

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ibumetin 400 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg ibuprofen.

Hjelpestoff med kjent effekt: laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Hvite, ovale, filmdrasjerte tabletter med delestrek (ca. 15,7 x 8,5 mm).

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Milde til moderate smerter. Feber. Akutte inflammasjonstilstander i muskel-skjelettsystemet. Dysmenoré. Smerter i forbindelse med mindre operative inngrep, f.eks. tannekstraksjoner. Reumatoid artritt og artroser. Juvenil reumatoid artritt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Det bør brukes lavest mulig effektive dose i kortest mulig tidsperiode som er nødvendig for å kontrollere symptomene (se pkt. 4.4).

Voksne

Bør individualiseres. Ved artrose bør behandlingen ikke gis kontinuerlig, men intermitterende avhengig av pasientens plager (se pkt. 4.4).

Analgetisk effekt oppnås med en døgndose på 800-1200 mg, fordelt på 3-4 doser.

Akutte inflammasjonstilstander i muskel-skjelettsystemet

Første dose: 1200 mg (raskest mulig etter ev. skade), deretter 1800-2400 mg daglig fordelt på 3-4 doser i 3-10 dager. Sikker antiinflammatorisk effekt kan kreve døgndoser på 2400 mg eller mer. Pasienter på døgndose 1800-2400 mg daglig behandles enklest med 600 mg 3-4 ganger daglig.

Dysmenoré

400-800 mg initialt, deretter 400 mg hver 6.-8. time etter behov.

Pediatrisk populasjon

20-40 mg/kg/døgn fordelt på 3-4 doser.

<i>Kroppsvekt 0-10 kg:</i>	Dosering etter legens vurdering
<i>Kroppsvekt 10-20 kg (1-6 år):</i>	100 mg hver 6-8 time. Maksimum 400 mg/døgn
<i>Kroppsvekt 20-29 kg (6-9 år):</i>	200 mg hver 6-8 time. Maksimum 600 mg/døgn
<i>Kroppsvekt 29-40 kg (9-12 år):</i>	200 mg hver 4-6 time. Maksimum 800 mg/døgn
<i>Kroppsvekt over 40 kg (over 12 år):</i>	200-400 mg hver 4-6 time. Maksimum 1200 mg/døgn

Gjeldende for reseptfri pakning: Barn og ungdom (6 år – 18 år): Lege skal oppsøkes dersom symptomene forverrer seg eller vedvarer i over 3 dager.

Administrasjonsmåte

Dosen kan tas fastende eller ved måltider, alt etter om det ønskes hurtig eller mer gradvis innsettende og lenger varende effekt. Det anbefales at pasienter med følsom mage tar ibuprofen med mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tidligere gastrointestinale blødninger eller sår ved bruk av NSAIDs.
- Pågående eller tidligere gjentatte episoder (to eller flere påviste hendelser) med magesår/-blødning.
- Skal ikke gis dersom acetylsalisylsyre eller andre ikke-steroide antiinflammatoriske midler har forårsaket astma, urticaria eller rhinitt.
- Alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse IV).
- Alvorlig nyresvikt (glomerulusfiltrasjon < 30 ml/min).
- Alvorlig leversvikt.
- Tilstander med økt blødningstendens.
- Graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig bruk med andre NSAIDs, inkludert cox-2-hemmere, bør unngås (se pkt. 4.5).

Eldre personer

Økende alder medfører økt risiko for bivirkninger. Eldre har høyere frekvens av NSAIDs-relaterte bivirkninger, dette gjelder særlig gastrointestinale blødninger og perforasjoner, som kan være fatale.

Gastrointestinal påvirkning

Gastrointestinale blødninger, sår og perforasjoner har vært rapportert for alle NSAIDs på ethvert tidspunkt under behandlingen. Dette kan oppstå med eller uten forvarsel eller tidligere alvorlige plager. Slike bivirkninger kan være fatale.

Risikoen for gastrointestinal blødning, sår eller perforasjon øker med høyere NSAID-dose og er økt hos pasienter med tidligere sår, særlig hvis såret har vært komplisert av blødning og perforasjon (se pkt. 4.3), og hos eldre. Slike pasienter bør starte behandling med laveste tilgjengelige dose. Ulcusprofylakse (f.eks. med misoprostol eller protonpumpehemmer) bør vurderes til disse pasientene, samt hos pasienter som behandles med lavdose acetylsalisylsyre (ASA) eller andre legemidler, som øker faren for gastrointestinale hendelser (se pkt. 4.5).

Pasienter, særlig eldre, med tidligere gastrointestinal toksisitet bør anmodes om å kontakte legen sin ved uvanlige abdominale symptomer (særlig blødning) – spesielt under oppstart av behandlingen. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som samtidig benytter legemidler som øker faren for sår eller blødning, slik som kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller midler med platehemmende effekt, som ASA.

Hvis gastrointestinale blødninger eller sår oppstår under behandling med NSAIDs, bør behandlingen avsluttes.

NSAIDs bør gis med forsiktighet til pasienter med gastrointestinal sykdom (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom), da slik sykdom kan forverres (se pkt. 4.8).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelige, har blitt rapportert i forbindelse med bruken av ibuprofen, se pkt 4.8. De fleste av disse reaksjonene oppsto innen den første måneden.

Hvis tegn og symptomer på slike reaksjoner oppstår, skal ibuprofen trekkes tilbake øyeblikkelig og en alternativ behandling vurderes (etter behov).

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Unntaksvis kan varicella være opprinnelsen til alvorlige hud- og bløtvevsinfeksiøse komplikasjoner. At NSAIDs har en medvirkende rolle i forverring av disse infeksjonene, kan ikke utelukkes. Det anbefales derfor å unngå bruk av Ibumetin i tilfeller av varicella.

Synsforstyrrelser

Hvis tåkesyn oppstår, skal nøye oftalmologisk kontroll foretas. Periodiske oftalmologiske kontroller er ønskelig ved langtidsbehandling.

I de få tilfellene hvor toksisk amblyopi utvikles, må ibuprofen seponeres.

Koagulasjonsdefekter

Ibuprofen kan gi reversibel hemning av plateaggregasjonen med risiko for forlenget blødningstid. Anvendes derfor med forsiktighet hos pasienter med koagulasjonsdefekter.

Pediatrisk populasjon

Erfaringene med behandling av barn med ibuprofen er begrensede. Behandling bør derfor institueres av spesialist i reumatologi eller pediatri. Det er en risiko for nedsatt nyrefunksjon hos dehydrerte barn og unge. Ut fra teoretiske betraktninger og studier over virkningsmekanismen for antiflogistika, er det en mulighet for at behandling over lang tid kan forsinke tilhelingsprosesser, inklusive frakturtilheling. Det er videre mulig at artroser kan vise rask progresjon også under kontinuerlig behandling med antiflogistika.

Hodepine

Ved langtidsbruk (> 3 mnd.) av analgetika med inntak annenhver dag eller oftere, kan hodepine utvikles eller forverres. Hodepine utløst av overforbruk av analgetika (MOH – medication-overuse headache) bør ikke behandles med doseøkning. I slike tilfeller bør bruken av analgetika seponeres i samråd med lege.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter

Monitorering og veiledning er nødvendig for pasienter som tidligere har hatt hypertensjon og/eller mild til moderat hjertesvikt, fordi væskeretensjon og ødem er rapportert under behandling med NSAIDs.

Kliniske studier indikerer at bruk av ibuprofen, spesielt ved høye doser (2400 mg/dag) kan være assosiert med en liten økt risiko for arterielle trombotiske hendelser (for eksempel myokardinfarkt eller slag). Samlet vurdert tyder ikke epidemiologiske studier på at ibuprofen ved lave doser (f.eks. ≤ 1200 mg/dag) er assosiert med en økt risiko for arterielle trombotiske hendelser.

Pasienter med ukontrollert hypertensjon, hjertesvikt med stuvning (NYHA II-III), etablert iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom, og/eller cerebrovaskulær sykdom skal bare behandles med

ibuprofen etter grundig vurdering, og høye doser (2400 mg/dag) bør unngås.

En grundig vurdering må også legges til grunn før oppstart av langtidsbehandling av en pasient med risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking), spesielt ved behov for høye doser av ibuprofen (2400 mg/dag).

Tilfeller av Kounis syndrom har blitt rapportert blant pasienter som ble behandlet med Ibumetin. Kounis syndrom har blitt definert som kardiovaskulære symptomer som følge av en allergisk hypersensitivitetsreaksjon med innsnevring av koronararteriene som kan føre til myokardinfarkt.

Renale effekter

NSAIDs er rapportert å forårsake nefrotoksisitet i ulike former; interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom og nyresvikt. Hos pasienter med nyre-, hjerte- eller leverinsuffisiens må forsiktighet utvises, siden bruk av NSAIDs kan resultere i forverring av nyrefunksjonen. For pasienter med nedsatt nyre-, lever- eller hjertefunksjon bør den lavest mulig effektive dosen brukes i kortest mulig tid, og det anbefales å overvåke nyrefunksjonen, spesielt ved langtidsbehandling (se også pkt. 4.3). Renal toksisitet er også sett hos pasienter hvor renale prostaglandiner har en kompensatorisk rolle i vedlikehold av nyrenes gjennomstrømning. Hos disse pasientene kan NSAIDs gi doseavhengig reduksjon i prostaglandinsyntesen og sekundært i nyrenes blodgjennomstrømning, noe som kan medføre renal dekompensasjon. Pasienter med svekket nyrefunksjon, hjertesvikt, nedsatt leverfunksjon, eldre og pasienter som behandles med diuretika eller ACE-hemmere har størst risiko for denne reaksjonen. Etter at behandlingen med NSAID opphører, normaliseres vanligvis tilstanden. Langtidsbruk kan gi renale patologiske endringer. Hos sterkt dehydrerte pasienter må forsiktighet utvises når ibuprofen gis. Det er en risiko for nedsatt nyrefunksjon, spesielt hos dehydrerte barn og ungdom.

Fertilitet

Bruk av ibuprofen kan redusere fertiliteten hos kvinner og anbefales ikke til kvinner som forsøker å bli gravide. Hos kvinner som har problemer med å bli gravide, eller er under utredning for infertilitet, bør seponering av ibuprofen vurderes (se pkt. 4.6 og 5.1).

Forsiktighet må utvises hos pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE). Som for andre NSAIDs er det observert sjeldne tilfeller av aseptisk meningitt sannsynligvis med høyere risiko hos pasienter med lupus og lignende bindevevssykdom.

Respiratoriske forstyrrelser

Forsiktighet må utvises hvis ibuprofen gis til pasienter med kjent eller tidligere bronkialastma, kronisk rhinitt eller allergiske sykdommer, da ibuprofen har blitt rapportert å forårsake bronkospasmer, urtikaria eller angioødem hos slike pasienter.

Maskering av symptomer på underliggende infeksjoner

Ibuprofen kan maskere symptomer på infeksjon, noe som kan føre til forsinket oppstart av riktig behandling og dermed forverre følgene av infeksjonen. Dette er observert ved bakteriell samfunnservervet lungebetennelse og bakterielle komplikasjoner til varicella. Når ibuprofen brukes til lindring av feber og smerter relatert til infeksjon, anbefales overvåkning av infeksjonen. Ved behandling utenfor sykehus skal pasienten kontakte lege dersom symptomer vedvarer eller forverres.

Alkohol

Samtidig inntak av alkohol kan forsterke virkestoffrelaterte bivirkninger av NSAIDs, spesielt de som rammer gastrointestinalkanalen eller sentralnervesystemet.

Ibumetin inneholder laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Acetylsalisylsyre

Kombinasjonen med ASA øker risiko for bivirkninger. Samtidig administrasjon av ibuprofen og acetylsalisylsyre er generelt ikke anbefalt på grunn av muligheten for økte bivirkninger.

Eksperimentelle data tyder på at ibuprofen kan utkonkurrere og dermed hemme effekten av lave doser acetylsalisylsyre på blodplateaggregering når de gis samtidig. Selv om det er usikkerhet knyttet til ekstrapolasjon av disse dataene til den kliniske situasjonen, kan man ikke utelukke at jevnlig langtidsbruk av ibuprofen kan redusere den hjertebeskyttende effekten av lave doser acetylsalisylsyre. Det vurderes ikke som sannsynlig at det vil være klinisk relevante effekter ved sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 5.1).

Antikoagulantia

NSAID-preparatene hemmer trombocyttagregasjon og skader slimhinnen i gastrointestinalkanalen. Dette kan føre til økt risiko for gastrointestinale blødninger hos pasienter som står på antikoagulantia. Risikoen er spesielt stor ved samtidig behandling med et NSAID-preparat og et dikumarolpreparat (warfarin). Kombinasjonen bør derfor unngås. Begge preparater metaboliseres via CYP2C9. NSAIDs hemmer metabolismen av disse antikoagulantia (warfarin), og forsterker dermed warfarinets effekter på blødningstiden.

Antidiabetika

NSAIDs hemmer metabolismen av antidiabetika og gir dermed økt effekt av antidiabetika.

Tiklopidin

NSAIDs bør ikke kombineres med tiklopidin pga. additiv hemning av trombocytffunksjonen.

Diuretika

NSAIDs kan motvirke den diuretiske effekten av furosemid og bumetanid, muligens via hemning av prostaglandinsyntesen. De kan også motvirke den antihypertensive effekt av tiazider (ikke sulindak). Diuretika kan også øke risikoen for nefrotoksisitet av NSAIDs (se pkt. 4.4).

Betablokkere

NSAIDs motvirker den antihypertensive effekten (ikke sulindak).

Metotreksat

Ibuprofen nedsetter renal clearance av metotreksat til det halve, dette kan gi økt toksisitet. Dette gjelder både høy- og lavdose metotreksat. Kombinasjonen bør derfor unngås.

Ciklosporin

NSAIDs samtidig med ciklosporin anses å kunne øke risikoen for nyretoksisitet pga. nedsatt syntese av prostasyklin i nyren. Ved kombinasjonsbehandling skal nyrefunksjonen følges nøye.

Litium

Ibuprofen hemmer litiums renale clearance, hvilket fører til økt serumkonsentrasjon av litium. Kombinasjonen bør unngås, dersom det ikke er mulig med hyppige serumkontroller av litium for å styre dosen.

ACE-hemmere

Samtidig behandling med NSAIDs og ACE-hemmere kan øke risikoen for akutt nyresvikt. Dessuten kan den antihypertensive effekten av ACE-hemmere minskes. Ibuprofen motvirker kaptoprils effekt på utskillelsen av natrium.

Kinoloner

Data fra dyreforsøk viser at NSAIDs kan øke risikoen for kramper som er assosierte med kinoloner. Pasienter som tar NSAIDs og kinoloner kan ha en økt risiko for å få kramper.

Ciprofloksacin

Samtidig bruk av ciprofloksacin og ibuprofen gir økt risiko for CNS-bivirkninger.

Probenecid

Samtidig behandling med probenecid gir redusert utskillelse og derav økt effekt av NSAIDs.

Etanol

Samtidig bruk av etanol og ibuprofen gir økt blødningsrisiko.

Kolestyramin

Samtidig behandling med kolestyramin og ibuprofen gir minsket (25 %) absorpsjon av ibuprofen. Legemidlene skal gis med et par timers mellomrom.

Andre NSAIDs inkludert COX-2-hemmere

Samtidig bruk av ibuprofen og andre NSAIDs, inkludert COX-2-hemmere, anbefales ikke pga. mulig additiv effekt (økt mulighet for gastrointestinal toksisitet, se pkt. 4.4) og liten eller ingen økning i virkning.

Digoksin

NSAIDs kan forsterke hjertesvikt, redusere glomerulusfiltrasjonen og øke plasmanivået av digoksin.

Kortikosteroider

Økt risiko for gastrointestinale sår og blødninger.

Aminoglykosider

NSAIDs kan redusere utskillelsen av aminoglykosider.

Ginko biloba

NSAIDs blødningsrisiko kan forsterkes av ginko biloba.

Mifepriston

En reduksjon i mifepristons effekt er teoretisk mulig pga. antiprostaglandin-egenskapene til NSAIDs. En begrenset mengde data viser at samtidig administrasjon av NSAIDs på samme dag som prostaglandin ikke har noen negativ påvirkning på effektene til mifepriston eller prostaglandin på cervikal modning eller uterusammentrekning, og det reduserer ikke den medisinske effekten på medisinsk avslutning av svangerskap.

Takrolimus

Mulig økt risiko for nefrotoksitet når NSAIDs er gitt sammen med takrolimus.

Zidovudin

Økt risiko for blodforgiftning når NSAIDs er gitt sammen med zidovudin. Det finnes bevis på økt risiko for hematose og hematom hos HIV+ blødere som får samtidig behandling med zidovudin og ibuprofen.

Sulfonamider

NSAIDs kan potensierte effektene til sulfonamider. Noen sjeldne rapporter viser hypoglykemi hos pasienter som bruker sulfonamider og ibuprofen samtidig.

CYP2C9-hemmere

Samtidig administrering av ibuprofen med CYP2C9-hemmere kan øke eksponering til ibuprofen (CYP2C9-substrat). I en studie med vorikonazol og flukonazol (CYP2C9-hemmere) ble det vist en økt S(+)-ibuprofen eksponering på ca. 80-100 %. En reduksjon i ibuprofendosen skal vurderes når potente

CYP2C9-hemmere er administrert samtidig, særlig når høydose ibuprofen er administrert sammen med enten vorikonazol eller flukonazol.

Platehemmere og selektive serotonin reopptakshemmere
Økt risiko for gastrointestinal blødning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelige effekter på svangerskapsforløpet og/eller den embryonale/føtale utviklingen. Resultater fra epidemiologiske studier indikerer økt risiko for abort, kardiovaskulære misdannelser og gastroschisis etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser var økt fra mindre enn 1 % til omtrent 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingstid. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Bruk av ibuprofen etter svangerskapsuke 20 kan medføre for lite fostervann (oligohydramnion) på grunn av renal dysfunksjon hos fosteret. Dette kan inntreffe kort tid etter at behandlingen er påbegynt, men vil vanligvis reverseres ved seponering. I tillegg er det rapportert konstriksjon av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester, hvorav de fleste tilfeller forsvant når behandling opphørte. Ibuprofen skal derfor ikke brukes under første og andre trimester hvis ikke strengt nødvendig. Dersom ibuprofen brukes av kvinner som forsøker å bli gravide, eller i første og andre trimester av svangerskapet, bør dosen være lav og behandlingsvarigheten så kort som mulig. Det skal vurderes om fostervannsmengden og konstriksjon av ductus arteriosus bør overvåkes dersom ibuprofen anvendes over flere dager etter svangerskapsuke 20. Ibuprofen skal seponeres dersom redusert mengde fostervann eller konstriksjon av ductus arteriosus blir påvist.

Brukt i tredje trimester kan prostaglandinsyntesehemmere gi følgende effekter for fosteret:

- kardiopulmonal toksisitet (prematur konstriksjon/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon),
- renal dysfunksjon, som kan lede til nyresvikt og oligohydroamnion (se over),

for moren og det nyfødte barnet:

- mulig forlenget blødningsperiode, en anti-aggregerende effekt som kan forekomme selv ved svært lave doser,
- hemming av rieaktivitet og dermed forsinket eller forlenget fødsel.

Ibuprofen er derfor kontraindisert under graviditetens siste trimester (se pkt. 4.3).

Amming

Konsentrasjonen i morsmelk er <1 % av konsentrasjonen i plasma. Det er lite sannsynlig at barn som ammes blir påvirket.

Fertilitet

Bruk av ibuprofen kan redusere fertiliteten hos kvinner og anbefales ikke til kvinner som forsøker å bli gravide. Hos kvinner som har problemer med å bli gravide, eller er under utredning for infertilitet, bør seponering av ibuprofen vurderes (se pkt. 5.1).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Pasienter bør informeres om at Ibuprofen kan gi svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, som gjør at reaksjonsevnen kan nedsettes. Dette gjelder i større grad ved samtidig alkoholinntak.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene har i hovedsak sammenheng med den farmakologiske effekten av ibuprofen på prostaglandinsyntesen. Vanligst er dyspepsi og diaré som forekommer hos ca. 10 % av pasientene.

Organklasse-system	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Rhinitt	Aseptisk meningitt (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, nøytropeni, agranulocytose, aplastisk anemi, hemolytisk anemi			
Forstyrrelser i immun-systemet		Hyper-sensitivitet	Anafylaktiske reaksjoner		
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet lett uro	Depresjon forvirring		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet	Parestesi, somnolens	Optisk nevritt		
Øye-sykdommer		Svekket syn	Toksisk optisk nevropati		
Sykdommer i øre og labyrint		Hørselskader	Tinnitus, vertigo		
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum		Astma, bronkospasme, dyspné			
Gastro-intestinale sykdommer	Dyspepsi, kvalme, diaré, oppkast, buksmerter, flatulens, konstipasjon, melena, hematemese, gastro-intestinal blødning	Gastritt, duodenalsår, magesår, ulcerøs stomatitt, gastro-intestinal perforasjon		Pankreatitt	Kolitt, Crohns sykdom

Organklasse-system	Vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < 1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Hjerte-sykdommer					Hjertesvikt, hjerteinfarkt, Kounis syndrom (se pkt. 4.4)
Kar-sykdommer					Hyper-tensjon
Sykdommer i lever og galleveier		Hepatitt, gulsott, unormal lever-funksjon		Leversvikt	
Hud- og underhuds-sykdommer	Utslett	Urtikaria, pruritus, purpura, angioødem		Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) (inkludert erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, bulløse reaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse)	Legemiddel reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), lysømfintlig-hetsreaksjoner
Sykdommer i nyre og urinveier		Nefro-toksisitet i ulike former, f.eks. tubulo-interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom og nyresvikt			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Trøtthet		Ødem		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gastrointestinal sikkerhet: De vanligste bivirkningene er av gastrointestinal natur. Peptiske sår, perforasjoner og gastrointestinale blødninger, som kan være fatale – særlig hos eldre, kan forekomme. Forverring av kolitt og Crohns sykdom er rapportert etter bruk.

Kliniske studier indikerer at bruk av ibuprofen, spesielt ved høye doser (2400 mg/dag) kan være assosiert med en liten økt risiko for arterielle trombotiske hendelser (for eksempel myokardinfarkt eller slag) (se pkt.4.4).

Unntaksvis kan alvorlige hudinfeksjoner og bløtdelskomplikasjoner oppstå under en varicellainfeksjon. Forverring av infeksjonsrelaterte betennelser (f.eks. utvikling av nekrotiserende fasciitt) ved samtidig bruk av NSAIDs har blitt observert (Se Infeksiøse og parasittære sykdommer under pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: [http:// www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).

4.9 Overdosering

Toksisitet

Symptomer på toksisitet er vanligvis ikke sett ved doser under 100 mg/kg hos barn eller voksne. Symptomer på toksisitet er sett hos barn ved doser på 400 mg/kg eller større.

Symptomer

De fleste av pasientene som inntar betydelige mengder med ibuprofen vil vise symptomer innen 4 til 6 timer. De hyppigst rapporterte symptomene på overdose er kvalme, oppkast, mavesmerter, sløvhets og døsigheit. CNS-effekter omfatter hodepine, tinnitus, svimmelhet, kramper og bevisstløshet. Nystagmus, hypotermi, renale effekter, gastrointestinal blødning, koma, apné og depresjon av CNS og det respiratoriske systemet har også vært rapportert i sjeldne tilfeller. Ved alvorlig forgiftning kan metabolsk acidose forekomme. Kardiovaskulær toksisitet, inklusive hypotensjon, bradykardi og takykardi, er rapportert. I tilfeller ved betydelig overdose kan nyresvikt og leverskade finne sted. Store overdoser blir generelt godt tolerert, når ingen andre legemidler er involvert.

Behandling

Det finnes ingen spesiell antidot for overdose med ibuprofen. Pasienter bør behandles symptomatisk etter behov. Aktivt kull bør vurderes etter inntak av en potensiell toksisk mengde. Kontakt alltid Giftinformasjonen (tel 22 59 13 00) for diskusjon og rådgivning om behandling av pasienter som har inntatt ibuprofenoverdoser.

Om nødvendig korrigeres serumelektrolyttene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ekskl. steroider, ATC-kode: M01AE01

Virkningsmekanisme

Hemmer prostaglandinsyntesen ved å hemme syklooksygenase. Virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt, idet nyere forskning tyder på at NSAIDs også virker på spinale og sentrale mekanismer som spiller en rolle i overføringen og opplevelsen av smerten samt i den sentrale regulering av inflammasjonen.

Farmakodynamiske effekter

Ibuprofen virker antiinflammatorisk, analgetisk, antipyretisk og forlenger blødningstiden.

Ibuprofen blokkerer for dannelsen av prostaglandin E₂, som utløser hyperkontraktiliteten i uterus ved

dysmenoré. Ibuprofen nedsetter trombocyttenes aggregasjonsevne. Ibuprofen hemmer den renale prostaglandinsyntese. Hos pasienter med normal nyrefunksjon har det ingen betydning. Derimot kan det hos pasienter med kronisk nyreinsuffisiens, alvorlig hjertheinsuffisiens eller leverinsuffisiens medføre akutt nyreinsuffisiens, vaskeretsjon eller hjerthesuffisiens. Ibuprofen virker antipyretisk ved hemming av syntesen av prostaglandin E₂ i cerebrospinalvæsken. Prostaglandiner er involvert i egglosning, bruk av prostaglandinsyntesehemmere kan derfor påvirke fertilitet hos kvinner (se pkt. 4.6).

Eksperimentelle data tyder på at ibuprofen kan utkonkurrere og dermed hemme effekten av lave doser acetylsalisylsyre på blodplateaggregering når de gis samtidig. Noen farmakodynamiske studier viser at når en enkel dose ibuprofen på 400 mg ble tatt innen 8 timer før eller innen 30 minutter etter dosering med hurtigvirkende acetylsalisylsyre (81 mg), ble effekten av acetylsalisylsyre på tromboksanformasjon og blodplateaggregering nedsatt. Selv om det er usikkerhet knyttet til ekstrapolasjon av disse dataene til den kliniske situasjonen, kan en ikke utelukke at jevnlig langtidsbruk av ibuprofen kan redusere den hjerterbeskyttende effekten av lave doser acetylsalisylsyre. Det vurderes ikke som sannsynlig at det vil være klinisk relevante effekter ved sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 4.5).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Raskt og nesten fullstendig. Maks. serumkonsentrasjon innen ½ -2 timer.

Distribusjon

Distribusjonsvolum: ca. 0,15 l/kg. Proteinbindingsgrad er ca. 99 % i terapeutiske doser. Konsentrasjonen i synovialvæsken er ca. 0,4 i forhold til serumkonsentrasjonen. Terapeutisk serumkonsentrasjon: 10-40 µg/ml.

Biotransformasjon

Ibuprofen er et racemisk stoff der den aktive del er S(+)- enantiomer, noe av den inaktive formen omdannes til den aktive formen hovedsakelig i lever. 60-90 % av dosen metaboliseres (ved hydroksylering og alkyloksidasjon) til inaktive forbindelser.

Eliminasjon

Halveringstid: Ca. 2 timer i serum. Utskillelse: Ibuprofen og metabolittene utskilles i urinen (ca. 95 %), hvorav ca. halvparten i konjugert form, og i galle og feces (5 %).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I studier med gjentatt dosering hos rotte så man kun ulcerasjon av GI-trakt. Renale papillforandringer er sett hos rotter etter 2 år. Disse funnene vurderes som typiske NSAIDs effekter. Ibuprofen er ikke vist karsinogent eller genotoksisk. Reproduksjonstoksiske studier har vist at administrasjon av prostaglandinsyntesehemmere økte pre- og postimplantasjonstap og embryo/føtal død. I tillegg er det rapportert økt forekomst av en rekke misdannelser, inkludert kardiovaskulære, i dyr gitt prostaglandinsyntesehemmer under organogenesen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Propylenglykol
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat (E 572)
Kolloidal vannfri silika
Hypromellose
Talkum

Potetstivelse
Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 tabletter i blister

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

6832

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. juli 1983

Dato for siste fornyelse: 10. april 2008

10. OPPDATERINGSDATO

20.06.2024