

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ibuprofen B. Braun 400 mg infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 4 mg ibuprofen.

Hver flaske med 100 ml inneholder 400 mg ibuprofen.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver ml oppløsning inneholder 9,10 mg natriumklorid (3,58 mg natrium).

Hver flaske med 100 ml inneholder 910 mg natriumklorid (358 mg natrium).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Klar og fargeløs til svakt gul infusjonsvæske, oppløsning, uten partikler.

pH: 6,8–7,8

Osmolaritet: 310–360 mOsm/liter

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ibuprofen B. Braun er indisert til voksne for kortvarig, symptomatisk behandling av akutte moderate smerter samt kortvarig, symptomatisk behandling av feber, når intravenøs administrering er klinisk forsvarlig og andre administrasjonsmåter ikke er mulig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Bivirkningene kan minimeres ved å bruke lavest mulig effektive dose i kortest mulig tidsperiode som er nødvendig for å kontrollere symptomene (se pkt. 4.4).

Bruk skal begrenses til situasjoner der peroral administrering ikke er egnet. Pasienter må bytte til peroral behandling så snart det er mulig.

Dette legemidlet er kun indisert for kortvarig, akutt behandling og skal ikke brukes i mer enn 3 dager.

Det skal opprettholdes tilstrekkelig hydrering av pasienten for å minimere risikoen for mulige nyrerelaterte bivirkninger.

Voksne

Den anbefalte dosen er 400 mg ibuprofen hver 6. til 8. time etter behov. Den anbefalte maksimale daglige dosen er 1200 mg og skal ikke overskrides.

Eldre pasienter

Som med alle ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) skal det tas forholdsregler ved behandling av eldre pasienter, da de generelt er mer utsatt for bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8), og det er mer sannsynlig at de har nyre-, lever- og kardiovaskulær dysfunksjon og bruker andre legemidler samtidig. Det anbefales spesifikt å administrere lavest mulig effektive dose i kortest mulig tidsperiode som er nødvendig for å kontrollere symptomene hos denne populasjonen. Behandlingen skal gjennomgås regelmessig og seponeres hvis det ikke observeres noen fordel eller det oppstår intoleranse.

Nedsatt nyrefunksjon

Det skal tas forholdsregler når NSAIDs brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon skal den innledende dosen reduseres til lavest mulig effektive dose i kortest mulig tidsperiode som er nødvendig for å kontrollere symptomene, og nyrefunksjonen skal overvåkes. Dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Det skal tas forholdsregler når NSAIDs brukes hos denne populasjonen, selv om det ikke har vært observert forskjeller i den farmakokinetiske profilen. Pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon skal starte behandlingen med reduserte doser, og dosen skal holdes så lav som mulig i kortest mulig tidsperiode, og de skal overvåkes nøye. Dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Dette legemidlet skal ikke brukes hos barn og ungdom. Bruk av Ibuprofen B. Braun har ikke vært undersøkt hos barn og ungdom. Sikkerhet og effekt har derfor ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk. Ibuprofen B. Braun skal kun administreres av kvalifisert helsepersonell, i omgivelser der nødvendig utstyr er tilgjengelig (under behandlingen).

Oppløsningen skal administreres som en intravenøs infusjon i 30 minutter.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre NSAIDs eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tidligere bronkospasme, astma, rhinitt, angioødem eller urtikaria forbundet med bruk av acetylsalisylsyre (ASA) eller andre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).
- Tilstander som omfatter en økt tendens til eller aktiv blødning, som trombocytopeni.
- Aktiv eller tidligere tilbakevendende magesår/blødning (to eller flere isolerte episoder med påvist sår eller blødning).
- Tidligere gastrointestinal blødning eller perforasjon, forbundet med tidligere behandling med NSAIDs.
- Cerebrovaskulær eller annen aktiv blødning.
- Alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon.
- Alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse IV).
- Alvorlig dehydrering (forårsaket av oppkast, diaré eller utilstrekkelig væskeinntak).
- Graviditet i siste trimester (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bivirkninger kan minimeres ved bruk av lavest mulig effektive dose i kortest mulig tidsperiode som er nødvendig for å kontrollere symptomene (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av Ibuprofen B. Braun og NSAIDs, inkludert cyklooksigenase-2-selektive hemmere (koksiber), bør unngås.

Frekvensen av bivirkninger fra NSAIDs er forhøyet hos eldre pasienter, spesielt gastrointestinal blødning og perforasjon, som kan være fatal (se pkt. 4.8).

Gastrointestinale risikoer:

Gastrointestinal blødning, sår eller perforasjon, som kan være fatal, har vært rapportert under behandling med alle NSAIDs, med eller uten varselsymptomer eller tidligere alvorlige gastrointestinale hendelser.

Risikoen for gastrointestinal blødning, sår eller perforasjon er høyere ved høyere NSAID-doser hos pasienter som tidligere har hatt sår, særlig ved komplikasjoner med blødning eller perforasjon (se pkt. 4.3), og hos eldre. Disse pasientene bør begynne behandlingen på den laveste tilgjengelige dosen. Kombinasjonsbehandling med beskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehemmere) bør vurderes for disse pasientene, og også for pasienter som trenger samtidig lavdose acetylsalisylsyre (ASA) eller andre legemidler som kan øke den gastrointestinale risikoen (se nedenfor og pkt. 4.5).

Pasienter med tidligere gastrointestinal toksisitet, særlig eldre, bør rapportere alle uvanlige abdominale symptomer (spesielt gastrointestinal blødning), særlig i de innledende stadiene av behandlingen.

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som får samtidige legemidler som kan øke risikoen for sår eller blødning, som perorale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoninreopptakshemmere eller platehemmende midler som acetylsalisylsyre (ASA) (se pkt. 4.5).

Når det oppstår gastrointestinal blødning eller sår hos pasienter som får Ibuprofen B. Braun, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.3).

NSAIDs skal gis med forsiktighet til pasienter med tidligere gastrointestinal sykdom (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom), da disse tilstandene kan forverres (se pkt. 4.8).

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter:

Kliniske studier indikerer at bruk av ibuprofen, spesielt ved høye doser (2400 mg/dag) kan være forbundet med en liten økt risiko for arterielle trombotiske hendelser (f.eks. myokardinfarkt eller slag). Samlet tyder ikke epidemiologiske studier på at ibuprofen ved lave doser (f.eks. ≤ 1200 mg/dag) er forbundet 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 kun behandles med ibuprofen etter grundig vurdering, og høye doser (2400 mg/dag) bør unngås.

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

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).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs):

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme, Stevens-Johnsons 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, er rapportert i forbindelse med bruk 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).

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon:

Ibuprofen skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere lever- eller nyresykdom, og særlig under samtidig behandling med diuretika, ettersom hemming av prostaglandiner kan forårsake væskeretensjon og nedsatt nyrefunksjon. Hos disse pasientene skal ibuprofen administreres med lavest mulig dose, og pasientens nyrefunksjon skal overvåkes regelmessig.

Ved dehydrering må det sørges for tilstrekkelig væskeinntak. Vær spesielt oppmerksom på dehydrerte pasienter, på grunn av f.eks. diaré, da dehydrering kan være en utløsende faktor for utvikling av nyresvikt.

Regelmessig bruk av analgetika, særlig når ulike analgetiske stoffer kombineres, kan føre til nyreskade med risiko for nedsatt nyrefunksjon (analgetisk nefropati). Risikoen er høyere hos eldre og pasienter med nedsatt nyrefunksjon, hjertesvikt, leverdysfunksjon og personer som tar diuretika eller ACE-hemmere. Etter seponering av NSAID-behandling gjenopprettes vanligvis pasientens tilstand slik den var før behandling.

Som med andre NSAIDs kan ibuprofen gi lett, forbigående økning i enkelte leverfunksjonsparametre samt betydelige økninger i transaminaser. Hvis det er en betydelig endring i disse parametrene, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.3).

Anafylaktoide reaksjoner:

Som standard praksis under intravenøs infusjon anbefales nøye overvåking av pasienten, særlig i begynnelsen av infusjonen, for å oppdage eventuell anafylaktisk reaksjon forårsaket av virkestoffet eller innholdsstoffene.

Alvorlige akutte overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. anafylaktisk sjokk) er observert i svært sjeldne tilfeller. Ved første tegn på overfølsomhetsreaksjon etter administrering av Ibuprofen B. Braun, må behandlingen stoppes og symptomatisk behandling igangsettes. Nødvendige medisinske tiltak i henhold til symptomene må iverksettes av spesialisert personell.

Sykdommer i respirasjonsorganer:

Det må utvises forsiktighet hvis dette legemidlet administreres til pasienter som har eller som tidligere har hatt bronkial astma, kronisk rhinitt eller allergiske sykdommer, ettersom det har vært rapportert at NSAIDs har forårsaket bronkospasme, urtikaria eller angioødem hos slike pasienter.

Hematologiske effekter:

Ibuprofen kan forbigående hemme blodplatefunksjonen (trombocyttaggregering) og dermed øke blødningstiden og risikoen for blødning.

Ibuprofen skal kun brukes med særlig forsiktighet hos pasienter som mottar ASA for å hemme plateaggregering (se pkt. 4.5 og 5.1).

Pasienter med koagulasjonsforstyrrelser eller som gjennomgår kirurgi skal derfor overvåkes. Det kreves spesiell medisinsk overvåking ved bruk hos pasienter umiddelbart etter større kirurgiske inngrep.

Under forlenget administrering av ibuprofen kreves regelmessig kontroll av leververdier, nyrefunksjon og blodverdier.

Ibuprofen skal kun brukes etter grundig vurdering av nytte/risiko hos pasienter med medfødt forstyrrelse i porfyrinmetabolismen (f.eks. akutt intermitterende porfyri).

Ved samtidig alkoholinntak kan virkestoffrelaterte bivirkninger, særlig slike som berører mage-tarmkanalen eller sentralnervesystemet, øke ved bruk av NSAIDs.

Det kreves forsiktighet hos pasienter med visse tilstander som kan forverres:

- Hos pasienter som reagerer allergisk på andre stoffer, ettersom det også finnes en risiko for at overfølsomhetsreaksjoner oppstår hos disse når de bruker dette legemidlet.
- Hos pasienter som lider av pollenallergi, nesepolypper eller kronisk obstruktive lungesykdommer, ettersom de har en økt risiko for at det oppstår allergiske reaksjoner. Disse kan manifesteres som astmaanfall (såkalt analgetisk astma), Quinckes ødem eller urtikaria.

Aseptisk meningitt:

Enkelte tilfeller av aseptisk meningitt har vært rapportert ved bruk av ibuprofen hos pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE). Selv om det er mer sannsynlig at dette oppstår hos pasienter med SLE og relaterte bindevevssykdommer, har det også vært rapportert hos enkelte pasienter som ikke har noen underliggende kronisk sykdom. Dette bør derfor tas med i vurderingen når denne behandlingen gis (se pkt. 4.8).

Oftalmologiske effekter:

Uklart eller nedsatt syn, skotom og endringer i fargesyn har vært rapportert med peroral ibuprofen. Seponer ibuprofen hvis pasienten utvikler slike plager, og henvis pasienten til en oftalmologisk undersøkelse som omfatter testing av sentrale synsfelt og fargesyn.

Annet:

Forlenget bruk av smertestillende midler kan gi hodepine som ikke skal behandles med økt dose av legemidlet.

Vannkopper kan unntaksvis forårsake alvorlige infeksjose komplikasjoner i hud og bløtvev. Per i dag kan NSAIDs' rolle som medvirkende årsak til forverring av disse infeksjonene ikke utelukkes. Det er derfor tilrådelig å unngå bruk av Ibuprofen B. Braun ved vannkopper.

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 en infeksjon, anbefales overvåking av infeksjonen. Ved behandling utenfor sykehus skal pasienten kontakte lege dersom symptomer vedvarer eller forverres.

Interferens med laboratorietester:

- blødningstid (kan være forlenget i 1 dag etter seponering av behandling)
- blodglukosekonsentrasjon (kan reduseres)
- kreatininclearance (kan reduseres)
- hematokritt eller hemoglobin (kan reduseres)
- blodkonsentrasjoner av ureanitrogen og serumkreatinin og kalium (kan øke)
- med leverfunksjonstester: transaminaseverdier

Forsiktighetsregler som gjelder innholdsstoffer:

Dette legemidlet inneholder 358 mg natrium per flaske. Dette tilsvarer 17,9 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre NSAIDs, inkludert COX-2-hemmere og salisylater:

Som følge av synergistiske effekter kan samtidig bruk av to eller flere NSAIDs øke risikoen for gastrointestinale sår og blødning. Samtidig administrering av ibuprofen med andre NSAIDs bør derfor unngås (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av ibuprofen og acetylsalisylsyre er generelt ikke anbefalt på grunn av muligheten for økte bivirkninger.

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

Litium:

Samtidig administrering av ibuprofen med legemidler som inneholder litium kan øke serumnivået av litium.

Serumlitiumnivået må kontrolleres.

Hjerteglykosider (digoksin):

NSAIDs kan forverre hjertesvikt, redusere glomerulær filtrasjonshastighet og øke plasmanivåer av hjerteglykosider. Det anbefales å overvåke serumdigoksin.

Fenytoin:

Plasmanivået av fenytoin kan øke ved samtidig behandling med ibuprofen, og derfor kan risikoen for toksisitet øke.

Antihypertensiver (diuretika, ACE-hemmere, betareseptorblokkere og angiotensin II-antagonister):

Diuretika og ACE-hemmere kan øke nefrotoksisiteten til NSAIDs. NSAIDs kan redusere effekten av diuretika og andre hypertensiver, inkludert ACE-hemmere og betablokkere. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig bruk av en ACE-hemmer og angiotensin II-antagonister med et cyklooksygenasehemmende legemiddel føre til ytterligere nedsettelse av nyrefunksjonen og videre til akutt nyresvikt. Dette er vanligvis reversibelt. Slike kombinasjoner bør derfor kun brukes med forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter. Pasienter må få instruksjoner om å drikke tilstrekkelig med væske. Nyrefunksjonen bør måles etter oppstart av samtidig behandling, og deretter regelmessig.

Samtidig administrering av ibuprofen og ACE-hemmere kan føre til hyperkalemi.

Kaliumsparende diuretika:

Samtidig bruk kan forårsake hyperkalemi (kontroll av serumkalium anbefales).

Kaptopril:

Eksperimentelle studier indikerer at ibuprofen motvirker effekten av kaptopril på økt natriumutskillelse.

Kortikosteroider:

Økt risiko for gastrointestinale sår eller blødning (se pkt. 4.4).

Platehemmede midler (f.eks. klopido­grel og tioklopidin) og selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs):

Økt risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4). NSAIDs skal ikke kombineres med tiklopidin på grunn av risiko for en tilleggseffekt på hemmingen av platefunksjonen.

Metotreksat:

NSAIDs hemmer den tubulære sekresjonen av metotreksat, og det kan oppstå visse metabolske interaksjoner som fører til redusert clearance av metotreksat. Administrering av ibuprofen innen 24 timer før eller etter administrering av metotreksat, kan føre til økt konsentrasjon av metotreksat og en økning i den toksiske effekten av metotreksat. Samtidig bruk av NSAIDs og høye doser med metotreksat skal derfor unngås. Den potensielle risikoen for interaksjoner ved lavdosebehandling med

metotreksat bør også vurderes, særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Nyrefunksjonen skal overvåkes ved kombinasjonsbehandling.

Ciklosporin:

Risikoen for nyreskade forårsaket av ciklosporin øker ved samtidig administrering av visse ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs). Denne effekten kan ikke utelukkes ved kombinasjon av ciklosporin og ibuprofen.

Antikoagulantia:

NSAIDs kan forsterke effekten av antikoagulantia som warfarin (se pkt. 4.4). Ved samtidig behandling anbefales det å overvåke koagulasjonsstatus.

Sulfonylurea:

NSAIDs kan øke den hypoglykemiske effekten av sulfonylurea. Ved samtidig behandling anbefales det å overvåke blodglukosenivået.

Takrolimus:

Forhøyet risiko for nefrotoksisitet.

Zidovudin:

Det er dokumentert en økt risiko for hemartrose og hematomer hos HIV-positive hemofilipasienter som får samtidig behandling med zidovudin og ibuprofen. Det kan være en økt risiko for hematotoksisitet ved samtidig bruk av zidovudin og NSAIDs.

Probenecid og sulfinpyrazon:

Legemidler som inneholder probenecid eller sulfinpyrazon kan forsinke utskillelsen av ibuprofen.

Kinolonantibiotika:

Dyrestudier indikerer at NSAIDs kan øke risikoen for kramper forbundet med kinolonantibiotika. Pasienter som tar NSAIDs og kinoloner kan ha en økt risiko for å utvikle kramper.

CYP2C9-hemmere:

Samtidig administrering av ibuprofen med CYP2C9-hemmere kan øke eksponeringen for ibuprofen (CYP2C9-substrat). I en studie med vorikonazol og flukonazol (CYP2C9-hemmere) ble det vist en økt (S)-(+)-ibuprofeneksponering på ca. 80 til 100 %. Reduksjon av ibuprofendosen bør vurderes når potente CYP2C9-hemmere administreres samtidig, særlig når høy dose av ibuprofen administreres med enten vorikonazol eller flukonazol.

Mifepriston:

Hvis NSAIDs brukes innen 8–12 dager etter administrering av mifepriston, kan de redusere effekten av mifepriston.

Alkohol:

Bruk av ibuprofen hos personer med kronisk alkoholinntak (14–12 enheter/uke eller mer) bør unngås på grunn av økt risiko for signifikante gastrointestinale bivirkninger, inkludert blødning.

Aminoglykosider:

NSAIDs kan redusere utskillelsen av aminoglykosider og dermed øke toksisiteten.

Plantebaserte preparater:

Ginkgo biloba kan øke risikoen for blødning med NSAIDs.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelige effekter på graviditeten og/eller embryo-/fosterutviklingen. Data fra epidemiologiske studier antyder en økt risiko for spontanabort samt

hjertermisdannelser og gastroschisis etter bruk av en prostaglandinsyntesehemmer tidlig i graviditeten. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser økte fra under 1 % til ca. 1,5 %. Det antas at risikoen øker med dose og behandlingsvarighet.

Det er vist at administrering av prostaglandinsyntesehemmere til dyr har medført økt pre- og postimplantasjonstap og embryoføtal dødelighet. I tillegg er det rapportert økt forekomst av ulike misdannelser, inkludert kardiovaskulære, hos dyr som fikk en prostaglandinsyntesehemmer i den organogenetiske perioden (se pkt. 5.3).

Fra og med uke 20 av graviditeten kan bruk av ibuprofen gi oligohydramniose som et resultat av nyredysfunksjon hos fosteret. Dette kan oppstå kort tid etter at behandlingen initieres og er vanligvis reversibelt ved seponering. I tillegg er det rapportert konstriksjon av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester, som i de fleste tilfeller forsvant når behandling opphørte. Ibuprofen skal derfor ikke gis i første og andre trimester av graviditeten, med mindre det er helt nødvendig. Hvis ibuprofen brukes av en kvinne som prøver å bli gravid eller i første og andre trimester av graviditeten, skal dosen holdes så lav som mulig og behandlingsvarigheten så kort som mulig. Selv om intravenøs ibuprofen kun er indisert for opptil 3 dagers behandling, bør antenatal overvåking av oligohydramniose og konstriksjon av ductus arteriosus vurderes etter eksponering for ibuprofen over flere dager fra og med svangerskapsuke 20. Ved funn av oligohydramniose og konstriksjon av ductus arteriosus bør ibuprofen seponeres.

I tredje trimester av graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehemmere:

- eksponere fosteret for:
 - kardiopulmonal toksisitet (prematur konstriksjon/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon),
 - nyredysfunksjon (se over).
- eksponere moren og den nyfødte, ved slutten av graviditeten, for:
 - mulig forlenget blødningstid, en antiaggregerende effekt som kan oppstå selv ved svært lave doser,
 - hemming av uterussammentrekning, som fører til forsinket eller forlenget fødsel.

Ibuprofen er derfor kontraindisert i tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.3).

Amming

Ibuprofen og dets metabolitter kan utskilles i lave konsentrasjoner i morsmelk. Ingen skadelige effekter på spedbarn er kjent per i dag, så for kortvarig behandling med lavere doser er det vanligvis ikke nødvendig å avbryte ammingen. Det anbefales imidlertid å avbryte ammingen når det brukes høyere doser enn 1200 mg daglig eller i lengre perioder, på grunn av potensialet for å hemme prostaglandinsyntesen hos den nyfødte.

Fertilitet

Det er enkelte holdepunkter for at legemidler som hemmer cyklooksygenase/prostaglandinsyntese kan forårsake nedsatt kvinnelig fertilitet ved en effekt på eggøsning. Dette er reversibelt ved seponering av behandlingen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ved inntak av enkeltdoser eller ved kortvarig bruk har ibuprofen ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forekomst av relevante bivirkninger som fatigue og vertigo kan imidlertid nedsette reaksjonsevnen, og evnen til å kjøre bil og/eller bruke maskiner kan svekkes. Dette gjelder særlig i kombinasjon med alkohol.

4.8 Bivirkninger

Følgende frekvenser er lagt til grunn ved vurdering av bivirkninger:

Svært vanlige: $\geq 1/10$
 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: $\geq 1/10\ 000$
 Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

De vanligste observerte bivirkningene er gastrointestinale. Magesår, gastrointestinal perforasjon eller blødning, noen ganger fatal, særlig hos eldre, kan oppstå (se pkt. 4.4). Kvalme, oppkast, diaré, flatulens, konstipasjon, dyspepsi, abdominale smerter, blod i avføringen, hematemese, ulcerøs stomatitt, forverring av kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.4) har vært rapportert etter administrering. Gastritt er observert med lavere frekvens. Spesielt er risikoen for at det oppstår gastrointestinal blødning avhengig av doseområdet og behandlingvarigheten.

Det er rapportert svært sjeldne tilfeller av alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (inkludert reaksjoner på infusjonsstedet, anafylaktisk sjokk) og alvorlige kutane bivirkninger som bulløse reaksjoner inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), erythema multiforme og alopesi.

Forverring av infeksjonsrelaterte betennelser (f.eks. utvikling av nekrotiserende fasciitt) som sammenfaller med bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), har vært beskrevet. Dette er muligens forbundet med virkningsmekanismen til ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Fotosensitivitet, allergisk vaskulitt og, i eksepsjonelle tilfeller, alvorlige hudinfeksjoner og bløtvevskomplikasjoner, kan oppstå under en vannkoppinfeksjon (se pkt. 4.4).

Ødem, hypertensjon og hjertesvikt har vært rapportert i forbindelse med NSAID-behandling.

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

Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært sjeldne	Forverring av infeksjonsrelaterte betennelser (f.eks. utvikling av nekrotiserende fasciitt) som sammenfaller med bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, har vært beskrevet. Dette er muligens forbundet med virkningsmekanismen til ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler.
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Forstyrrelser i bloddannelsen (anemi, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni). De første symptomene er feber, sår hals, overflatiske munnsår, influensalignende plager, ekstrem slapphet, neseblødning og hudblødning.
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner med hudutslett og kløe, samt astmaanfall (muligens med blodtrykksfall)
	Svært sjeldne	Systemisk lupus erythematosus, alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, ansiktsødem, hevelse i tunge, hevelse i det indre strupehodet med sammentrekning av luftveiene, pustevansker, palpitasjoner, hypotensjon og livstruende sjokk
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Angst, rastløshet
	Sjeldne	Psykotiske reaksjoner, nervøsitet, irritabilitet, forvirring eller desorientering og depresjon
Nevrologiske	Svært	Fatigue eller søvnløshet, hodepine, svimmelhet

sykdommer	vanlige	
	Mindre vanlige	Insomni, agitasjon, irritabilitet eller tretthet
	Svært sjeldne	Aseptisk meningitt (stiv nakke, hodepine, kvalme, oppkast, feber eller forvirring). Pasienter med autoimmune sykdommer (SLE, blandet bindevevssykdom) synes å være predisponerte.
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Synsforstyrrelser
	Sjeldne	Reversibel toksisk amblyopi
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Vertigo
	Mindre vanlige	Tinnitus
	Sjeldne	Hørselssykdommer
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Palpitasjoner, hjertesvikt, myokardinfarkt
	Ikke kjent	Kounis syndrom
Karsykdommer	Svært sjeldne	Arteriell hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært sjeldne	Astma, bronkospasme, dyspné og hvesing
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Pyrose, abdominale smerter, kvalme, oppkast, flatulens, diaré, konstipasjon og små gastrointestinale blodtap som i unntakstilfeller kan forårsake anemi
	Vanlige	Gastrointestinale sår, med mulig blødning og perforasjon. Ulcerøs stomatitt, forverring av kolitt og Crohns sykdom.
	Mindre vanlige	Gastritt
	Sjeldne	Øsofageal stenose, forverring av divertikkelsykdom, uspesifikk hemoragisk kolitt. Hvis det oppstår gastrointestinal blødning, kan dette forårsake anemi og hematemese.
	Svært sjeldne	Øsofagitt, pankreatitt, dannelse av diafragmalignende strikturer i tarmene
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	Gulsott, leverdysfunksjon, leverskade, særlig ved langtidsbehandling, akutt hepatitt
	Ikke kjent	Nedsatt leverfunksjon
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Huderupsjon
	Mindre vanlige	Urtikaria, pruritus, purpura (inkludert allergisk purpura), hudutslett
	Svært sjeldne	Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) (inkludert erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse), alopeci. Lysømfintlighetsreaksjoner og allergisk vaskulitt. I eksepsjonelle tilfeller alvorlige hudinfeksjoner og bløtvevskomplikasjoner ved vannkoppinfeksjon (se også «Infeksiøse og parasittære sykdommer»).
	Ikke kjent	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)
Sykdommer i muskler,	Sjeldne	Stiv nakke

bindevev og skjelett		
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Redusert urinutskillelse og dannelsen av ødemer, særlig hos pasienter med arteriell hypertensjon eller nedsatt nyrefunksjon, nefrotisk syndrom, interstitiell nefritt som kan ledsages av akutt nedsatt nyrefunksjon
	Sjeldne	Skade på nyrevev (papillær nekrose), særlig ved langtidsbehandling, økt serumkonsentrasjon av urinsyre i blodet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Smerter og sviende følelse på administrasjonsstedet
	Ikke kjent	Reaksjoner på injeksjonsstedet som hevelse, hematom eller blødning

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: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Forstyrrelser i sentralnervesystemet som inkluderer hodepine, forvirring, nystagmus, tinnitus, svimmelhet, ørhet, bevisstløshet, kramper (hovedsakelig hos barn) og ataksi, samt abdominale smerter, kvalme og oppkast, kan oppstå som symptomer på en overdose. I tillegg er gastrointestinal blødning samt funksjonsforstyrrelser i lever og nyrer mulig. Videre kan hypotensjon, hyperkalemi, hypotermi, respirasjonsdepresjon og cyanose oppstå.

Langvarig bruk av høyere doser enn anbefalt eller overdosering kan gi renal tubulær acidose og hypokalemi.

Ved alvorlig forgiftning kan metabolsk acidose forekomme.

Behandling

Behandlingen er symptomatisk, og det finnes ingen spesifikke antidot.

De terapeutiske mulighetene for behandling av intoksikasjon bestemmes av omfanget, nivået og de kliniske symptomene i henhold til vanlig praksis for intensivbehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ekskl. steroider, propionsyrederivater, ibuprofen, ATC-kode: M01A E01

Ibuprofen er et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID), som i konvensjonelle inflammasjonsmodeller hos forsøksdyr har vist seg å ha effekt, trolig ved hemming av prostaglandinsyntesen. Hos mennesker har ibuprofen en febernedsettende effekt og reduserer betennelsesrelatert smerte og hevelse. Ibuprofen hemmer dessuten reversibelt ADP- og kollagenindusert plateaggregering.

Eksperimentelle data tyder på at ibuprofen kan utkonkurrere og dermed hemme effekten av lave doser acetylsalisylsyre på plateaggregering når legemidlene gis samtidig. Noen farmakodynamiske studier viser at når en enkeltdose av 400 mg ibuprofen ble tatt innen 8 timer før eller 30 minutter etter dosering med hurtigvirkende acetylsalisylsyre (81 mg), ble effekten av acetylsalisylsyre på dannelsen av tromboksan og plateaggregering nedsatt. Selv om det er usikkerhet knyttet til ekstrapolasjon av disse dataene til den kliniske situasjonen, kan det ikke utelukkes 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. 4.5).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ibuprofen B. Braun administreres intravenøst, derfor er det ingen absorpsjonsprosess og biotilgjengeligheten til ibuprofen er 100 %.

Etter intravenøs administrering av ibuprofen hos mennesker oppnås maksimal konsentrasjon ($C_{\max}$) av S-enantiomer (aktiv) og R-enantiomer etter ca. 40 minutter, med en infusjonshastighet på 30 minutter.

Distribusjon

Det estimerte distribusjonsvolumet er 0,11 til 0,21 liter/kg.

Ibuprofen bindes i utstrakt grad til plasmaproteiner, primært albumin.

Biotransformasjon

Ibuprofen metaboliseres i leveren til to inaktive metabolitter, og sammen med umetabolisert ibuprofen, skilles disse ut via nyrene, enten som de er eller som konjugater.

Etter en peroral administrering absorberes ibuprofen delvis allerede i magen og deretter fullstendig i tynntarmen. Etter hepatisk metabolisme (hydroksylering, karboksylering) er de farmakologisk inaktive metabolittene fullstendig eliminert, hovedsakelig via nyrene (90 %), men også via gallen.

Eliminasjon

Utskillelse via nyrene er rask og fullstendig. Eliminasjonshalveringstiden er ca. 2 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Ibuprofen viser linearitet i arealet under kurven for plasmakonsentrasjon-tid etter en enkelt administrering av ibuprofen (i området 200–800 mg).

Farmakokinetisk(e)/farmakodynamisk(e) forhold

Det er en korrelasjon mellom plasmanivået av ibuprofen, farmakodynamiske egenskaper og generell sikkerhetsprofil. Farmakokinetikken til ibuprofen er stereoselektiv etter intravenøs og peroral administrering.

Virkningsmekanismen og farmakologien til intravenøs ibuprofen skiller seg ikke fra mekanismen til peroral ibuprofen.

Nedsatt nyrefunksjon

For pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon har det vært rapportert økt ubundet (S)-ibuprofen, høyere AUC-verdier for (S)-ibuprofen og økte enantiomeriske AUC (S/R)-forhold sammenlignet med friske frivillige.

Hos pasienter med terminal nyresykdom som fikk dialyse, var gjennomsnittlig fri fraksjon av ibuprofen ca. 3 %, sammenlignet med ca. 1 % hos friske frivillige. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan føre til akkumulering av ibuprofenmetabolitter. Signifikansen av denne effekten er ukjent. Metabolittene kan fjernes ved hemodialyse (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Hos cirrhotiske pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pughs skår 6–10) som ble behandlet med racemisk ibuprofen, ble det observert en gjennomsnittlig fordobling av halveringstiden og et signifikant lavere enantiomerisk AUC-forhold (S/R) sammenlignet med friske frivillige. Dette indikerer en nedsatt metabolsk inversjon av (R)-ibuprofen til aktiv (S)-enantiomer (se pkt. 4.3 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Subkronisk og kronisk toksisitet av ibuprofen i dyrestudier viste seg hovedsakelig som lesjoner og sår i mage-tarmkanalen. *In vitro*- og *in vivo*-studier ga ingen kliniske relevante holdepunkter for at

ibuprofen har mutagent potensial. I studier hos rotte og mus ble det ikke funnet holdepunkter for karsinogene effekter av ibuprofen.

Ibuprofen hemmet ovulasjon hos kanin og førte til implantasjonsforstyrrelser hos flere dyrearter (kanin, rotte, mus). Eksperimentelle studier hos rotte og kanin har vist at ibuprofen krysser placenta. Administrering av maternotoksiske doser førte til økt forekomst av misdannelser (ventrikulære septaldefekter) hos rotteavkom.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

L-arginin
Natriumklorid
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på forlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Av mikrobiologiske årsaker bør legemidlet brukes umiddelbart etter anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Primærpakningen er en LDPE-beholder på 100 ml med Twincap.
Pakninger på 10 flasker og 20 flasker med 100 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet er indisert til bruk som en enkeltdose. Ikke anvendt legemiddel skal kasseres. Før administrering skal oppløsningen inspiseres visuelt for å sikre at den er klar og fargeløs til svakt gul. Den skal ikke brukes hvis det observeres partikler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-11009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. april 2017

Dato for siste fornyelse: 21. juni 2022

10. OPPDATERINGSDATO

15.04.2025