

Tradil®

R EF

Nordic Drugs

Filmdragerad tablett 300 mg

(vit, rund utan skåra)

Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel,
propionsyraderivat

Aktiv substans:

Dexibuprofen

ATC-kod:

M01AE14

Läkemedel från Nordic Drugs omfattas av Läkemedelsförsäkringen

.

Texten nedan gäller för:

Tradil® filmdragerad tablett 300 mg och 400 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2023-06-28.

Indikationer

Tradil är indicerad hos vuxna för:

- Symtomatisk behandling för lindring av smärta och inflammation vid artros.
- Akut symtomatisk behandling av menstruationssmärta (primär dysmenorré).
- Symtomatisk behandling av mild till måttlig smärta, t.ex. muskuloskeletal smärta eller tandvärk.

Kontraindikationer

Dexibuprofen får inte ges till patienter:

- med överkänslighet mot dexibuprofen, mot något annat NSAID eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Förteckning över hjälpämnena.
- hos vilka substanser med liknande verkan (t.ex. acetylsalicylsyra eller andra NSAID) utlöst attacker av astma, bronkospasm, akut rinit eller orsakat näspolyper, urtikaria eller angioneurotiskt ödem.
- med anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation relaterad till tidigare NSAID-behandling.
- med aktivt gastrointestinalt sår/blödning eller anamnes på recidiv av dessa tillstånd (två eller fler tydliga episoder av påvisad ulceration eller blödning).
- med outredda hematopoetiska störningar.
- med cerebrovaskulär blödning eller annan aktiv blödning.
- med aktiv Crohns sjukdom eller aktiv ulcerös kolit.
- med svår hjärtsvikt (NYHA-klass IV), (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- med svår njurfunktionsnedsättning ($GFR < 30$ ml/min).
- med svår dehydrering (t.ex. orsakad av kräkningar, diarré eller otillräckligt vätskeintag).
- med svår leverfunktionsnedsättning.
- under sista trimestern av graviditeten (se avsnitt Graviditet).

Dosering

Dosering

Doseringen bör anpassas efter sjukdomens allvarlighetsgrad och patientens besvär. Biverkningar kan eventuellt minimeras genom att använda den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid som krävs för att kontrollera symtomen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Maximal engångsdos dexibuprofen är 400 mg, maximal dygnsdos är 1200 mg.

Tabletterna på 400 mg kan delas i två lika stora doser. Tabletten ska placeras på en hård yta och pressas ned med pekfingrarna eller tummarna för att dela.

Artros

Rekommenderad dos är 600 till 900 mg dexibuprofen per dygn, uppdelad på upp till tre separata doser, t.ex. 400 mg två gånger per dygn eller 300 mg två till tre gånger per dygn. Dosen kan ökas upp till 1200 mg dexibuprofen per dygn för patienter med akuta tillstånd eller exacerbationer.

Dysmenorré

Rekommenderad dos är 600 till 900 mg dexibuprofen per dygn, uppdelad på upp till tre separata doser, t.ex. 400 mg två gånger per dygn eller 300 mg två till tre gånger per dygn.

Mild till måttlig smärta

Rekommenderad dos är 600 mg dexibuprofen per dygn, uppdelad på upp till tre separata doser. Vid uttalat behov hos patienter med

akuta smärttillstånd (t.ex. i samband med tandutdragning) kan dos en kortvarigt ökas upp till 1200 mg dexibuprofen per dygn.

Pediatrisk population

Dexibuprofen har inte studerats på barn och ungdomar (< 18 år): säkerhet och effekt har inte fastställts, varför medlet inte rekommenderas till dessa åldersgrupper.

Äldre

Inga särskilda doseringsändringar krävs för äldre. Emellertid måste individuell dosreduktion och utvärdering övervägas beroende på ökad känslighet för gastrointestinala biverkningar hos äldre (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion bör starta behandlingen med reducerad dos och följas noga.

Nedsatt njurfunktion

Initialdosen bör reduceras till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

De filmdragerade tabletterna kan tas tillsammans med eller utan föda (se avsnitt Farmakokinetik). Generellt är det en fördel om NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) intas tillsammans med föda för att minska gastrointestinal irritation, särskilt vid kronisk användning. Hos en del patienter kan dock insättandet av effekten förväntas bli fördröjd när tabletterna tas tillsammans med eller direkt efter måltid.

Varningar och försiktighet

Biverkningar kan minimeras genom att man använder den lägsta effektiva dosen under den kortaste tid som krävs för kontroll av symtomen (se avsnitt Dosering samt beskrivningen av gastrointestinala och kardiovaskulära risker nedan).

Försiktighet rekommenderas hos patienter:

- med systemisk lupus erythematosus och blandad bindvävssjukdom eftersom det finns ökad risk för aseptisk meningit (se avsnitt Biverkningar).
- med ärftlig störning av porfyrinmetabolism (t.ex. akut intermittent porfyri).
- med gastrointestinala sjukdomar eller med kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar (ulcerös kolit och Crohns sjukdom) i anamnesen (se avsnitt Biverkningar).
- med hypertoni och (eller) mild till måttlig hjärtsvikt eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID behandling.
- med nedsatt njurfunktion eftersom njurfunktionen kan försämrats ytterligare (se avsnitt Kontraindikationer och Biverkningar).
- med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer och Biverkningar).
- direkt efter större kirurgiska ingrepp.
- med allergisk rinit, näspolyper eller kroniska obstruktiva lungsjukdomar, eftersom det finns en ökad risk för allergiska reaktioner. Dessa kan uppstå som astmatiska anfall (s.k. analgetisk astma), Quincke-ödem eller urtikaria.

Andra NSAIDer

Användning av dexibuprofen samtidigt med NSAID, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare, bör undvikas.

Äldre

Äldre personer har ökad förekomst av biverkningar mot NSAID, i synnerhet gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara letal (se avsnitt Dosering).

Gastrointestinala risker

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation, som kan vara letal, har rapporterats för alla typer av NSAID. De har inträffat oavsett behandlingstid, med eller utan varningssymtom eller tidigare förekomst av allvarliga gastrointestinala händelser.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre med ökande NSAID-dos, hos patienter som tidigare haft sår, i synnerhet om dessa komplicerats av blödning eller perforation (se avsnitt Kontraindikationer), vid alkoholism samt hos äldre personer. Dessa patienter bör påbörja behandlingen med lägsta möjliga dos. Kombinationsbehandling med slemhinneskyddande medel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, liksom för patienter som behöver samtidig behandling med acetylsalicylsyra i lågdos eller andra läkemedel som sannolikt kan öka den gastrointestinala risken (se nedan och avsnitt Interaktioner).

Patienter med anamnes på gastrointestinala biverkningar, i synnerhet äldre personer, skall rapportera alla buksymtom (speciellt gastrointestinal blödning), i synnerhet i behandlingens inledande skede. Försiktighet bör iakttas för patienter som får samtidig medicinering som kan öka risken för ulceration eller blödning, t.ex. orala kortikosteroider, orala eller parenteral antikoagulantia (t.ex. heparin eller dess derivat, vitamin-K

antagonister såsom acenokumarol eller warfarin, och icke-vitamin-K antagonister såsom rivaroxaban, apixaban eller dabigatran), selektiva seretoninåterupptagshämmare eller trombocyt aggregationshämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt Interaktioner).

Då gastrointestinal blödning eller ulceration uppträder hos patienter som behandlas med dexibuprofen skall behandlingen avbrytas.

NSAID skall ges med försiktighet till patienter med inflammatorisk gastrointestinal sjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) i anamnes en eftersom deras tillstånd kan förvärras (se avsnitt Biverkningar).

Överkänslighet

Liksom med andra NSAID kan allergiska reaktioner, inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, också förekomma utan tidigare exponering för läkemedlet.

Svåra akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock) förekommer mycket sällan. Behandlingen ska avbrytas efter att de första tecknen på en överkänslighetsreaktion uppkommit efter ibuprofenintag. Medicinskt väsentliga åtgärder måste vidtas av erfarna personer i enlighet med symtomen.

Effekter på luftvägarna

Bronkospasm kan framkallas hos patienter som lider av eller som tidigare haft bronkialastma eller allergisk sjukdom.

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Adekvat uppföljning och rådgivning krävs för patienter med

anamnes på hypertoni och/eller lindrig till måttlig kronisk hjärtsvikt, då vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska studier antyder att användning av ibuprofen, särskilt vid en hög dos (2400 mg/dag), kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Epidemiologiska studier har generellt sett inte antytt något samband mellan en låg dos av ibuprofen (t.ex. ≤ 1200 mg/dag) och en ökad risk för arteriella trombotiska händelser. Även om det finns begränsade data om den arteriella trombotiska risken vid användning av dexibuprofen är det rimligt att anta att risken förknippad med en hög dos av dexibuprofen (1200 mg/dag) liknar den som är förknippad med en hög dos av ibuprofen (2400 mg/dag). Patienter med okontrollerad hypertoni, hjärtsvikt (NYHA II-III), etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom ska endast behandlas med dexibuprofen efter noggrant övervägande och höga doser (1200 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 dexibuprofen (1200 mg/dag) krävs.

Effekter på njure och lever

Försiktighet krävs för patienter med lever-och njursjukdom; risken för vätskeretention, ödem och försämrad njurfunktion måste då beaktas. Om dexibuprofen används till dessa patienter skall dosen hållas så låg som möjligt och njurfunktionen följas med regelbundna kontroller.

Dexibuprofen kan, liksom andra NSAID, associeras med njurbiverkningar som kan leda till glomerulär nefrit, interstitiell nefrit, renal papillarnektros, nefrotiskt syndrom och akut njursvikt (se avsnitten Dosering, Kontraindikationer och Interaktioner).

Liksom andra NSAID kan dexibuprofen öka plasmanivåerna av ureakväve och kreatinin.

Liksom andra NSAID kan dexibuprofen orsaka övergående mindre ökningar i vissa levervärden och även signifikanta ökningar av ASAT och ALAT. I händelse av en kliniskt relevant ökning av dessa parametrar måste behandlingen avbrytas (se avsnitten Dosering och Kontraindikationer).

I allmänhet kan vanemässig användning av analgetika, särskilt vid kombination av olika analgetiska läkemedel, leda till bestående njurskador med risk för njursvikt (analgetisk nefropati).

Kombinationer med ibuprofen eller andra NSAID (inklusive receptfria preparat och selektiva COX-2-hämmare) bör således undvikas.

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner - vissa av dem letala - däribland exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med NSAID-användning (se avsnitt Biverkningar). Patienterna tycks löpa störst risk att drabbas av dessa reaktioner tidigt i behandlingsförloppet, då reaktionerna i majoriteten av fall uppträtt under den första behandlingsmånaden. Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med läkemedel som innehåller ibuprofen.

Dexibuprofen skall sättas ut vid första tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner, såsom hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

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 dexibuprofen vid vattkoppor.

Koagulering

I likhet med andra NSAID kan dexibuprofen reversibelt hämma trombocyttaggregation och trombocytfunktion och förlänga blödningstiden. Försiktighet ska iakttas för patienter med hemorragisk diates och andra koagulationsrubbningar, liksom när dexibuprofen ges samtidigt med orala antikoagulantia (se avsnitt interaktioner).

Data från prekliniska studier indikerar att trombocyt aggregationshämningen med acetylsalicylsyra i lågdos kan försämrats om ett NSAID-preparat som dexibuprofen ges samtidigt. Denna interaktion skulle kunna minska den hjärt-kärlprotektiva effekten. Om samtidig användning av acetylsalicylsyra i lågdos är indicerad krävs därför särskild försiktighet, om behandlingsperioden överskrider korttidsanvändning (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).

Maskering av symtom på underliggande infektioner

Tradil kan maskera symtom på infektioner, vilket kan leda till att insättning av lämplig behandling fördröjs och därmed orsakar ett sämre utfall av infektionen. Detta har iakttagits vid

samhällsförvärvade bakteriella lunginflammationer och bakteriella komplikationer av varicella. När Tradil administreras för smärtlindring vid infektioner rekommenderas övervakning av infektionen. Om patienten inte är inlagd på sjukhus ska denne kontakta läkare om symtomen kvarstår eller förvärras.

Läkemedelsinducerad huvudvärk

Långvarig användning av alla typer av smärtstillande läkemedel för huvudvärk kan göra huvudvärken värre. Om denna situation upplevs eller misstänks, bör medicinsk rådgivning erhållas och behandlingen avbrytas. Diagnosen läkemedelsinducerad huvudvärk (MOH) bör misstänkas hos patienter som har huvudvärk ofta eller dagligen trots (eller på grund av) regelbunden användning av läkemedel mot huvudvärk.

Ytterligare varningar och försiktighet som ska iakttas före användning

Patienter som får långtidsbehandling med dexibuprofen bör som en försiktighetsåtgärd följas upp under behandlingen (njur- och leverfunktion samt hematologisk funktion/blodstatus).

Interaktioner

Informationen i detta avsnitt baseras på tidigare erfarenheter av dexibuprofen och andra NSAID.

Generellt bör NSAID användas med försiktighet tillsammans med andra läkemedel som kan öka risken för gastrointestinal ulceration, gastrointestinal blödning eller njurfunktionsnedsättning.

Samtidig användning rekommenderas inte:

Andra NSAID och salicylater (acetylsalicylsyra som smärtstillande behandling): Samtidig användning av andra NSAID, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare skall undvikas eftersom samtidig behandling med olika NSAID kan öka risken för gastrointestinal ulceration och blödning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Acetylsalicylsyra (som antitrombotisk behandling): Samtidig administrering av dexibuprofen 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 Farmakodynamik). Även om inga data finns tillgängliga för dexibuprofen är det rimligt att anta att en liknande interaktion kan finnas mellan dexibuprofen (= S(+)-ibuprofen) (den farmakologiskt aktiva enantiomeren hos ibuprofen) och låga doser av acetylsalicylsyra.

Metotrexat:

NSAID hämmar den tubulära sekretionen av metotrexat och vissa metaboliska interaktioner kan uppstå med minskad clearance av metotrexat som följd. Administrering av dexibuprofentabletter inom 24 timmar

före eller efter administrering av metotrexat kan leda till en förhöjd koncentration av metotrexat och en ökning av dess toxiska effekter.

Därför ska samtidig användning av NSAID-preparat och metotrexat i högdos undvikas.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling med:

Antihypertensiva medel:

(ACE-hämmare, beta-receptorblockerare eller angiotensin II-receptorantagonister) och diuretika: NSAID preparat kan reducera effekten av dessa läkemedel.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig administrering av ACE-hämmare, beta-receptorblockerare eller angiotensin-II-receptorantagonister och medel som hämmar cyklooxygenas resultera i ytterligare försämring av njurfunktionen inklusive eventuell akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel.

Därför ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna bör vara tillräckligt hydrerade och man bör överväga att kontrollera njurfunktionen efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet under behandlingen.

Diuretika kan öka risken för nefrotoxicitet av NSAID.

Ciklosporin, takrolimus, sirolimus och aminoglykosidantibiotika:

Samtidig behandling med NSAID kan öka risken för njurtoxicitet på grund av minskad syntes av prostaglandiner i njuren. Vid kombinationsbehandling måste njurfunktionen övervakas noggrant, speciellt hos äldre.

Kortikosteroider: Ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Antikoagulantia:

NSAID kan förstärka effekten av antikoagulantia, såsom heparin eller dess derivat, vitamin-K antagonister som acenokumarol eller warfarin, och orala antikoagulantia av icke-vitamin-K antagonist -typ såsom rivaroxaban, apixaban eller dabigatran (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Digoxin, fenytoin, litium:

Samtidig användning av dexibuprofen med digoxin, fenytoin eller litiumberedningar kan öka serumnivåerna för dessa läkemedel. Kontroller av litiumnivåer i serum är nödvändiga, kontroller av digoxinnivåer i serum och fenytoinnivåer i serum rekommenderas.

Metotrexat:

Risken för eventuella interaktioner vid lågdosbehandling med metotrexat bör beaktas, speciellt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Vid kombinationsbehandling bör njurfunktionen övervakas.

Sulfonylurea:

Kliniska undersökningar har visat interaktioner mellan NSAID och antidiabetika (sulfonylurea). Även om inga interaktioner mellan ibuprofen eller dexibuprofen och sulfonylurea har beskrivits rekommenderas en kontroll av blodglukosvärden som en försiktighetsåtgärd vid samtidig användning.

Kinolonantibiotika:

Data från djurförsök indikerar att NSAID kan öka risken för kramper i samband med kinolonantibiotika. Patienter som tar NSAID och kinoloner kan ha ökad risk för att utveckla kramper.

CYP 2C9 hämmare:

Samtidig administrering av dexibuprofen med CYP2C9 hämmare kan öka exponeringen av dexibuprofen (CYP2C9-substrat). I en studie med vorikonazol och flukonazol (CYP2C9)-hämmare) kunde en ökning i exponeringen av S(+) - ibuprofen med ungefär 80 till 100% visas. Minskning av dexibuprofendosen bör övervägas vid samtidig administrering med potenta CYP2C9-hämmare, särskilt när högdos dexibuprofen administreras tillsammans med vorikonazol eller flukonazol.

Trombocyttaggregationshämmande medel och selektiva serotoninåterupptagsämmare (SSRI):

Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Kaliumsparande diuretika:

Samtidig administrering av ibuprofen och kaliumsparande diuretika kan leda till hyperkalemi (kontroll av kaliumhalt i serum rekommenderas).

Zidovudin (Azidothymidine):

Ökad risk för hematologisk toxicitet när NSAID ges med zidovudin. Det finns bevis för en ökad risk för hemartros och hematom hos HIV positiva patienter med hemofili som får samtidig behandling med zidovudin och ibuprofen.

Probenecid och sulfinpyrazon:

Läkemedel som innehåller probenecid eller sulfinpyrazon kan fördröja utsöndringen av ibuprofen.

Baklofen:

Baklofentoxicitet kan utvecklas efter insättning av ibuprofen.

Pemetrexed

Höga doser av NSAID kan öka koncentrationen av pemetrexed. Hos patienter med mild till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance från 45 till 79 ml/min), bör samtidig användning av dexibuprofen i höga doser undvikas 2 dagar före och 2 dagar efter pemetrexedadministrering.

Alkohol

Överdriven alkoholkonsumtion under NSAID behandling kan förvärra gastrointestinala biverkningar.

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha en negativ inverkan på graviditeten och/eller embryots/fostrets utveckling.

Data från epidemiologiska studier tyder på ökad risk för missfall, hjärtmissbildning och gastroschis efter användning av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1% till ca. 1,5 %. Denna risk förmodas öka med behandlingens dos och duration.

Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt embryo/fetal död. Dessutom har ökad incidens av flera olika

missbildningar, däribland kardiovaskulära, rapporterats för djur som fått prostaglandinsynteshämmare under den organogenetiska perioden (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Från och med den 20:e graviditetsveckan kan användning av Tradil orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort efter behandlingsstarten och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om förträngning av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, varav de flesta försvann efter avslutad behandling. Under graviditetens första och andra trimester ska Tradil därför inte ges, såvida det inte är helt nödvändigt. Om Tradil används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under graviditetens första eller andra trimester, ska dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och förträngning av ductus arteriosus vid exponering för Tradil under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Tradil ska sättas ut om oligohydramnios eller förträngning av ductus arteriosus upptäcks.

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

- Kardiopulmonell toxicitet (för tidig förträngning/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- Njurinsufficiens (se ovan)

Modern och den nyfödda kan vid graviditetens slut utsättas för:

- Ökad blödningstid beroende på en antiaggregationseffekt hos trombocyterna, som kan förekomma redan vid mycket låga doser.

- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

Tradil är därför kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt Kontraindikationer och Prekliniska uppgifter).

Amning

Ibuprofen passerar i liten utsträckning över i modersmjölk. Amning är möjlig om doseringen av dexibuprofen är låg och behandlingstiden kort.

Fertilitet

Läkemedel som hämmar syntesen av cyklooxygenas/prostaglandin kan försämra fertiliteten reversibelt och rekommenderas inte för kvinnor som försöker bli gravida. Hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som utreds för infertilitet ska utsättning av dexibuprofenbehandling övervägas.

Trafik

Tradil har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid behandling med hög dos av dexibuprofen kan patientens reaktionsförmåga försämras då biverkningar som yrsel, trötthet, svindel eller synstörningar kan förekomma. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs t.ex. vid bilkörning eller vid användning av maskiner. Vid engångs- eller korttidsanvändning av dexibuprofen krävs inga särskilda försiktighetsåtgärder.

Biverkningar

a, *sammanfattning av säkerhetsprofilen*

Klinisk erfarenhet har visat att risken för biverkningar av dexibuprofen är i stort sett jämförbar med racemiskt ibuprofen, se också avsnitt Farmakodynamik.

De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala. Peptiska sår, perforation eller gastrointestinal blödning, ibland letal, i synnerhet hos äldre, kan förekomma (se avsnitt Varningar och försiktighet). Biverkningar är mestadels dosberoende och varierar mellan individer. I synnerhet är risken för förekomst av gastrointestinala biverkningar beroende av dos och behandlingstid.

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

b, *Tabell över biverkningar*

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket sällsynta	Försämring av infektionsrelaterade inflammationer (t.ex. utveckling av nekrotis

		erande fasciit) som sammanfaller med användning av NSAID:s har beskrivits. ¹
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Hematopoetiska störningar (anemi, leukopeni, trombocytopeni, pancytopeni, agranulocytos). ²
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner som urtikaria, klåda, purpura och exantem samt astmatiska anfall (eventuellt med blodtrycksfall). ³ Angioödem.
	Mycket sällsynta	Allvarliga generaliserade överkänslighetsreaktioner. De kan variera från ansiktsödem, svullnad av tunga, svullnad av inre larynx med sammandragning av luftvägarna, andnöd, takykardi och

		blodtrycksfall till livshotande chock. Förvärrad astma. ³
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Ångest.
	Sällsynta	Psykotisk reaktion, depression, förvirring, hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Centralnervösa störningar som huvudvärk, yrsel, sömnlöshet, agitation, irritabilitet eller sömnighet, svindel, trötthet.
	Mycket sällsynta	Aseptisk meningit. ⁴
Ögon	Mindre vanliga	Synstörningar.
	Sällsynta	Toxisk amblyopi.
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus
	Sällsynta	Försämrad hörsel
Hjärtat	Mycket sällsynta	Ödem, hjärklappning, hjärts vikt, hjärtinfarkt. ⁵
Blodkärl	Mycket sällsynta	Arteriell hypertoni, vasculit.
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Gastrointestinala besvär som buksmärta, illamående, dyspepsi, diarré, gasbildning,

		förstopning, halsbränna, kräkning och lindrig gastrointestinal blodförlust som i undantagsfall kan orsaka anemi. ⁶
	Vanliga	Gastrointestinala sår, ibland med blödningar och perforation (se avsnitt Varningar och försiktighet), melena, hematemes, ulcerativ stomatit, kolit, försämring av inflammatorisk tarmsjukdom (se avsnitt Varningar och försiktighet), komplikationer av kolondivertiklar (perforation, fistel).
	Mindre vanliga	Gastrit.
	Mycket sällsynta	Esofagit, pankreatit, bildning av intestinala diafragmaliknande strikturer.
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudutslag.
	Mycket sällsynta	Erythema multiforme, alopeci,

		fotosensitivitetsreaktioner, bullösa reaktioner som Stevens-Johnsons syndrom, akut toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom).
	ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS). Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP).
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	Mindre vanliga	Rinit.
	Mycket sällsynta	Bronkospasm (främst hos astmatiska patienter)
Njuror och urinvägar	Mindre vanliga	Utveckling av ödem, särskilt hos patienter med arteriell hypertoni eller njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom, interstitiell nefrit som kan vara förknippat med njursvikt.
	Sällsynta	Skada på njurvävnaden (papillarnektros) och förhöjd ureakoncentration i

		blodet, ökad koncentration av urin syra i blodet.
Lever och gallvägar	Sällsynta	Förändringar i leverfunktionen (vanligtvis reversibla).
	Mycket sällsynta	Nedsatt leverfunktion, leverskada, särskilt vid långvarig behandling, leversvikt, akut hepatit och gulsot.

(1-6) Se underavsnitt c. (beskrivning av utvalda biverkningar) för ytterligare information

c, *Beskrivning av utvalda biverkningar*

¹ *Beskrivning av infektioner och infestationer*

Denna biverkning är eventuellt förknippad med NSAID:s verkningsmekanism. Om tecken på en infektion uppstår eller förvärras vid användning av Tradil, rekommenderas därför patienten att uppsöka läkare utan dröjsmål. Det bör utredas om en anti-infektiv behandling/behandling med antibiotika bör sättas in. I undantagsfall kan allvarliga kutana infektioner och mjukdelskomplikationer uppstå vid varicellainfektion.

² *Beskrivning av blodet och lymfsystemet*

De första tecknen på hematopoetiska störningar är: feber, halsont, ytliga munsår, influensaliknande symtom, svår utmattning, blödning i näsa och hud. I sådana fall bör patienten rådas att omedelbart avbryta behandlingen med läkemedlet, att undvika

självmedicinering med analgetika eller antipyretika och att uppsöka läkare.

³ *Beskrivning av immunsystemet*

Om överkänslighetsreaktioner med hudutslag och klåda liksom astmatiska anfall inträffar ska patienten instrueras att omedelbart informera läkare och att sluta ta Tradil i detta fall.

Om något symptom på allvarlig generaliserad överkänslighetsreaktion uppstår, vilket kan inträffa även efter den första dosen, bör sjukvård uppsökas omedelbart.

⁴ *Beskrivning av aseptisk meningit*

Den patogena verkningsmekanismen för läkemedelsinducerad aseptisk meningit är inte helt klarlagd. Tillgängliga data för NSAID-relaterad aseptisk meningit pekar emellertid på en överkänslighetsreaktion (beroende på ett tidssamband mellan läkemedelsintag och försvinnande av symtom efter utsättning av läkemedel).

Notera att enstaka fall av symtom på aseptisk meningit (såsom stel nacke, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller desorientering) har observerats under behandling med ibuprofen, hos patienter med befintliga autoimmuna sjukdomar (såsom systemisk lupus erythematosus, blandad bindvävssjukdom).

⁵ *Beskrivning av hjärtat*

Kliniska studier antyder att användning av ibuprofen, särskilt vid en hög dos (2400 mg/dag), kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt Varningar och försiktighet). Även om det finns begränsade data om den arteriella trombotiska risken vid användning av dexibuprofen är det rimligt att anta att risken

förknippad med en hög dos av dexibuprofen (1 200 mg/dag) liknar den som är förknippad med en hög dos av ibuprofen (2 400 mg/dag).

⁶ *Beskrivning av magtarmkanalen*

Patienten bör instrueras att sluta ta läkemedlet och omedelbart uppsöka läkare om relativt svår övre buksmärta, melena eller hematemes uppstår.

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

Överdoser

Dexibuprofen har låg akut toxicitet och patienter har överlevt efter engångsdoser på 54 g ibuprofen (vilket motsvarar cirka 27 g dexibuprofen). De flesta överdoseringar har varit asymtomatiska. Det finns en risk för symtom vid doser på >80-100 mg/kg kroppsvikt ibuprofen.

Symtomen uppkommer vanligtvis inom 4 timmar. Vanligast är lindriga symtom exempelvis buksmärta, illamående, kräkning, letargi, dåsigheit, huvudvärk, nystagmus, tinnitus och ataxi. Sällsynt förekommande är måttliga till svåra symtom, exempelvis gastrointestinal blödning, hypotension, hypotermi, metabolisk acidosis, kramper, nedsatt njurfunktion, koma, respiratoriskt distress-syndrom hos vuxen samt övergående apnéepisoder (hos mycket små barn efter stort intag). Vid allvarlig förgiftning kan metabolisk acidosis uppstå.

Behandlingen är symptomatisk och det finns ingen specifik antidot. Mängder som troligtvis inte ger symtom (mindre än 50 mg/kg kroppsvikt dexibuprofen) kan spädas ut med vatten för att minimera de gastrointestinala besvären. Vid intag av betydande mängder ska aktivt kol ges. Magtömning genom kräkning skall endast övervägas om proceduren kan genomföras inom 60 minuter efter intaget. Magsköljning skall inte övervägas om inte patienten har intagit en potentiellt livshotande mängd och proceduren kan utföras inom 60 minuter efter intaget. Forcerad diures, hemodialys eller hemoperfusion hjälper troligen inte eftersom dexibuprofen har hög plasmaproteinbindningsgrad.

Farmakodynamik

Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID, propionsyraderivat.

Dexibuprofen (S(+)-ibuprofen) är den farmakologiskt aktiva enantiomeren av ibuprofen, ett icke-selektivt NSAID-preparat. Verkningsmekanismen antas bero på hämning av prostaglandinsyntesen. Hos människa lindrar medlet smärta, inflammation och feber och hämmar reversibelt ADP-och

kollagenstimulerad trombocyttaggregation.

Jämförande kliniska studier har utförts i syfte att jämföra effekten av racemiskt ibuprofen med dexibuprofen vid artros under en behandlingstid på 15 dagar, vid dysmenorré (inklusive smärtsymtom) samt vid tandvärk. Studierna visade att dexibuprofen var minst lika effektivt som racemiskt ibuprofen vid den rekommenderade doseringskvoten 1:2.

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 Interaktioner). Även om inga data finns tillgängliga för dexibuprofen är det rimligt att anta att en liknande interaktion kan finnas mellan dexibuprofen (= S(+)-ibuprofen) (den farmakologiskt aktiva enantiomeren hos ibuprofen) och låga doser av acetylsalicylsyra.

Farmakokinetik

Absorption

Efter oral administrering absorberas dexibuprofen väl, primärt i tunntarmen.

Maximala plasmanivåer uppnås ca 2 timmar efter oralt intag, i likhet med andra konventionella ibuprofen preparat. Det finns dock ibuprofen preparat tillgängliga där absorptionen från magtarmkanalen är snabbare och resulterar i maximala plasma nivåer inom 1 timme efter administrering (t ex natrium-ibuprofen). Dock har en direkt korrelation mellan "tid till maximal plasma koncentration" och "tid till klinisk effekt" inte bevisats ännu, varken för ibuprofen eller dexibuprofen. Dessutom är "tid till klinisk effekt" inte överensstämmande för olika ibuprofen preparat.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden är ca. 99%.

Biotransformation och elimination

Efter metabolism i levern (hydroxylering, karboxylering) utsöndras de farmakologiskt inaktiva metaboliterna fullständigt, huvudsakligen via njurarna (90%) men också i gallan. Eliminationshalveringstiden är 1,8 – 3,5 timmar.

Intag av föda

Administrering av 400 mg dexibuprofen tillsammans med måltid med högt fettinnehåll förlänger den tid det tar att nå maximala koncentrationer (från 2,1 timmar i fastande tillstånd till 2,8 timmar efter måltid med högt fettinnehåll) och minskar de maximala plasmakoncentrationen (från 20,6 till 18,1 µg/ml, vilket saknar klinisk betydelse) men påverkar inte absorptionens omfattning.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Farmakokinetiska studier, där ibuprofen givits till patienter med njursvikt, tyder på att dosreduktion behövs för dessa patienter. Försiktighet krävs också på grund av hämning av den renala

prostaglandinsyntesen (se avsnitten Dosering och Varningar och försiktighet).

Eliminationen av dexibuprofen är något lägre hos patienter med levercirros.

Prekliniska uppgifter

Jämförande studier avseende toxicitet vid engångsdosering och upprepad dosering, reproduktionstoxicitet och mutagenicitet, har visat att den toxikologiska profilen för dexibuprofen är jämförbar med den för ibuprofen. Inga specifika toxikologiska eller karcinogena risker för människa framkom.

Ibuprofen hämmade ägglossningen hos kanin och försämrade implantationen hos olika djurslag (kanin, råtta, mus).

Administrering av prostaglandinsynteshämmare, inklusive ibuprofen (mestadels i högre doser än de terapeutiska), till dräktiga djur har resulterat i ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster, ökad embryonal-fetal dödlighet och ökad incidens missbildningar.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Tradil filmdragerad tablett

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg eller 400 mg dexibuprofen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Förteckning över hjälpämnen.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Hypromellos
mikrokristallin cellulosa
karmelloskalcium
kolloidal vattenfri kiseldioxid
talk

Filmdragering:
Hypromellos
titandioxid (E 171)
triacetin
talk
makrogol 6000

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år (PVC/PVDC/aluminiumblister).

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 300 mg (vit, rund utan skåra)

100 x 1 styck blister (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare:
tandläkare

30 styck blister (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare

Filmdragerad tablett 400 mg (vit, avlång med skåra på båda sidor)
100 x 1 styck blister, 164:44, F, Övriga förskrivare: tandläkare
30 styck blister, 98:27, F, Övriga förskrivare: tandläkare