentration i serum uppnås en till två timmar efter administration. Vid administration tillsammans med mat är maximal serumkoncentration lägre och uppnås långsammare än vid administration på fastande mage. Mat påverkar inte markant den totala biotillgängligheten.

Distribution

Ibuprofen binds i stor utsträckning till 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-hydroxi-ibuprofen och 3-karboxi-ibuprofen. 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 i farmakokinetisk profil och utsöndring mellan unga och äldre.

*Barn*
Systemisk exponering av ibuprofen efter viktjusterade terapeutiska doser (5 mg till 10 mg per kilogram kroppsvikt) till barn ett år och äldre, förefaller lika den hos vuxna. Barn 3 månader till 2,5 år förefaller ha högre distributionsvolym (l/kg) och clearance (l/kg/h) för ibuprofen än barn >2,5 år till 12 år.

*Nedsatt njurfunktion*
Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion har ökad obunden (S)-ibuprofen, högre AUC-värden för (S)-ibuprofen och ökad enantiomer-AUC(S/R)-kvot rapporterats jämfört med friska kontroller.

Hos patienter med njursjukdom i slutskede som erhåller dialys var medelvärdet av den fria fraktionen av ibuprofen cirka 3% jämfört med cirka1% hos friska frivilliga. Svår njurfunktionsnedsättning kan resultera i ackumulering av ibuprofenmetaboliter. Klinisk betydelse av denna effekt är inte känd. Metaboliterna kan elimineras med hjälp av hemodialys. (se avsnitt Dosering, Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

*Nedsatt leverfunktion*
Alkoholorsakad leversjukdom med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion resulterade inte i påtagligt ändrade farmakokinetiska parametrar.

Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pughs score 6-10) behandlade med racemiskt ibuprofen observerades i genomsnitt en tvåfaldig förlängning av halveringstid en och den enantiomera AUC-kvoten (S/R) var signifikant lägre än hos friska kontroller, vilket tyder på en försämring av metabol

överföring av (R)-ibuprofen till den aktiva (S)-enantiomeren (se avsnitt Dosering, Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

## Prekliniska uppgifter

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

## Innehåll

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En filmdragerad tablett innehåller ibuprofen 400 mg respektive 600 mg.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 40 mg respektive 60 mg.

### Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat 40 mg, respektive 60 mg, mikrokristallin cellulosa, potatisstärkelse, talk, hypromellos, magnesiumstearat, kolloidal kiseldioxid, kroskarmellosnatrium, propylenglykol.

## Blandbarhet

Ej relevant.

## Miljöpåverkan

*Miljöinformationen för ibuprofen är framtagen av företaget Recordati för Pedea®*

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av ibuprofen kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.
Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att ibuprofen är persistent, då data saknas.
Bioackumulering: Ibuprofen har låg potential att bioackumuleras.

# Detaljerad miljöinformation

## Environmental Risk Classification

### Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6}$ *A(100-R)

PEC = 28.94 µg/L

Where:

A = 211 215.6728 kg (210 472.4563 kg ibuprofen, 467.9202 kg dexibuprofen, 275.2963 kg ibuprofen-D,L-lysin) (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA) (Ref I).
R = 0 % removal rate

P = number of inhabitants in Sweden = $10 *10^{6}$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. II)
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. II)

### Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Risk of environmental impact of ibuprofen cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available.

### Degradation

The potential for persistence of ibuprofen cannot be excluded, due to lack of data.

### Bioaccumulation

*Partitioning coefficient:*
e.g. Log $D_{ow}$ = 0.45 at pH 7.4 (Ref III)

*Justification of chosen bioaccumulation phrase:* Since log $D_{ow}$ < 4 at pH 7.4, the substance has low potential for bioaccumulation.

References


I. Data from IQVIA ”Consumption assessment in kg for input to environmental classification v1 - updated 2023 (data 2022)”.
II. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
III. Chemspider. 2023. http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.3544.html


## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

5 år.

### Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

## Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett

Ibumetin 400 mg är en vit, oval och filmdragerad tablett med brytskåra och 15,7 mm längd.
Ibumetin 600 mg är en vit, oval och filmdragerad tablett med brytskåra och 17 mm längd.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## Förpackningsinformation

*Tablett 400 mg* en vit, oval och filmdragerad tablett med brytskåra och 15,7 mm längd
30 tablett(er) blister, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandhygienist, tandläkare
100 tablett(er) burk, 104:69, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare
250 tablett(er) burk, 223:60, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare
10 tablett(er) blister, receptfri (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
20 tablett(er) blister, receptfri (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
20 tablett(er) blister, receptfri (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
*Tablett 600 mg* vita, filmdragerade, ovala med brytskåra, 10,0 × 17,0 mm
30 tablett(er) blister, 79:35, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare
100 tablett(er) burk, 124:58, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

250 tablett(er) burk, *tillhandahålls ej*