

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ibuprofen 400 mg myke kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 400 mg ibuprofen.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 83 mg sorbitol (E 420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk.

Klar, lys gul oppløsning i ovalformede, myke gelatinkapsler med en langsgående skjøt.
Størrelse: 17 x 10 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ibuprofen er indisert til voksne og barn over 40 kg (≥ 12 år) for kortvarig symptomatisk behandling av milde til moderate smerter, som for eksempel hodepine, primær dysmenoré (menstruasjonsmerter), tannpine, muskelsmerter, leddsmerter og feber forbundet med forkjølelse.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Bivirkninger kan minimeres ved å bruke laveste effektive dose som er nødvendig for å kontrollere symptomene, i kortest mulig tid (se pkt. 4.4).

Voksne og barn over 40 kg (≥ 12 år):

1 kapsel (400 mg), svelges med vann.

Deretter, 1 kapsel (400 mg) ved behov, med intervaller på minst 6 timer. Det skal ikke tas mer enn 3 kapsler (1200 mg) i løpet av 24 timer.

Dersom barn og ungdom trenger behandling i mer enn 3 dager, eller symptomene forverres, skal lege kontaktes.

Dersom voksne trenger behandling i mer enn 3 dager ved feber eller i mer enn 4 dager ved smerter, eller symptomene forverres, skal lege kontaktes.

Dersom Ibuprofen inntas kort tid etter et måltid kan effekten forsinkes. Ved slike tilfeller skal inntak av Ibuprofen ikke overskride anbefalt dosering og doseringsintervall i pkt. 4.2.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig. Eldre har imidlertid økt risiko for alvorlige konsekvenser av bivirkninger. Dersom behandling med NSAIDs anses som nødvendig, bør laveste effektive dose benyttes i kortest mulig tid. Pasienten bør overvåkes regelmessig for gastrointestinale blødninger under NSAIDs-behandling. Ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon, bør dosen tilpasses individuelt.

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet bør utvises ved bruk av ibuprofen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Doseringen bør tilpasses individuelt. Dosen bør være så lav som mulig og nyrefunksjonen bør overvåkes (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Forsiktighet bør utvises ved bruk av ibuprofen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Doseringen bør tilpasses individuelt. Dosen bør være så lav som mulig og leverfunksjonen bør overvåkes (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Dette legemidlet er ikke indisert til barn og ungdom som veier under 40 kg eller er under 12 år. For denne populasjonen finnes formuleringer som kan være bedre egnet.

Administrasjonsmåte

For å oppnå raskere effekt kan dosen tas på tom mage. For pasienter med sensitiv mage anbefales det at ibuprofen tas sammen med mat.

Ibuprofen skal svelges med et glass vann. For å unngå ubehag i munnen og irritasjon i svelget skal kapslene svelges hele og ikke tygges, deles, knuses eller suges.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter som tidligere har hatt overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. bronkospasme, astma, rhinitt, angioødem eller urtikaria) i forbindelse med bruk av acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs.
- Gastrointestinal blødning eller perforasjon i forbindelse med tidligere behandling med NSAIDs.
- Aktivt eller tidligere tilbakevendende magesår/blødning (to eller flere adskilte episoder med påvist sår eller blødning).
- Pasienter med alvorlig leversvikt eller alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).
- Alvorlig hjertesvikt (NYHA-klasse IV).
- Pasienter med cerebrovaskulær eller annen aktiv blødning.
- Pasienter med uavklarte forstyrrelser i dannelsen av blodceller.
- Pasienter som er alvorlig dehydrert (forårsaket av oppkast, diaré eller utilstrekkelig væskeinntak).
- Bruk i tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelle forsiktighetsregler

Bivirkninger kan reduseres ved å bruke laveste effektive dose som gir symptomlindring, i kortest mulig tid (se pkt. 4.2 og avsnittene om gastrointestinale og kardiovaskulære effekter under).

Ved langtidsbruk av smertestillende legemidler, kan hodepine oppstå som ikke bør ikke behandles med doseøkning av dette legemidlet.

Forsiktighet skal utvises hos pasienter med visse tilstander:

- systemisk lupus erythematosus (SLE) og ved blandet bindevevssykdom, på grunn av økt risiko for aseptisk meningitt (se pkt. 4.8).
- arvelige forstyrrelser i porfyrinmetabolismen (f.eks. akutt intermitterende porfyri).
- gastrointestinale forstyrrelser eller kronisk, inflammatorisk tarmsykdom (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom, se pkt. 4.8).
- hypertensjon eller hjertesvikt (se pkt. 4.3 og 4.8).
- nedsatt nyrefunksjon, siden nyrefunksjonen kan forverres ytterligere (se pkt. 4.3 og 4.8).
- nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.8).
- umiddelbart etter større kirurgiske inngrep.
- pasienter med høysnue, nesepolypper eller kronisk obstruktiv respirasjonssykdom eller som tidligere har hatt allergiske reaksjoner, på grunn av økt risiko for allergiske reaksjoner. Disse kan forekomme som astmaanfall (såkalt analgetisk astma), Quinckes ødem eller urtikaria.

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 ved 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.

Gastrointestinale effekter

Samtidig bruk av ibuprofen og NSAIDs, inkludert selektive COX-2-hemmere, gir økt risiko for bivirkninger og bør unngås (se pkt. 4.5).

Eldre

Hos eldre er det økt hyppighet av NSAIDs-relaterte bivirkninger, spesielt gastrointestinale blødninger og perforasjoner som kan være fatale (se pkt. 4.2).

Gastrointestinale blødninger, sår og perforasjoner

Gastrointestinale blødninger, sår eller perforasjoner, som kan være fatale, er rapportert for alle NSAIDs på ethvert tidspunkt under behandlingen, med eller uten varselsymptomer eller tidligere alvorlige gastrointestinale hendelser.

Hvis gastrointestinal blødning eller sår oppstår hos pasienter som får ibuprofen, bør behandlingen seponeres.

Risiko for gastrointestinale blødninger, sår eller perforasjoner er høyere med økende doser NSAIDs hos pasienter som tidligere har hatt sår, spesielt hvis det har vært komplisert av blødning eller perforasjon (se pkt. 4.3) og hos eldre. Disse pasientene bør innlede behandlingen med laveste tilgjengelige dose. Kombinasjonsbehandling med beskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehemmere) bør vurderes hos disse pasientene, og også hos pasienter med behov for samtidig behandling med lave doser acetylsalisylsyre (ASA) eller andre legemidler som kan gi økt gastrointestinal risiko (se under og pkt. 4.5).

Pasienter, særlig eldre, med tidligere gastrointestinal toksisitet bør kontakte lege ved uvanlige abdominale symptomer (spesielt gastrointestinal blødning), særlig ved oppstart av behandlingen. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får samtidig behandling med legemidler som kan gi økt risiko for sår eller blødning, slik som orale kortikosteroider, antikoagulanter som warfarin, selektive serotoninreopptakshemmere eller platehemmere som acetylsalisylsyre (se pkt. 4.5).

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

Respiratoriske sykdommer

Forsiktig skal utvises ved administrering av ibuprofen til pasienter som har eller tidligere har hatt bronkialastma, kronisk rhinitt eller allergiske sykdommer, siden ibuprofen kan utløse bronkospasme, urtikaria eller angioødem hos disse pasientene.

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, 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).

Unntaksvis kan varicella være årsak til alvorlige infeksjose komplikasjoner i hud og bløtvev. Bruk av ibuprofen frarådes derfor ved tilfeller av varicellainfeksjon.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter

Forsiktighet bør utvises før behandling igangsettes hos pasienter som tidligere har hatt hypertensjon og/eller hjertesvikt, da væskeretensjon, hypertensjon og ødem er rapportert ved NSAIDs-behandling.

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

Pasienter med ukontrollert hypertensjon, kongestiv hjertesvikt (NYHA-klasse II-III), etablert iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom bør behandles med ibuprofen kun etter nøye vurdering, og høye doser (2400 mg/dag) bør unngås.

En nøye vurdering bør også gjøres før oppstart av langtidsbehandling hos pasienter med risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking), spesielt dersom høye doser ibuprofen (2400 mg/dag) er nødvendig.

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

Annet

Alvorlige, akutte overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. anafylaktisk sjokk) er observert i svært sjeldne tilfeller. Ved første tegn på overfølsomhetsreaksjoner etter administrering av ibuprofen skal behandlingen seponeres. Nødvendige medisinske tiltak i henhold til symptomene skal igangsettes av helsepersonell.

Ibuprofen kan midlertidig hemme blodplatefunksjonen (blodplateaggregering). Pasienter med koagulasjonsforstyrrelser bør derfor overvåkes nøye.

Ved forlenget administrering av Ibuprofen er det nødvendig med regelmessig kontroll av leververdier, nyrefunksjon og blodcelletall.

Ved langvarig bruk av enhver type av smertestillende legemiddel mot hodepine, kan hodepinen forverres. Dersom en slik situasjon forekommer eller mistenkes, bør medisinsk råd søkes og behandlingen seponeres. Diagnosen legemiddelutløst hodepine (MOH) bør vurderes hos pasienter med hyppig eller daglig hodepine på tross av (eller på grunn av) regelmessig bruk av legemidler mot hodepine.

Generelt kan vanemessig bruk av smertestillende legemidler, spesielt kombinasjon av ulike virkestoffer med smertestillende effekt, føre til vedvarende nyreskade med risiko for nyresvikt (analgetisk nefropati). Denne risikoen kan være økt ved fysisk overbelastning forbundet med salttap og dehydrering.

Ved samtidig inntak av alkohol kan virkestoffrelaterte bivirkninger, spesielt de som er forbundet med mage-tarmkanalen og sentralnervesystemet, være økt ved bruk av NSAIDs.

Det er enkelte holdepunkter for at legemidler som hemmer syklooksygenase/prostaglandinsyntesen kan føre til nedsatt fertilitet hos kvinner ved effekt på ovulasjonen. Denne effekten er reversibel ved seponering av behandlingen (se pkt. 4.6).

Det er risiko for nedsatt nyrefunksjon hos dehydrerte barn og ungdommer.

Dette legemidlet inneholder sorbitol. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta/gis dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Acetylsalisylsyre (lave doser)

Samtidig administrering av ibuprofen og acetylsalisylsyre anbefales vanligvis ikke, på grunn av risiko for økte bivirkninger.

Eksperimentelle data indikerer at ibuprofen kan konkurrere med og dermed hemme effekten av lave doser acetylsalisylsyre på blodplateaggregering ved samtidig bruk. Selv om det er usikkerhet med hensyn til ekstrapolering av disse dataene til klinisk bruk, kan det ikke utelukkes at regelmessig langtidsbruk av ibuprofen kan redusere den hjertebeskyttende effekten av lave doser acetylsalisylsyre. Ingen klinisk relevant effekt er regnet som sannsynlig ved sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 5.1).

Andre NSAIDs, inkludert COX-2-hemmere

Samtidig bruk av flere NSAIDs kan gi økt risiko for gastrointestinale sår og blødninger på grunn av en synergistisk effekt. Samtidig bruk av ibuprofen og andre NSAIDs bør derfor unngås (se pkt. 4.4).

Digoksin, fenytoin, litium

Det er holdepunkter for at plasmanivået av disse legemidlene potensielt kan øke ved samtidig bruk av ibuprofen. Kontroll av plasmanivået for litium, digoksin eller fenytoin anses ikke som nødvendig ved korrekt bruk (maksimal dose i 4 dager).

Kortikosteroider

Kortikosteroider kan gi økt risiko for gastrointestinale sår eller blødninger (se pkt. 4.4).

Platehemmere og selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs)

Det er økt risiko for gastrointestinale blødninger (se pkt. 4.4).

Antikoagulanter

NSAIDs kan forsterke effektene av antikoagulanter, slik som warfarin og tiklopidin (se pkt. 4.4).

Probenecid og sulfinpyrazon

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

Diuretika, ACE-hemmere, betablokkere og angiotensin II-antagonister

NSAIDs kan gi nedsatt effekt av diuretika og andre antihypertensive legemidler. Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (som dehydrerte pasienter eller eldre) kan samtidig bruk av en ACE-hemmer, betablokker eller angiotensin II-antagonist og legemidler som hemmer syklooksygenase føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Forsiktighet bør derfor utvises ved kombinasjonsbehandling, spesielt hos eldre. Pasientene bør være tilstrekkelig hydrerte og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter igangsetting av samtidig behandling.

Kaliumsparende diuretika

Samtidig bruk av kaliumsparende diuretika kan føre til økt risiko for hyperkalemi.

Kolestyramin

Samtidig behandling med kolestyramin og ibuprofen gir forlenget og redusert (25 %) absorpsjon av ibuprofen. Legemidlene skal administreres med minst 1 times mellomrom.

Metotreksat

Administrering av ibuprofen innen 24 timer før eller etter administrering av metotreksat kan føre til forhøyede konsentrasjoner av metotreksat og øke dets toksiske effekter.

Ciklosporin

Risiko for nyreskade er økt ved samtidig bruk av ciklosporin og visse NSAIDs. Denne risikoen kan ikke utelukkes ved samtidig bruk av ciklosporin og ibuprofen. Ved samtidig bruk skal nyrefunksjonen overvåkes nøye.

Takrolimus

Det er økt risiko for nefrotoksisitet når NSAIDs gis sammen med takrolimus.

Zidovudin

Det er holdepunkter for økt risiko for hemartrose og hematom hos hiv-positive hemofilipasienter som får samtidig behandling med zidovudin og ibuprofen. Samtidig bruk av NSAIDs og zidovudin gir økt risiko for hematopoietisk toksisitet.

Aminoglykosider

NSAIDs kan redusere eliminasjonen av aminoglykosider og øke deres toksisitet.

Sulfonylurea

Interaksjoner mellom NSAIDs og orale antidiabetika (sulfonylurea) er vist i kliniske studier. Selv om det per i dag ikke er beskrevet interaksjoner mellom ibuprofen og sulfonylurea, anbefales det å foreta en kontroll av blodglukoseverdier som et forsiktighetstiltak ved samtidig inntak.

Kinolonantibiotika

Data fra dyrestudier indikerer at NSAIDs kan øke risikoen for kramper forbundet med kinolonantibiotika. Pasienter som bruker NSAIDs og kinoloner kan ha økt risiko for å utvikle kramper.

Mifepriston

NSAIDs bør ikke tas i 8-12 dager etter administrering av mifepriston, da NSAIDs kan redusere effekten av mifepriston.

CYP2C9-hemmere

Samtidig bruk av ibuprofen og CYP2C9-hemmere kan øke eksponeringen for ibuprofen (CYP2C9-substrat). I en studie med vorikonazol og flukonazol (CYP2C9-hemmere) ble det vist økt eksponering for S(+)-ibuprofen på ca. 80-100 %. Reduksjon av ibuprofendosen bør vurderes ved samtidig bruk av potente CYP2C9-hemmere, spesielt når høye doser med ibuprofen administreres samtidig med enten vorikonazol eller flukonazol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelig effekt på graviditet og/eller utviklingen av embryo/foster. Data fra epidemiologiske studier antyder en økt risiko for abort samt hjertemisdannelser og gastroschisis etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i graviditeten. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser økte fra < 1 % til ca. 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingsvarighet.

Dyrestudier har vist at administrering av en prostaglandinsyntesehemmer kan føre til økt pre- og postimplantasjonstap og embryoføtal letalitet. Hos dyr som har fått prostaglandinsyntesehemmer i løpet av den organogenetiske perioden er det i tillegg rapportert økt forekomst av ulike misdannelser, inkludert kardiovaskulære.

Fra og med uke 20 av graviditeten kan bruk av Ibumetin føre til oligohydramnion som følge av nedsatt nyrefunksjon hos fosteret. Dette kan oppstå kort tid etter påbegynt behandling, og er vanligvis reversibelt ved seponering. I tillegg er det rapportert innsnevring av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester, som i de fleste tilfeller forsvant da behandlingen opphørte. Ibumetin skal derfor ikke gis i første og andre trimester av graviditeten, med mindre det er strengt nødvendig. Dersom Ibumetin brukes av en kvinne som prøver å bli gravid, eller i løpet av første og andre trimester av graviditeten, skal dosen være så lav som mulig og behandlingsvarigheten så kort som mulig. Antenatal overvåking

for oligohydramnion og innsnevring av ductus arteriosus bør vurderes etter eksponering for Ibumetin over flere dager fra og med uke 20 av graviditeten. Ibumetin bør seponeres dersom det påvises oligohydramnion eller innsnevring av ductus arteriosus.

I tredje trimester av graviditeten, kan enhver prostaglandinsyntesehemmer eksponere fosteret for:

- kardiopulmonal toksisitet (prematur innsnevring/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon),
- nedsatt nyrefunksjon (se ovenfor),

moren og det nyfødte barnet, ved slutten av graviditeten, for:

- mulig forlenget blødningstid, en antiaggregeringseffekt som kan forekomme selv ved svært lave doser,
- hemming av uteruskontraksjon som fører til forsinket eller forlenget fødsel.

Ibumetin er derfor kontraindisert i tredje trimester av graviditeten.

Amming

Ibuprofen og dets metabolitter kan i lave konsentrasjoner gå over i morsmelk. Ingen skadelige effekter på spedbarn er hittil kjent. Derfor er det vanligvis ikke nødvendig å avbryte ammingen under korttidsbruk av anbefalte doser.

Fertilitet

Det er enkelte holdepunkter for at legemidler som hemmer syklooksygenase/prostaglandinsyntesen kan føre til nedsatt fertilitet hos kvinner ved effekt på ovulasjonen. Denne effekten er reversibel ved seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som opplever svimmelhet, døsighet, vertigo eller synsforstyrrelser når de tar ibuprofen, bør unngå å kjøre bil og bruke maskiner. Dette gjelder i større grad i kombinasjon med alkohol (se pkt. 4.4). Ved inntak av enkeltdoser eller korttidsbruk av ibuprofen kreves vanligvis ikke spesiell forsiktighet.

4.8 Bivirkninger

Listen over bivirkninger omfatter alle bivirkninger som er kjente ved behandling med ibuprofen, også bivirkninger ved langtidsbehandling med høye doser hos pasienter med revmatisme. Angitt frekvens, som også inkluderer tilfeller utover svært sjeldne, er basert på korttidsbruk av daglige doser opptil maksimalt 1200 mg ibuprofen som orale doser og maksimalt 180 mg som stikkpiller.

For følgende bivirkninger må det tas i betraktning at de hovedsakelig er doseavhengige og varierer interindividuelt.

De vanligst observerte bivirkningene er gastrointestinale. Magesår, perforasjon eller gastrointestinale blødninger, noen ganger fatale, spesielt hos eldre, kan forekomme (se pkt. 4.4). Kvalme, oppkast, diaré, flatulens, konstipasjon, dyspepsi, abdominalsmerter, melena, hematemese, ulcerøs stomatitt, forverring av kolitt og Crohns sykdom er rapportert etter administrering (se pkt. 4.4). Gastritt er observert, men med lavere hyppighet.

Ødem, hypertensjon og hjertesvikt er rapportert i forbindelse med NSAIDs-behandling.

Kliniske studier tyder på at bruk av ibuprofen, spesielt ved høye doser (2400 mg/dag), kan være forbundet med en liten økning i risiko for arterielle trombotiske hendelser (f.eks. hjerteinfarkt eller slag) (se pkt. 4.4).

Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert og disse kan omfatte:

- (a) Ikke-spesifikk allergisk reaksjon og anafylaksi
- (b) Luftveisreaksjoner som omfatter bronkospasme, astma, forverret astma, eller dyspné

- (c) Ulike hudreaksjoner, f.eks. pruritus, urtikaria, angioødem og i sjeldne tilfeller eksfoliative og bulløse dermatoser (inkludert toksisk epidermal nekrolyse og erythema multiforme).

Pasienten skal instrueres om å kontakte lege umiddelbart og seponere Ibumetin dersom symptomene nevnt ovenfor oppstår.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenskategoriene er basert på følgende konvensjon: 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 ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært sjeldne	Forverring av infeksjonsrelaterte betennelser (f.eks. utvikling av nekrotiserende fasciitt) er beskrevet i forbindelse med bruk av NSAIDs. Dette kan være forbundet med virkningsmekanismen til NSAIDs. Dersom tegn på infeksjon oppstår eller forverres under bruk av ibuprofen, anbefales det at pasienten umiddelbart oppsøker lege. Det må undersøkes om behandling med antiinfektiva/antibiotika er indisert. Symptomer på aseptisk meningitt med nakkestivhet, hodepine, kvalme, oppkast, feber eller tåketilstand er observert ved bruk av ibuprofen. Pasienter med autoimmune sykdommer (systemisk lupus erythematosus, blandet bindevevssykdom) synes å være predisponert.
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Forstyrrelser i bloddannelsen (anemi, leukopeni, trombocytopeni, pancytopeni, agranulocytose). Første tegn kan være: feber, sår hals, overfladiske munnsår, influensalignende symptomer, kraftig utmattelse, blødning i nese og hud. I slike tilfeller skal pasienten rådes til å seponere legemidlet umiddelbart, unngå selvmedisinering med analgetika eller antipyretika og oppsøke lege. Ved langtidsbehandling skal blodcelletall kontrolleres regelmessig.
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner med urtikaria og pruritus og astmaanfall (med mulig blodtrykksfall).
	Svært sjeldne	Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner. Symptomer kan omfatte: hevelse i ansikt, tunge og svelg, dyspné, takykardi, hypotensjon (anafylaksi, angioødem eller alvorlig sjokk). Forverring av astma og bronkospasme.
Psykiatriske lidelser	Svært sjeldne	Psykotiske sykdommer, depresjon.
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Forstyrrelser i sentralnervesystemet som hodepine, svimmelhet, søvnløshet, agitasjon, irritabilitet eller fatigue.

Øyesykdommer	Mindre vanlige	Synsforstyrrelser.
Sykdommer i øre og labyrint	Sjeldne	Tinnitus, nedsatt hørsel.
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Palpitasjoner, hjertesvikt, hjerteinfarkt.
	Ikke kjent	Kounis syndrom.
Karsykdommer	Svært sjeldne	Arteriell hypertensjon, vaskulitt.
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Gastrointestinale forstyrrelser som dyspepsi, pyrose, abdominalsmerter, kvalme, oppkast, flatulens, diaré, konstipasjon og mindre gastrointestinalt blodtap som i spesielle tilfeller kan føre til anemi.
	Mindre vanlige	Gastrointestinale sår, potensielt med blødning og perforasjon. Ulcerøs stomatitt, forverring av kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.4), gastritt.
	Svært sjeldne	Øsofagitt, pankreatitt, dannelse av intestinale, diafragmalignende strikturer. Pasienten skal instrueres om å seponere legemidlet og oppsøke lege dersom kraftige smerter i øvre del av abdomen, melena eller hematemese oppstår.
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Nedsatt leverfunksjon, leverskade, spesielt ved langtidsbehandling, leversvikt, akutt hepatitt.
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Ulike hudutslett.
	Svært sjeldne	Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) (inkludert erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse). I spesielle tilfeller kan alvorlige hudinfeksjoner og komplikasjoner i bløtvev oppstå under en varicellainfeksjon (se også «Infeksiøse og parasittære sykdommer»).
	Ikke kjent	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), lysømfintlighetsreaksjoner.
Sykdommer i nyre og urinveier	Sjeldne	Nyrevevsskade (papillær nekrose) og forhøyet blodkonsentrasjon av urinsyre kan også forekomme. Forhøyet blodkonsentrasjon av urea.
	Svært sjeldne	Dannelse av ødemer, spesielt hos pasienter med arteriell hypertensjon eller nedsatt nyrefunksjon, nefrotisk syndrom, interstitiell nefritt som kan være ledsaget av akutt nyresvikt. Nyrefunksjon bør derfor kontrolleres regelmessig.
Undersøkelser	Sjeldne	Nedsatt hemoglobinnivå.

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

Dose-respons-effekt er ikke klarlagt hos barn og voksne. Halveringstiden ved overdosering er 1,5-3 timer.

Symptomer

De fleste pasienter som har inntatt klinisk signifikante mengder av NSAIDs vil stort sett kun oppleve kvalme, oppkast, abdominalsmerter eller mer sjeldent diaré. Tinnitus, hodepine og gastrointestinale blødninger er også mulig. Ved mer alvorlig forgiftning er toksisitet observert i sentralnervesystemet, manifestert som svimmelhet, døsighet og av og til agitasjon og desorientering eller koma. Kramper kan av og til forekomme. Ved alvorlig forgiftning kan metabolsk acidose forekomme og protrombintiden/INR kan bli forlenget, sannsynligvis på grunn av påvirkning av sirkulerende blodkoagulasjonsfaktorer. Akutt nyresvikt og leverskade kan forekomme. Forverring av astma er mulig hos astmatikere.

Behandling

Behandling bør være symptomatisk og støttende og omfatte sikring av frie luftveier og overvåking av hjertet og vitale tegn inntil stabilisering. Oral administrering av aktivt kull bør vurderes innen 1 time etter inntak av potensielt toksisk mengde. Hyppige eller langvarige kramper bør behandles med intravenøs diazepam eller lorazepam. Bronkodilatorer bør gis ved astma.

Ingen spesifikk antidot er tilgjengelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Ibuprofen er et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID) som har vist effekt i vanlige inflammasjonsmodeller hos dyr ved hemming av prostaglandinsyntesen. Hos mennesker reduserer ibuprofen smerter, hevelser og feber forårsaket av betennelse. Ibuprofen hemmer også reversibelt ADP- og kollagenindusert plateaggregering.

Farmakodynamiske effekter

Eksperimentelle data indikerer at ibuprofen, ved samtidig bruk, kan konkurrere med og dermed hemme effekten av lave doser acetylsalisylsyre på blodplateaggregering. Enkelte farmakodynamiske studier viser redusert effekt av acetylsalisylsyre på dannelsen av tromboksan eller blodplateaggregering ved inntak av enkeltdoser på 400 mg ibuprofen innen 8 timer før eller innen 30 minutter etter inntak av acetylsalisylsyre med umiddelbar frisetting (81 mg). Selv om det er usikkerhet med hensyn til ekstrapolering av disse dataene til klinisk bruk, kan det ikke utelukkes at regelmessig langtidsbruk av ibuprofen kan redusere den hjertebeskyttende effekten av lave doser acetylsalisylsyre. Ingen klinisk relevant effekt er regnet som sannsynlig ved sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 4.5).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ved oral administrering absorberes ibuprofen raskt fra mage-tarmkanalen. Maksimal serumkonsentrasjon oppnås ca. 30 minutter etter oral administrering.

Distribusjon

En farmakokinetikkstudie viste at gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon ble oppnådd raskere med én myk kapsel med 400 mg ibuprofen (32,5 minutter) enn med to tabletter med 200 mg ibuprofen (90 minutter). Denne studien viste også at ibuprofen fra myk kapsel har lik absorpsjonsrate som tabletter, så legemidlene anses å være terapeutisk ekvivalente.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden er ca. 2 timer.

Ibuprofen metaboliseres i lever til to metabolitter, som mangler farmakologisk aktivitet. Ibuprofen og dets metabolitter er delvis konjugert med glukuronsyre. Eliminering foregår hovedsakelig via nyrene og skilles ut primært i urin, 90 % som inaktive metabolitter konjugert med glukuronsyre og 10 % som uendret. Elimineringen er fullstendig ca. 24 timer etter den siste administrerte dosen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Subkronisk og kronisk toksisitet av ibuprofen i dyrestudier viste seg hovedsakelig som lesjoner og sår i mage-tarmkanalen. Studier *in vitro* og *in vivo* 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 har vist at ibuprofen krysser placenta. Administrering av maternotoksiske doser førte til økt forekomst av misdannelser (f.eks. ventrikulære septaldefekter) hos rotteavkom. Dyrestudier har vist at bruk av NSAIDs, som er kjent for å hemme prostaglandinsyntesen, kan føre til økt forekomst av dystoki og forsinket fødsel.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Makrogol 600

Kaliumhydroksid (E 525)

Vann, renset

Kapselskall

Gelatin

Sorbitol, flytende (ikke-krystalliserende) (E 420)

Vann, renset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25° C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Pakningsstørrelser: 10, 20 eller 40 myke kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark
e-post: info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-15005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. januar 2024

10. OPPDATERINGSDATO

20.06.2025