

11. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ibuprofen "B. Braun", infusionsvæske, opløsning 200 mg**

**0. D.SP.NR.**

30124

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ibuprofen "B. Braun"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning indeholder 4 mg ibuprofen.

Hver flaske med 50 ml indeholder 200 mg ibuprofen.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml opløsning indeholder 9,10 mg natriumchlorid (3,58 mg natrium).

Hver flaske med 50 ml indeholder 455 mg natriumchlorid (179 mg natrium).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Klar og farveløs til lysegul infusionsvæske, opløsning uden partikler.

pH: 6,8-7,8.

Osmolaritet: 310-360 mOsm/l.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ibuprofen "B. Braun" er indiceret til unge og børn med en kropsvægt fra 20 kg og fra 6 år til kortvarig symptomatisk behandling af akutte moderate smerter og til kortvarig symptomatisk behandling af feber, når administration ad intravenøs vej er klinisk berettiget, og andre administrationsveje ikke er mulige.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Bivirkninger kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis, der er nødvendig til at kontrollere symptomerne, i så kort tid som muligt (se pkt. 4.4).

Brugen bør begrænses til situationer, hvor oral administration ikke er hensigtsmæssig. Patienterne skal overgå til oral behandling, så snart det er muligt.

Dette lægemiddel er indiceret i den korteste, nødvendige periode og bør ikke anvendes i mere end 3 dage.

Patienten skal holdes tilstrækkeligt hydreret for at minimere risikoen for mulige renale bivirkninger.

Den anbefalede ibuprofen dosis for børn og unge beregnes ud fra kropsvægt og alder. Generelt gælder, at den anbefalede daglige dosis er 20 til 30 mg/kg kropsvægt fordelt på tre til fire doser (5-10 mg/kg).

Børn, der vejer 20-29 kg (6-9 år gamle): 200 mg ibuprofen op til 3 gange om dagen og som ikke overstiger en maksimal daglig dosis på 600 mg.

Børn, der vejer 30-39 kg (10-11 år gamle): 200 mg ibuprofen op til 4 gange om dagen og som ikke overstiger en maksimal daglig dosis på 800 mg.

Unge, der vejer 40 kg eller mere (12-17 år gamle): 200 mg til 400 mg ibuprofen op til 4 gange om dagen og ikke overstiger en maksimal daglig dosis på 1200 mg.

Anbefales ikke til børn under 20 kg eller yngre end 6 år.

Det respektive dosisinterval bør vælges ud fra symptomer og den maksimale daglige dosis. Intervallet mellem doseringerne bør ikke være under 6 timer. Den rekommanderede maksimale dosis bør ikke overskrides.

Nyreinsufficiens

Der bør tages forsigtighedsregler i forbindelse med brug af NSAID’er til patienter med nyreinsufficiens. Hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion bør startdosen reduceres og holdes så lav som muligt i så kort tid, som det er nødvendigt for at kontrollere symptomerne, og nyrefunktionen bør monitoreres. Dette lægemiddel er kontraindiceret hos patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.3).

Leverinsufficiens

Der bør tages forsigtighedsregler i forbindelse med brug af NSAID’er til denne population, selvom der ikke er set forskelle i den farmakokinetiske profil. Patienter med let eller moderat leverinsufficiens bør starte behandlingen med reducerede doser, og dosen bør holdes så lav som muligt i så kort tid som nødvendigt, og de bør overvåges nøje. Dette lægemiddel er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3).

**Administration**

Til intravenøs anvendelse.

Dette lægemiddel bør kun administreres af kvalificeret sundhedspersonale i et miljø, hvor passende udstyr er tilgængeligt (under behandling).

Opløsningen bør administreres som en intravenøs infusion over 30 minutter.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre NSAID’er eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Anamnese med bronkospasme, astma, rhinitis, angioødem eller urticaria i forbindelse med brug af acetylsalicylsyre (ASA) eller andre non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID’er).
* Sygdomme, der indebærer øget blødningstendens eller aktiv blødning, såsom trombocytopeni.
* Aktiv(t) eller tidligere tilbagevendende mavesår/-blødning (minimum to episoder med dokumenteret sårdannelse eller blødning).
* Gastrointestinal blødning eller perforation relateret til tidligere NSAID-behandling i anamnesen.
* Cerebrovaskulær eller anden aktiv blødning.
* Svær lever- eller nyreinsufficiens.
* Alvorlig hjerteinsufficiens (NYHA-klasse IV).
* Svær dehydrering (forårsaget af opkastning, diarré eller utilstrækkeligt væskeindtag).
* Graviditet i sidste trimester (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Bivirkninger kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis, der er nødvendig til at kontrollere symptomerne, i så kort tid som nødvendigt (se pkt. 4.8).

Samtidig brug af ibuprofen og andre NSAID’er, herunder selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), bør undgås.

Gastrointestinale risici

Der er rapporteret om gastrointestinal blødning, sårdannelse eller perforation i forbindelse med behandling med alle NSAID’er. Disse bivirkninger kan være fatale og er indtrådt med eller uden advarselssymptomer eller tidligere tilfælde af alvorlige gastrointestinale hændelser i anamnesen.

Risikoen for gastrointestinal blødning, sårdannelse eller perforation er øget ved højere doser af NSAID og hos patienter med ulcus i anamnesen, især hvis det var kompliceret af blødning eller perforation (se pkt. 4.3). Disse patienter bør indlede behandlingen med den laveste mulige dosis. Kombinationsbehandling med forebyggende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehæmmere) bør overvejes hos disse patienter og hos patienter, der har brug for samtidig behandling med lave doser acetylsalicylsyre eller andre lægemidler, der kan øge den gastrointestinale risiko (se nedenfor og pkt. 4.5).

Patienter med gastrointestinal toksicitet i anamnesen, bør rapportere alle usædvanlige abdominale symptomer (især gastrointestinal blødning), især i starten af behandlingen.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med lægemidler, der kan øge risikoen for sårdannelse eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektive serotoningenoptagshæmmere eller trombocythæmmende midler såsom acetylsalicylsyre (se pkt. 4.5).

Hvis der opstår gastrointestinal blødning eller sårdannelse hos en patient, der får ibuprofen, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.3).

NSAID’er bør gives med forsigtighed til patienter med gastrointestinal sygdom (ulcerøs colitis, Crohns sygdom) i anamnesen, da disse sygdomme kan forværres (se pkt. 4.8).

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære virkninger

Kliniske studier tyder på, at brug af ibuprofen, særligt ved høje doser (2.400 mg/dag), kan være forbundet med en let øget risiko for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt eller apopleksi). Samlet set tyder de epidemiologiske studier ikke på, at lave doser af ibuprofen (f.eks. ≤ 1.200 mg/dag) er forbundet med en øget risiko for arterielle trombotiske hændelser.

Patienter med ukontrolleret hypertension, kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA II-III), bekræftet iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriesygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom bør kun behandles med ibuprofen efter nøje overvejelser, og høje doser bør undgås.

Der er rapporteret om tilfælde af Kounis syndrom hos patienter behandlet med Ibuprofen B. Braun. Kounis syndrom er blevet defineret som kardiovaskulære symptomer, der er sekundære til en allergisk reaktion eller overfølsomhedsreaktion forbundet med en forsnævring af kranspulsårerne, og som potentielt kan føre til myokardieinfarkt.

Initiering af langvarig behandling hos patienter med risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus) kræver nøje overvejelse.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR'er)

Der er rapporteret om alvorlige kutane bivirkninger (SCAR'er), herunder eksfoliativ dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelige, er blevet rapporteret i forbindelse med brugen af ibuprofen (se pkt. 4.8).

De fleste af disse reaktioner indtraf inden for den første måned af behandlingen. Hvis der optræder tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner, skal ibuprofen straks afbrydes, og en alternativ behandling overvejes (efter behov).

Lever- eller nyreinsufficiens eller dehydrering

Ibuprofen bør anvendes med forsigtighed hos patienter med lever- eller nyresygdom i anamnesen, og især under samtidig behandling med diuretika, idet hæmningen af prostaglandiner kan forårsage væskeretention og nedsat nyrefunktion. Hos sådanne patienter bør ibuprofen administreres i den laveste mulige dosis, og patientens nyrefunktion bør monitoreres regelmæssigt.

Der er en risiko for nedsat nyrefunktion hos dehydrerede børn og unge. I tilfælde af dehydrering skal det tilsikres, at patienten får tilstrækkelig væske. Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter, der er dehydrerede, for eksempel på grund af diarré, idet dehydrering kan være en udløsende faktor for udvikling af nyresvigt.

Regelmæssig brug af analgetika, især ved kombination af forskellige analgetiske stoffer, kan føre til nyreskade med risiko for nyreinsufficiens (nefropati forårsaget af analgetika). Denne risiko er højere hos patienter med nyreinsufficiens, hjertesvigt eller hepatisk dysfunktion og hos patienter, der tager diuretika eller ACE-hæmmere. Efter seponering af NSAID-behandlingen vender patientens nyrefunktion som regel tilbage til samme niveau, som inden behandlingen.

Ligesom andre NSAID’er kan ibuprofen forårsage lette, forbigående stigninger i visse leverfunktionsparametre og betydelige stigninger i aminotransaminaser. Hvis der er betydelig stigning i disse parametre, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.3).

Anafylaktoide reaktioner

I forbindelse med intravenøs infusion anbefales det som standardpraksis at overvåge patienten nøje, især i begyndelsen af infusionen, med henblik på detektion af en eventuel anafylaktisk reaktion over for det aktive stof eller et af hjælpestofferne.

Alvorlige akutte overfølsomhedsreaktioner (f.eks. anafylaktisk shock) ses meget sjældent. Ved det første tegn på en overfølsomhedsreaktion efter administration af Ibuprofen "B. Braun" skal behandlingen stoppes, og der skal iværksættes symptomatisk behandling. Specialuddannet personale skal iværksætte de nødvendige medicinske tiltag med udgangspunkt i symptomerne.

Luftvejssygdomme

Der skal udvises forsigtighed, hvis dette lægemiddel administreres til patienter med nuværende eller tidligere bronkial astma, kronisk rhinitis eller allergiske sygdomme, idet der er indberetninger om, at NSAID’er har forårsaget bronkospasmer, urticaria eller angioødem hos sådanne patienter.

Hæmatologiske virkninger

Ibuprofen kan forårsage midlertidig hæmning af blodpladefunktionen (trombocytaggregation), hvilket forlænger blødningstiden og øger risikoen for blødning.

Ibuprofen bør kun anvendes med særlig forsigtighed hos patienter, der får acetylsalicylsyre for at hæmme trombocytaggregationen (se pkt. 4.5 og 5.1).

Patienter med koagulationsforstyrrelser eller patienter, der gennemgår kirurgi, skal derfor monitoreres.

Der skal udvises særlig forsigtighed i forbindelse med brug umiddelbart efter større kirurgiske indgreb.

Under længerevarende administration af ibuprofen skal der udføres regelmæssig kontrol af leverværdier, nyrefunktion og blodtællinger.

Ibuprofen bør kun anvendes efter nøje vurdering af fordele/risici hos patienter med arvelige forstyrrelser i porfyrinmetabolismen (f.eks. akut intermitterende porfyri).

Ved samtidig indtag af alkohol og NSAID’er kan bivirkninger relateret til det aktive stof øges, især bivirkninger, der berører mave-tarm-kanalen eller centralnervesystemet.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med visse tilstande, som kan forværres:

* Hos patienter, der reagerer allergisk på andre stoffer, da de også har en øget risiko for at få overfølsomhedsreaktioner ved brug af dette lægemiddel.
* Hos patienter, der lider af høfeber, næsepolypper eller kronisk obstruktive luftvejssygdomme, da de har en øget risiko for at få en allergisk reaktion. Disse reaktioner kan vise sig som astmaanfald (astma forårsaget af analgetika), Quinckes ødem eller urticaria.

Aseptisk meningitis

Der er rapporteret om tilfælde af aseptisk meningitis i forbindelse med brug af ibuprofen hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE). Selvom der er større sandsynlighed for, at dette indtræder hos patienter med SLE og relaterede bindevævssygdomme, er der også rapporteret om tilfælde hos patienter, som ikke havde nogen underliggende kronisk sygdom. Dette skal derfor tages i betragtning ved administration af denne behandling (se pkt. 4.8).

Oftalmologiske virkninger

Der er rapporteret om sløret eller nedsat syn, skotom og ændringer i farvesynet i forbindelse med oral ibuprofen. Ibuprofen skal seponeres, hvis patienten får sådanne gener, og patienten skal henvises til en oftalmologisk undersøgelse, herunder test af centralt synsfelt og farvesyn.

Andre virkninger

Længerevarende brug af smertestillende midler kan forårsage hovedpine, som ikke må behandles med øgede doser af lægemidlet.

I enkeltstående tilfælde kan varicella forårsage alvorlige infektiøse komplikationer i hud og bløddele. Det kan til dato ikke udelukkes, at NSAID’er bidrager til forværring af sådanne infektioner. Det tilrådes derfor at undgå brug af ibuprofen i tilfælde af varicella.

Maskering af symptomer på underliggende infektioner

Ibuprofen kan maskere symptomer på infektion, hvilket kan medføre forsinket påbegyndelse af relevant behandling og dermed en forværring af infektionens udfald. Dette er observeret ved bakteriel samfundserhvervet pneumoni og bakterielle komplikationer til varicella. Nåri ibuprofen gives som feber- eller smertestillende middel i forbindelse med infektion, bør infektionen overvåges. Hvis patienten ikke er indlagt på hospital, bør vedkommende kontakte sin læge, hvis symptomerne varer ved eller forværres.

Interferens med analytiske tests

* blødningstid (kan være forlænget en dag efter seponering af behandlingen)
* blodglucosekoncentration (kan falde)
* kreatininclearance (kan falde)
* hæmatokrit eller hæmoglobin (kan falde)
* BUN og serumkreatinin og -kalium (kan stige)
* leverfunktionstest: øgede aminotransaminaseværdier

Forsigtighedsregler vedrørende hjælpestoffet

Dette lægemiddel indeholder 179 mg natrium pr. flaske ækvivalent til 9 % af det rekommanderede maksimale daglige indtag, der er 2 gram natrium for en voksen (WHOs anbefaling).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Andre NSAID’er, herunder COX-2-hæmmere og salicylater

Som følge af synergistiske virkninger kan samtidig administration af to eller flere NSAID’er øge risikoen for gastrointestinale sår og blødninger. Samtidig administration af ibuprofen og andre NSAID’er bør derfor undgås (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af ibuprofen og acetylsalicylsyre anbefales generelt ikke på grund af en potentielt øget bivirkningsfrekvens.

Eksperimentelle data tyder på, at ibuprofen muligvis kompetitivt hæmmer virkningen af lave doser acetylsalicylsyre på trombocytaggregation ved samtidig administration. Der er usikkerhed vedrørende ekstrapolation af disse data til den kliniske situation, men muligheden for, at regelmæssig langvarig behandling med ibuprofen kan nedsætte den kardioprotektive virkning af lavdosis acetylsalicylsyre, kan ikke udelukkes. En klinisk relevant virkning ved lejlighedsvis brug af ibuprofen anses ikke for at være sandsynlig (se pkt. 5.1).

Lithium

Samtidig administration af ibuprofen og lithiumpræparater kan øge serumniveauet af disse lægemidler.

Serumlithiumniveauet skal kontrolleres.

Hjerteglykosider (digoxin)

NSAID’er kan forværre hjertesvigt, reducere den glomerulære filtrationshastighed og øge plasmaniveauet af hjerteglykosider. Det anbefales at monitorere serumdigoxin.

Phenytoin

Samtidig behandling med ibuprofen kan øge plasmaniveauet af phenytoin og dermed øge risikoen for toksicitet.

Antihypertensiva (diuretika, ACE-hæmmere, betablokkere og angiotensin-II-antagonister)

Diuretika og ACE-hæmmere kan øge nefrotoksiciteten af NSAID’er. NSAID’er kan reducere virkningen af diuretika og andre antihypertensive lægemidler, herunder ACE-hæmmere og betablokkere. Hos patienter med nedsat nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter) kan samtidig brug af en ACE-hæmmer og angiotensin-II-antagonister sammen med et cyclooxygenasehæmmende lægemiddel medføre yderligere nedsættelse af nyrefunktionen og endog akut nyresvigt. Dette er som regel reversibelt. Sådanne kombinationer bør derfor kun anvendes med forsigtighed. Patienterne skal instrueres i at drikke tilstrækkelig væske. Nyrefunktionen skal måles efter start af samtidig behandling, og derefter periodisk.

Samtidig administration af ibuprofen og ACE-hæmmere kan medføre hyperkaliæmi.

Kaliumbesparende diuretika

Samtidig brug kan forårsage hyperkaliæmi (det anbefales at kontrollere serumkalium).

Captopril

Eksperimentelle studier tyder på, at ibuprofen modvirker captoprils virkning på øget natriumudskillelse.

Kortikosteroider

Øget risiko for gastrointestinal sårdannelse eller blødning (se pkt. 4.4).

Trombocythæmmende midler (f.eks. clopidogrel og ticlopidin) og selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI’er)

Øget risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4). NSAID’er bør ikke kombineres med ticlopidin på grund af risikoen for en additiv virkning på hæmningen af trombocyt­funktionen.

Methotrexat

NSAID’er hæmmer den tubulære udskillelse af methotrexat, og der kan opstå visse metaboliske interaktioner, der medfører nedsat clearance af methotrexat. Administration af ibuprofen inden for 24 timer før eller efter administration af methotrexat kan føre til øget koncentration af methotrexat og øge dets toksiske virkning. Samtidig brug af NSAID’er og høje doser af methotrexat bør derfor undgås. Den potentielle risiko for interaktioner ved behandling med lave doser af methotrexat bør også tages i betragtning, især hos patienter med nedsat nyrefunktion. Ved samtidig behandling bør nyrefunktionen monitoreres.

Ciclosporin

Risikoen for nyreskade forårsaget af ciclosporin stiger ved samtidig administration af visse non-steroide antiinflammatoriske lægemidler. Det kan ikke udelukkes, at samtidig brug af ciclosporin og ibuprofen har samme virkning.

Antikoagulantia

NSAID’er kan forstærke virkningen af antikoagulantia, såsom warfarin (se pkt. 4.4). I tilfælde af samtidig behandling anbefales monitorering af koagulationsstatus.

Sulfonylurinstoffer

NSAID’er kan øge den hypoglykæmiske virkning af sulfonylurinstoffer. I tilfælde af samtidig behandling anbefales det at monitorere blodglucoseniveauet.

Tacrolimus

Øget risiko for nefrotoksicitet.

Zidovudin

Der er evidens for en øget risiko for hæmartrose og hæmatomer hos hiv-positive hæmofilipatienter, der får samtidig behandling med zidovudin og ibuprofen. Der kan være en øget risiko for hæmatotoksicitet ved samtidig brug af zidovudin og NSAID’er. Blodtællinger 1-2 uger efter opstart af samtidig brug anbefales.

Probenecid og sulfinpyrazon

Lægemidler, der indeholder probenecid eller sulfinpyrazon, kan forsinke udskillelsen af ibuprofen.

Quinolon-antibiotika

Data fra dyr tyder på, at NSAID’er kan øge risikoen for kramper i forbindelse med quinolon-antibiotika. Patienter, der tager NSAID’er og quinoloner, kan have en øget risiko for at udvikle kramper.

CYP2C9-hæmmere

Samtidig administration af ibuprofen og CYP2C9-hæmmere kan øge eksponeringen for ibuprofen (CYP2C9-substrat). I et studie med voriconazol og fluconazol (CYP2C9-hæmmere) steg eksponeringen for S(+)-ibuprofen med cirka 80 til 100 %. Det bør overvejes at reducere ibuprofendosen ved samtidig administration af potente CYP2C9-hæmmere, særligt ved administration af høje doser ibuprofen sammen med enten voriconazol eller fluconazol.

Mifepriston

Hvis NSAID’er anvendes inden for 8-12 dage efter administration af mifepriston, kan de nedsætte virkningen af mifepriston.

Alkohol

Brug af ibuprofen bør undgås hos personer med kronisk alkoholindtag (14-20 genstande/uge eller mere) på grund af en øget risiko for betydelige gastrointestinale bivirkninger, herunder blødning.

Aminoglykosider

NSAID’er kan reducere udskillelsen og dermed øge toksiciteten af aminoglykosider.

Der anbefales nøje overvågning af serumniveauer af aminoglycosider under samtidig administration med ibuprofen.

Urteekstrakter

Ginkgo biloba kan øge risikoen for blødning ved NSAID’er.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Hæmning af prostaglandinsyntesen kan have en skadelig virkning på graviditeten og/eller embryo-/fosterudviklingen. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for spontan abort samt hjertemisdannelser og gastroskise efter brug af prostaglandin­syntesehæmmere i den tidlige graviditet. Den absolutte risiko for kardiovaskulære misdannelser blev øget fra under 1 % til ca. 1,5 %. Risikoen menes at stige i takt med dosis og behandlingsvarighed.

Hos dyr er det påvist, at administration af en prostaglandinsyntesehæmmer resulterer i øget præ- og postimplantationstab og embryoføtal mortalitet. Derudover er der rapporteret om øgede forekomster af diverse misdannelser, herunder kardiovaskulære, hos dyr, der fik en prostaglandinsyntesehæmmer i den organogenetiske periode (se pkt. 5.3).

Fra og med 20. graviditetsuge kan brug af ibuprofen forårsage oligohydramnion som følge af nedsat nyrefunktion hos fosteret. Dette kan forekomme kort efter behandlingsstart og er normalt reversibelt ved seponering. Derudover, har der været rapporteret tilfælde af konstriktion af ductus arteriosus efter behandling i andet trimester, hvoraf de fleste tilfælde forsvandt efter ophør af behandling. Derfor bør ibuprofen ikke gives i første og andet trimester af graviditeten, medmindre det er strengt nødvendigt. Hvis ibuprofen bruges af kvinder, der forsøger at blive gravide, eller bruges i første og andet trimester af graviditeten, bør dosis holdes så lav og behandlingsvarigheden så kort som mulig. Selvom brug af i.v. ibuprofen kun er indiceret til op til 3 dages behandling, bør det overvejes at foretage antenatal overvågning for oligohydramnion og konstriktion af ductus arteriosus efter eksponering for ibuprofen i flere dage fra 20. gestationsuge og frem. Ibuprofen bør seponeres, hvis der konstateres oligohydramnion eller konstriktion af ductus ateriosus.

I tredje trimester af graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehæmmere eksponere fosteret for:

* kardiopulmonal toksicitet ( præmatur konstriktion/lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension).
* nedsat nyrefunktion (se ovenfor);

ved afslutningen af graviditeten, kan moderen og det nyfødte barn eksponeres for:

* mulig forlængelse af blødningstid, en antiaggregerende virkning, som kan indtræde selv ved meget lave doser.
* hæmning af livmodersammentrækninger med forsinket eller forlænget fødsel til følge.

Som følge heraf er brug af ibuprofen kontraindiceret i tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amning

Ibuprofen og dets metabolitter kan udskilles i meget lave koncentrationer i modermælken. Der er til dato intet kendskab til skadelige virkninger på spædbarnet, så ved kortvarig behandling med lave doser er det generelt ikke nødvendigt at afbryde amningen. Det anbefales imidlertid at afbryde amningen i tilfælde af brug af doser over 1.200 mg daglig eller over længere perioder på grund af muligheden for hæmning af prostaglandinsyntesen hos det nyfødte barn.

Fertilitet

Der er nogen evidens for, at lægemidler, der hæmmer cyclooxygenase/prostaglandin­syntesen, kan forårsage nedsat fertilitet hos kvinder som følge af en virkning på ovulationen. Dette er reversibelt ved seponering af behandlingen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ved enkelt eller kortvarig administration er det ikke nødvendigt at tage forholdsregler. Dog kan forekomst af relevante bivirkninger, såsom træthed og vertigo, nedsætte reaktionsevnen, så evnen til at føre motorkøretøj og/eller betjene maskiner kan være nedsat. Dette gælder især ved samtidig indtagelse af alkohol.

**4.8 Bivirkninger**

Evalueringen af bivirkninger er baseret på følgende hyppigheder

Meget almindelig: ≥1/10

Almindelig: ≥1/100 til <1/10

Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100

Sjælden: ≥1/10.000 til <1/1.000

Meget sjælden: <1/10.000

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

De hyppigst observerede bivirkninger er af gastrointestinal art. Ulcus pepticum, perforation eller gastrointestinal blødning, undertiden med fatal udgang kan forekomme. Der er rapporteret om kvalme, opkastning, diarré, flatulens, obstipation, dyspepsi, mavesmerter, melæna, hæmatemese, ulcerøs stomatitis samt forværring af colitis og Crohns sygdom (se pkt. 4.4) efter administration. I mindre hyppige tilfælde er der set gastritis. Især risikoen for gastrointestinal blødning afhænger af dosisintervallet og behandlingsvarigheden.

Der er indberettet meget sjældne tilfælde af svære overfølsomhedsreaktioner (inklusive reaktioner på infusionsstedet og anafylaktisk shock) og alvorlige kutane bivirkninger såsom bulløse reaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), erythema multiforme og alopeci.

Der er rapporteret om forværring af infektionsrelaterede betændelsestilstande (f.eks. udvikling af nekrotiserende fasciitis), der var sammenfaldende med brug af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler. Dette kan være forbundet med virkningsmekanismen af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler.

I forbindelse med en varicellainfektion kan der opstå fotosensibilitet, allergisk vaskulitis og i enkeltstående tilfælde alvorlige hudinfektioner og bløddelskomplikationer (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om ødem, hypertension og hjerteinsufficiens i forbindelse med NSAID-behandling.

Kliniske studier tyder på, at ibuprofen, særligt ved høje doser (2.400 mg/dag), kan være forbundet med en let øget risiko for arterielle trombotiske hændelser (for eksempel myokardieinfarkt eller apopleksi) (se pkt. 4.4).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Meget sjælden | Der er rapporteret om forværring af infektionsrelaterede betændelsestilstande (f.eks. udvikling af nekrotiserende fasciitis), der var sammenfaldende med brug af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler. Dette kan være forbundet med virkningsmekanismen af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler. |
| Blod og lymfesystem | Meget sjælden | Bloddannelsesforstyrrelser (anæmi, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni). De første symptomer er: feber, ondt i halsen, overfladiske sår i munden, influenzalignende symptomer, kraftig udmattelse, næseblødning og hudblødning. |
| Immunsystemet | Ikke almindelig | Overfølsomhedsreaktioner med hududslæt og kløe samt astmaanfald (muligvis med blodtryksfald) |
| Meget sjælden | Systemisk lupus erythematosus, svære overfølsomheds­reaktioner, ansigtsødem, hævelse af tungen, hævelse i struben med forsnævring af luftvejene, vejrtræknings­besvær, palpitationer, hypotension og livstruende shock. |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke almindelig | Angst, rastløshed |
| Sjælden | Psykotiske reaktioner, nervøsitet, irritabilitet, forvirring eller desorientering og depression |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Træthed eller søvnløshed, hovedpine, svimmelhed |
| Ikke almindelig | Insomni (søvnproblemer), agitation, irritabilitet eller træthed |
| Meget sjælden | Aseptisk meningitis (nakkestivhed, hovedpine, kvalme, opkastning, feber eller forvirring). Patienter med autoimmune sygdomme (SLE, blandet bindevævssygdom) synes at være særligt udsatte. |
| Øjne | Ikke almindelig | Synsforstyrrelser |
| Sjælden | Reversibel toksisk amblyopi |
| Øre og labyrint | Almindelig | Vertigo  |
| Ikke almindelig | Tinnitus |
| Sjælden | Høreforstyrrelser |
| Hjerte | Meget sjælden | Palpitationer, hjertesvigt, myokardieinfarkt |
| Ikke kendt | Kounis syndrom |
| Vaskulære sygdomme | Meget sjælden | Arteriel hypertension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget sjælden | Astma, bronkospasmer, dyspnø og hvæsende vejrtrækning |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Pyrosis, mavesmerter, kvalme, opkastning, flatulens, diarré, obstipation og lette gastrointestinale blodtab, som i enkeltstående tilfælde kan medføre anæmi. |
| Almindelig | Mavesår, potentielt med blødning og perforation. Ulcerøs stomatitis, forværring af colitis og Crohns sygdom |
| Ikke almindelig | Gastritis |
| Sjælden | Øsofageal stenose, forværring af divertikulær sygdom, uspecifik hæmoragisk colitis. Gastrointestinal blødning kan forårsage anæmi og hæmatemese |
| Meget sjælden | Øsofagitis, pankreatitis, dannelse af intestinale, diafragmalignende strikturer |
| Lever og galdeveje | Sjælden | Ikterus, hepatisk dysfunktion, leverskade, særligt ved langvarig behandling, akut hepatitis |
| Ikke kendt | Leverinsufficiens |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Hudreaktion |
| Ikke almindelig | Urticaria, pruritus, purpura (inklusive allergisk purpura), hududslæt |
| Meget sjælden |  Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR'er) (herunder erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse), alopeci. Lysoverfølsomhedsreaktioner og allergisk vaskulitis. I enkeltstående tilfælde svære hudinfektioner og bløddelskomplikationer i forbindelse med varicella-infektion (se også "Infektioner og parasitære sygdomme"). |
| Ikke kendt | Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Sjælden | Nakkestivhed |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig | Nedsat urinudskillelse og ødemdannelse, særligt hos patienter med arteriel hypertension eller nyreinsufficiens, nefrotisk syndrom, interstitiel nefritis, der kan være ledsaget af akut nyreinsufficiens.  |
| Sjælden | Beskadigelse af nyrevæv (papillær nekrose), særligt ved langvarig behandling, øget serumurinsyrekoncentration i blodet. |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Smerte og svie på administrationsstedet |
| Ikke kendt | Reaktioner på injektionsstedet såsom hævelse, hæmatom eller blødning. |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Forstyrrelser i centralnervesystemet, herunder hovedpine, tinnitus, forvirring, ataksi, nystagmus, samt mavesmerter, kvalme og opkastning er symptomer, der kan forekomme ved overdosering. Ved mere alvorlige forgiftninger kan der forekomme døsighed, tab af bevidsthed, kramper (hovedsageligt hos børn), svimmelhed, hæmaturi, hypotermi. Der er desuden mulighed for gastrointestinal blødning og lever- og nyrefunktionsforstyrrelser. Der kan desuden ses hypotension, respirationsdepression og cyanose.

Langvarig brug ved højere end anbefalede doser eller overdosering kan medføre renal tubulær acidose og hypokaliæmi.

Ved alvorlig forgiftning kan metabolisk acidose forekomme.

Behandling

Behandlingen er symptomatisk, og der er ingen specifik antidot.

De terapeutiske muligheder for behandling af forgiftning afhænger af omfanget, sværhedsgraden og kliniske symptomer i henhold til almen praksis for intensiv behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

"Farmakoterapeutisk klassifikation": Antiinflammatoriske og antirheumatiske midler, non-steroide. Propionsyre-derivater. Ibuprofen, ATC-kode: M 01 AE 01.

Ibuprofen er et non-steroidt antiinflammatorisk middel, som i konventionelle inflammationsmodeller i dyrestudier har vist sig at være effektivt, sandsynligvis som følge af hæmning af prostaglandinsyntesen. Hos mennesker har ibuprofen en antipyretisk virkning, og reducerer inflammationsrelaterede smerter og hævelser. Desuden medfører ibuprofen reversibel hæmning af ADP- og collagen-induceret trombocytaggregation.

Eksperimentelle data tyder på, at ibuprofen muligvis kompetitivt hæmmer virkningen af lavdosis acetylsalicylsyre på trombocytaggregationen ved samtidig administration. Nogle farmakodynamiske studier viser, at acetylsalicylsyres virkning på dannelsen af tromboxan eller trombocytaggregation blev nedsat ved administration af enkeltdoser af ibuprofen på 400 mg inden for 8 timer før eller 30 minutter efter en dosis acetylsalicylsyre (81 mg) med umiddelbar udløsning. Der er usikkerhed vedrørende ekstrapolation af disse data til den kliniske situation, men muligheden for, at regelmæssig langvarig behandling med ibuprofen kan nedsætte den kardioprotektive virkning af lavdosis acetylsalicylsyre, kan ikke udelukkes. En klinisk relevant virkning ved lejlighedsvis brug af ibuprofen anses ikke for at være sandsynlig (se pkt. 4.5).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Dette lægemiddel administreres intravenøst. Derfor er der ingen absorptionsproces, og biotilgængeligheden af ibuprofen er 100 %.

Efter intravenøs administration af ibuprofen hos mennesker nås den maksimale koncentration (Cmax) af S-enantiomer (aktiv) og R-enantiomer efter cirka 40 minutter ved en infusionstid på 30 minutter.

Fordeling

Det estimerede fordelingsvolumen er 0,11 til 0,21 l/kg.

Ibuprofen bindes i høj grad til plasmaproteiner, hovedsageligt albumin.

Biotransformation

Ibuprofen metaboliseres i leveren til to inaktive metabolitter, og disse bliver udskilt sammen med umetaboliseret ibuprofen via nyrerne som sådan eller som konjugater.

Efter oral administration absorberes ibuprofen allerede delvist i maven og herefter fuldstændigt i tyndtarmen. Efter hepatisk metabolisering (hydroxylering, carboxylering) elimineres de farmakologisk inaktive metabolitter fuldstændigt, primært via nyrerne (90 %) men også via galden.

Elimination

Udskillelsen via nyrerne er hurtig og fuldstændig. Eliminationshalveringstiden er ca. 2 timer.

Linearitet/non-linearitet

Ibuprofen udviser linearitet i arealet under plasmakoncentrations-/tidskurven (AUC) efter en enkelt administration af ibuprofen (i intervallet 200 til 800 mg).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der er korrelation mellem ibuprofens plasmaniveauer, farmakodynamiske egenskaber og overordnede sikkerhedsprofil. Ibuprofens farmakokinetik er stereoselektiv efter intravenøs og oral administration.

Ibuprofens virkningsmekanisme og farmakologi efter intravenøs administration adskiller sig ikke fra det, der ses ved oral administration.

*Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med let nedsat nyrefunktion er der rapporteret om øget ubundet (S)-ibuprofen, højere AUC-værdier af (S)-ibuprofen og øgede enantiomere AUC-ratioer (S/R) i forhold til raske kontrolpersoner.

Hos patienter med nyresygdom i terminalfasen, som var i dialysebehandling, var den gennemsnitlige frie fraktion af ibuprofen cirka 3 % sammenlignet med cirka 1 % hos raske frivillige. Svært nedsat nyrefunktion kan resultere i akkumulation af ibuprofenmetabolitter. Signifikansen af denne virkning er ukendt. Metabolitterne kan fjernes ved hæmodialyse (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Hos cirrosepatienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh-score 6-10), der blev behandlet med racemisk ibuprofen, steg halveringstiden cirka til det dobbelte, og den enantiomere AUC-ratio (S/R) var signifikant lavere sammenlignet med raske kontrolpersoner, hvilket tyder på nedsat metabolisk inversion af (R)-ibuprofen til den aktive (S)-enantiomer (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Børn*

Den farmakokinetiske profil af ibuprofen i den pædiatriske population ser ud til at være magen til den, der observeres hos voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Den subkroniske og kroniske toksicitet af ibuprofen i dyrestudier viste sig primært i form af læsioner og sår i mave-tarm-kanalen. *In vitro*- og *in vivo*-studier gav ingen klinisk relevant evidens for mutagent potentiale af ibuprofen. I studier med rotter og mus blev der ikke fundet evidens for karcinogene virkninger af ibuprofen.

Ibuprofen resulterede i ovulationshæmning hos kaniner og nedsat implantation hos forskellige dyrearter (kaniner, rotter, mus). Studier med rotter og kaniner har vist, at ibuprofen krydser placenta. Efter administration af maternotoksiske doser var der en øget forekomst af misdannelser (ventrikelseptumdefekter) hos afkommet hos rotter.

Det aktive stof ibuprofen udgør en miljørisiko for vandmiljøet, især for fisk.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

L-arginin

Natriumchlorid

Saltsyre (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

For opbevaring efter første åbning af produktet se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

50 ml LDPE-beholder med låg (Twincap)

Pakningsstørrelser: 10 og 20 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dette lægemiddel er indiceret til enkeltdosisbrug.

Ikke anvendt opløsning skal kasseres.

Inden administration skal opløsningen efterses for at sikre, at den er klar og farveløs til svagt gul.

Den må ikke anvendes, hvis der ses partikler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Straße 1

34212 Melsungen

Tyskland

**Repræsentant**

B. Braun Medical A/S

Dirch Passers Allé 27, 3. sal

2000 Frederiksberg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62135

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. juni 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 11. marts 2025