

 24. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ibuprofen ”Farmalider”, oral suspension**

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

 28304

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Ibuprofen ”Farmalider”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 En ml oral suspension indeholder 20 mg ibuprofen.

En ml oral suspension indeholder 40 mg ibuprofen.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: Saccharin-natrium 0,5 mg/ml og flydende maltitol 500 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Oral suspension.

 Hvid eller råhvid suspension med jordbærsmag.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Symptomatisk behandling af

* feber
* mild til moderat smerte såsom tandpine, smerter efter indgreb, hovedpine (herunder migræne) samt muskel- og ledsmerter (f.eks. rygsmerter, mindre skader, såsom forstuvninger eller forstrækninger)
* smertefulde tilstande (f.eks. ondt i halsen og ørepine) forårsaget af faryngitis, tonsilitis og otitis
* dysmenorré

*Børn 6 måneder – 12 år (> 7 kg):*

Akutte, smertefulde tilstande og feber forbundet med infektion af de øvre luftveje.

**4.2 Dosering og administration**

 Behandling skal påbegyndes med den lavest mulige effektive dosis, således at den senere kan justeres på basis af det terapeutiske respons og mulige bivirkninger. Ved langvarig behandling skal en lav vedligeholdelsesdosis tilsigtes.

Bivirkninger kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis i kortest mulige tid for at kontrollere symptomerne (se pkt. 4.4).

**20 mg/ml:**

*Voksne og børn over 12 år:*

*Feber, mild til moderat smerte og smertefulde tilstande:*

200 mg-400 mg (10-20 ml) som en enkeltdosis eller 3-4 gange dagligt. Den maksimale, daglige dosis er imidlertid 1200 mg (60 ml). Tidsintervallet mellem to doser skal være mindst 4 timer. Enkeltdoser over 400 mg (20 ml) har ikke vist sig at have yderligere analgesisk virkning.

*Dysmenorré:* 400 mg (20 ml) 1-3 gange dagligt, efter behov. Der skal sættes et interval af på mindst 4-6 timer mellem doser. Behandlingen skal starte ved første tegn på menstruationsubehag.

*Børn 6 måneder – 12 år (> 7 kg):*

*Akutte, smertefulde tilstande og feber forbundet med infektion af de øvre luftveje:*

5-7,5 mg ibuprofen/kg kropsvægt som en enkeltdosis eller 20-30 mg/kg kropsvægt pr. dag i henhold til nedenstående tabel. Kropsvægten skal anvendes, når dosen beregnes (de opgivne aldre er omtrentlige).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Vægt* | *Alder* | *Dosis* |
| 7-10 kg | 6-12 måneder  | 2,5 ml 3 gange dagligt |
| 10-14,5 kg | 1-2 år | 2,5 ml 3-4 gange dagligt |
| 14,5-25 kg | 3-7 år  | 5 ml 3-4 gange dagligt |
| 25-40 kg | 8-12 år | 10 ml 3-4 gange dagligt |

 Dosen skal gives hver 6. time, op til fire gange dagligt. Må ikke gives til børn under seks måneder eller børn, der vejer mindre end 7 kg.

**40 mg/ml:**

*Voksne og børn over 12 år:*

*Feber, mild til moderat smerte og smertefulde tilstande:*

200 mg-400 mg (5-10 ml) som en enkeltdosis eller 3-4 gange dagligt. Den maksimale, daglige dosis er imidlertid 1200 mg (30 ml). Tidsintervallet mellem to doser skal være mindst 4 timer. Enkeltdoser over 400 mg (10 ml) har ikke vist sig at have yderligere analgesisk virkning.

Dysmenorré: 400 mg (10 ml) 1-3 gange dagligt, efter behov. Der skal sættes et interval af på mindst 4-6 timer mellem doser. Behandlingen skal starte ved første tegn på menstruationsubehag.

*Børn 6 måneder – 12 år (> 7 kg):*

*Akutte, smertefulde tilstande og feber forbundet med infektion af de øvre luftveje:*

5-7,5 mg ibuprofen/kg kropsvægt som en enkeltdosis eller 20-30 mg/kg kropsvægt pr. dag i henhold til nedenstående tabel. Kropsvægten skal anvendes, når dosen beregnes (de opgivne aldre er omtrentlige).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Vægt* | *Alder* | *Dosis* |
| 7-10 kg | 6-12 måneder  | 1 ml 3 gange dagligt |
| 10-14,5 kg | 1-2 år | 1 ml 3-4 gange dagligt |
| 14,5-25 kg | 3-7 år  | 2,5 ml 3-4 gange dagligt |
| 25-40 kg | 8-12 år | 5 ml 3-4 gange dagligt |

 Dosen skal gives hver 6. time, op til fire gange dagligt. Må ikke gives til børn under seks måneder eller børn, der vejer mindre end 7 kg. For børn under 8 år anbefales Ibuprofen ”Farmalider” 20 mg/ml oral suspension for at kunne give en mere nøjagtig dosering.

 *Ældre*

 Ældre har øget risiko for alvorlige konsekvenser af bivirkninger. Hvis et NSAID vurderes nødvendigt, skal den laveste effektive dosis anvendes og i kortest mulige tid. Patienten skal overvåges regelmæssigt for GI-blødning under behandlingen med NSAID. Hvis der er nedsat nyre- eller leverfunktion, skal doseringen vurderes individuelt.

 *Nedsat nyrefunktion*

 Der skal udvises forsigtighed med ibuprofendoseringen hos patienter med nedsat nyrefunktion. Doseringen skal vurderes individuelt. Dosen skal holdes så lav som muligt og nyrefunktionen skal overvåges (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

 *Nedsat leverfunktion*

 Der skal udvises forsigtighed med doseringen hos patienter med nedsat leverfunktion. Doseringen skal vurderes individuelt, og dosen skal holdes så lav som muligt (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for ibuprofen eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

På grund af krydsreaktion må Ibuprofen Farmalider ikke gives til patienter, der har oplevet symptomer på astma, rhinitis eller urtikaria forbundet med indtagelsen af acetylsalicylsyre eller andre non-steroide antiinflammatoriske stoffer.

Tilstande med øget tendens til blødning.

Cerebrovaskulær eller anden aktiv blødning.

Anamnese med gastrointestinal (GI) blødning eller perforation, relateret til tidligere behandling med NSAID.

Aktivt *ulcus ventriculi eller duodeni* eller anamnese med tilbagevendende ulcus pepticum/blødning (to eller flere distinkte episoder med dokumenteret ulceration eller blødning).

Svær leverinsufficiens.

Svær hjerteinsufficiens (NYHA-klasse IV).

Svær nyreinsufficiens (glomerulusfiltration under 30 ml/minut) (se pkt. 4.4).

Graviditet i 3. trimester (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Anvendelsen af Ibuprofen ”Farmalider” med samtidig NSAID'er, herunder selektive cyclooxygenase-2 hæmmere skal undgås.

Bivirkninger kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis i kortest mulige tid for at kontrollere symptomerne (se pkt. 4.2 samt gastrointestinale og kardiovaskulære risici nedenfor). Derfor skal den laveste effektive dosis justeres individuelt for hver patient.

Som med andre NSAID'er kan ibuprofen maskere tegn på infektion.

Ældre

Ældre får oftere bivirkninger ved brug af NSAID, især gastrointestinal blødning og/eller perforation, som kan være fatale. Ældre patienter har oftere nedsat nyre-, hjerte- og leverfunktion.

Gastrointestinal blødning, ulceration og perforation:

Patienter med en anamnese med gastrointestinale bivirkninger, særligt ældre, skal indberette usædvanlige mavesymptomer (specielt GI-blødning), især i de indledende behandlingsstader.

Der skal udvises forsigtighed i behandlingen af ældre patienter, som generelt har en øget risiko for bivirkninger. Konsekvenser, f.eks. gastrointestinal blødning og/eller perforation, bliver ofte mere alvorlige hos ældre, og de kan opstå uden advarende symptomer, og selvom de ikke har manifesteret sig før.

Der skal udvises forsigtighed med patienter, der får samtidig medicin, som øger risikoen for ulceration eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoningenoptagelseshæmmere eller trombrocythæmmende midler, såsom acetylsalicylsyre (se pkt. 4.5).

Risikoen for gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation er højere med øgede NSAID-doser, hos patienter med ulcus i anamnesen, særligt hvis kompliceret med blødning eller perforation (se pkt. 4.3), og hos ældre. Disse patienter skal påbegynde behandlingen på den lavest mulige dosis. Kombinationsbehandling med profylaktiske midler (f.eks. misoprostol eller syrepumpehæmmere) skal overvejes til disse patienter, og også til patienter med behov for samtidig behandling med lave doser acetylsalicylsyre eller andre lægemidler, som sandsynligt vil øge risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se nedenstående og pkt. 4.5).

Der er rapporteret gastrointestinale blødninger, ulcerationer eller perforationer, som kan være fatale, ved anvendelsen af alle typer NSAID-præparater på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen, med eller uden advarende symptomer eller alvorlige gastrointestinale fortilfælde.

Når der opstår gastrointestinal blødning eller ulceration hos patienter, der får Ibuprofen ”Farmalider”, skal behandlingen seponeres.

Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med gastrointestinale lidelser i anamnesen (colitis ulcerosa, Crohns sygdom), da behandling med NSAID-præparater kan forværre disse tilstande (se pkt. 4.8).

Virkning på nyrefunktionen

Ibuprofen skal gives med forsigtighed og lavere doser til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, og til ældre. Nyrefunktionen skal overvåges periodisk under langvarig ibuprofenbehandling. Ibuprofen er kontraindiceret hos patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.3).

Der skal udvises forsigtighed med dehydrerede patienter.

Som for andre NSAID'er kan langtidsbehandling med ibuprofen resulterer i papillær nekrose og andre patologiske ændringer i nyren. Nyretoksicitet er også set hos patienter, hos hvem prostaglandiner fra nyren har en kompensatorisk rolle i vedligeholdelsen af nyrens normale gennemblødning. Hos disse patienter, kan administration af NSAID'er forårsage en dosisafhængig reduktion i dannelsen af prostaglandiner og sekundært i nyrens blodgennemstrømning, som kan fremskynde nedbrydning af nyren. De patienter, som har størst risiko for denne reaktion, er patienter med svækket nyrefunktion, hjerteinsufficiens, svækket leverfunktion, patienter i behandling med diuretika og ACE-hæmmere samt ældre. Symptomerne er normalt reversible efter seponering af NSAID'erne.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære virkninger

Behørig overvågning og rådgivning er påkrævet hos patienter med fortilfælde af hypertension og/eller mild til moderat kongestiv hjerteinsufficiens, da væskeretention og ødemer er blevet rapporteret i forbindelse med NSAID-behandling.

Kliniske studier antyder, at brug af ibuprofen, specielt i høje doser (2400 mg/dag), kan være associeret med en let forøget risiko for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt eller slagtilfælde). Generelt tyder epidemiologiske studier ikke på, at lavdosis ibuprofen (f.eks. ≤ 1200 mg/dag) er forbundet med en forøget risiko for arterielle trombotiske hændelser.

Patienter med ukontrolleret hypertension, kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA II-III), konstateret iskæmisk hjertesygdom, perifere arteriesygdomme og/eller cerebrovaskulær sygdom, må kun behandles med ibuprofen efter nøje overvejelse, og høje doser (2400 mg/dag) bør undgås.

Indledning af langvarig behandling af patienter med risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning) må ligeledes kun ske efter nøje overvejelse, især hvis der er behov for høje doser ibuprofen (2400 mg/dag).

Der er rapporteret om tilfælde af Kounis syndrom hos patienter behandlet med Ibuprofen Farmalider. 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.

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.

Hvis der optræder tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner skal ibuprofen straks afbrydes, og en alternativ behandling overvejes (efter behov).

Varicella kan undtagelsesvis være starten på alvorlige infektiøse komplikationer på hud og i det bløde væv. NSAID'ernes bidragende rolle i forværringen af disse infektioner kan indtil videre ikke udelukkes. Således tilrådes det at undgå anvendelsen af Ibuprofen ”Farmalider” ved varicella.

Patienter med gastrointestinale problemer, SLE, hæmatologiske eller koagulationslidelser samt astma, skal behandles omhyggeligt og nøje overvåges under NSAID-behandling, da deres tilstand kan forværres med NSAID. Ibuprofen kan hæmme trombocytaggregation, som resulterer i forlænget blødningstid.

Respiratoriske lidelser

Bronkospasme kan ses hos patienter, der lider af, eller som har fortilfælde med, astmatisk bronkitis eller allergisygdomme.

Aseptisk meningitis

Der er blevet observeret aseptisk meningitis ved sjældne lejligheder hos patienter i ibuprofenbehandling. Selvom det sikkert er mere sandsynligt at forekomme hos patienter med systemisk lupus erythematosus og relaterede bindevævssygdomme, er det blevet rapporteret hos patienter, der ikke have nogen bagvedliggende kronisk sygdom.

Fertilitet

Anvendelsen af Ibuprofen ”Farmalider” kan reducere fertiliteten og må derfor ikke anvendes til kvinder, som ønsker at blive gravide. Dette inkluderer alle lægemidler, der hæmmer cyklooxygenase/prostaglandinsyntese. Denne virkning er reversibel og ophører, når eksponeringen over for denne type lægemiddel er afsluttet.

Maskering af symptomer på underliggende infektioner

Ibuprofen Farmalider 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. Når Ibuprofen Farmalider 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.

**Ibuprofen ”Farmalider”** **oral suspension indeholder maltitol**. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans.

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

 **Følgende kombinationer med Ibuprofen ”Farmalider”** **skal undgås:**

*Acetylsalicylsyre.* Samtidig administration af ibuprofen og acetylsalicylsyre frarådes generelt på grund af potentialet for øgede bivirkninger.

Forskningsdata antyder, at ibuprofen kan have en kompetitivt hæmmende virkning på effekten af lavdosis acetylsalicylsyre på trombocytaggregation, når de doseres samtidigt. Selv om der er uvished vedrørende ekstrapolering af disse data til den kliniske situation, kan muligheden for, at regelmæssig, langvarig anvendelse af ibuprofen kan nedsætte lavdosis acetylsalisylsyres hjertebeskyttende virkning, ikke udelukkes. Det betragtes ikke som sandsynligt, at lejlighedsvis anvendelse af ibuprofen vil have nogen klinisk relevant virkning (se pkt. 5.1).

*Andre NSAID'er.* Samtidig anvendelse af NSAID'er med ibuprofen skal undgås på grund af den øgede risiko for gastrointestinale bivirkninger som f.eks. blødning. Kombineret anvendelse af to eller flere forskellige NSAID'er bidrager ikke til virkningen af behandlingen og er potentiel skadelig.

*Methotrexat.* NSAID'er hæmmer methotrexats tubulære sekretion, og visse metaboliske interaktioner med reduceret clearance af methotrexat kan også forekomme som et resultat. I højdosisbehandling med methotrexat skal man i henhold hertil altid undgå at ordinere NSAID'er (se nedenfor).

*Trombocythæmmende midler:* NSAID'er må ikke kombineres med trombocythæmmende midler såsom ticlopidin på grund af en additiv hæmning af trombocytfunktionen.

*Dicumarolgruppen:* NSAID'er kan forstærke virkningerne af antikoagulantia, såsom warfarin (se pkt. 4.4). Forskningsstudier viser, at ibuprofen forstærker warfarins virkninger på blødningstiden. NSAID'er og dicumarolgruppen metaboliseres af det samme enzym, CYP2C9.

 *Hjerteglykocider:* NSAID'er kan forværre hjerteinsufficiens, reducere den glomerulære filtrering og øge hjerteglykosidernes virkning (f.eks. digoxin) i plasma.

 *Mifepriston*: Teoretisk kan der ske en reduktion af effektiviteten på grund af antiprostaglandinegenskaberne hos non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), herunder aspirin. Begrænset erfaring antyder, at indgivelse af NSAID'er på dagen for prostaglandinindgivelse ikke negativt påvirker effektiviteten af mifepriston og prostaglandin til modning af cervix eller uterussammentrækninger, ej heller den kliniske effektivitet af provokeret abort.

 *Sulphonylurea-midler:* Der er sjældne rapporter om hypoglykæmi hos patienter på sulphonylurea-midler, der får ibuprofen.

 *Zidovudin:* Der er påvist en øget risiko for ledblødning og hæmatom hos hiv-positive bløderpatienter, der får samtidig behandling med zidovudin og ibuprofen.

 **Følgende kombinationer med Ibuprofen ”Farmalider” kan behøve dosisjustering:**

 NSAID'er kan reducere virkningen af diuretika og andre antihypertensive lægemidler.

 *ACE-hæmmere og angiotensin II-antagonister.* Risikoen for akut nyreinsufficiens, som sædvanligvis er reversibel, kan øges hos patienter med nedsat nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter og/eller ældre patienter), når ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptorantagonister kombineres med NSAID'er, herunder selektive cyklooxogenase-2-hæmmere. Derfor skal kombinationen indgives med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion, specielt hos ældre. Patientens væskebalance bør være reguleret, og det bør overvejes at overvåge nyrefunktionen, når samtidig behandling er påbegyndt og herefter regelmæssigt (se pkt. 4.4).

 *Betablokkere*. Antiinflammatoriske lægemidler af NSAID-typen reducerer den antihypertensive virkning af beta-adrenoceptorblokkere.

 *Trombocythæmmende midler*. Samtidig behandling øger risikoen for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

 *Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere, SSRI'er.* SSRI og NSAID involverer hver en øget risiko for blødning, f.eks. fra gastrointestinalkanalen. Denne risiko øges ved samtidig behandling. Mekanismen kan forbindes med en nedsat optagelse af serotonin i trombocytterne (se pkt. 4.4).

 *Kortikosteroider.* Øget risiko for gastrointestinal ulceration eller blødning (se pkt. 4.4).

 *Ciclosporin og tacrolimus*. Det formodes, at det kan øge risikoen for nefrotoksicitet at indgive NSAID-præparater samtidig med ciclosporin eller tacrolimus, på grund af reduceret prostacyclinsyntese i nyren. Derfor skal nyrefunktionen ved kombineret behandling overvåges nøje.

 *Lithium*. Ibuprofen nedsætter den renale clearance af lithium, hvilket kan medføre, at lithiumniveauerne stiger. Kombinationen skal undgås, medmindre der kan udføres hyppige kontroller af serumlithium og foretages en mulig reduktion af lithium.

 *Colestyramin*. Samtidig indgivelse af ibuprofen og colestyramin forsinker og reducerer (med 25 %) absorptionen af ibuprofen. Disse lægemidler skal tages med mindst 2 timers mellemrum.

 *Diuretika.* NSAID-præparater (indomethacin og propionsyrederivater) kan reducere den diuretiske virkning af furosemid og bumetanid (loop-diuretika), muligvis ved at hæmme prostaglandinsyntesen. De kan også reducere de antihypertensive virkninger af thiazider. Diuretika kan øge NSAID'ers nefrotoksicitet.

 Den samtidige administration af ibuprofen og kaliumbesparende diuretika kan føre til hyperkalæmi.

 *CYP2C9-hæmmere.* Samtidig administration af ibuprofen med fluconazol og voriconazol (CYP2C9-hæmmere) kan øge eksponeringen over for ibuprofen (CYP2C9-substrat). I en undersøgelse med voriconazol og fluconazol (CYP2C9-hæmmere) er en øget S(+)-ibuprofen-eksponering på ca. 80 til 100 % blevet påvist. Reduktion af ibuprofendosen skal overvejes, når potente CYP2C9-hæmmere administreres samtidigt, særligt når højdosis ibuprofen administreres med enten voriconazol eller fluconazol.

*Aminoglykosider.* NSAID'er kan reducere udskillelsen af aminoglykosider. Børn: Der skal udvises forsigtighed, når der administreres ibuprofen og aminioglykosider samtidigt.

 *Captopril*: Forskningsstudier antyder, at ibuprofen modvirker virkningen af captopril på natriumudskillelsen.

 *Methotrexat:* Risikoen for en mulig interaktion mellem et NSAID og methotrexat skal også overvejes i forbindelse med lavdosisbehandling med methotrexat, særligt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Når der gives kombinationsbehandling skal nyrefunktionen overvåges. Der skal udvises forsigtighed, hvis der gives både NSAID og methotrexat inden for 24 timers interval, da plasmaniveauerne i methotrexat kan stige og resultere i øget toksicitet (se ovenfor).

 *Trombolysemidler*: Øget risiko for gastrointestinal blødning (se ovenfor).

 Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Hæmning af prostaglandinsyntese kan utilsigtet påvirke graviditeten og/eller udviklingen af embryoet/fostret. Data fra epidemiologiske studier antyder en øget risiko for abort og hjertedeformation samt gastroschisis efter anvendelsen af en prostaglandinsyntesehæmmer i tidlig graviditet. Den absolutte risiko for kardiovaskulær deformation blev øget fra mindre end 1 % op til ca. 1,5 %. Denne risiko menes at øges med dosis og behandlingsvarighed. Hos dyr har administrationen af en prostaglandinsyntesehæmmer vist sig at resultere i øgede tab før og efter implantation samt embryo-/fosterletalitet. Endvidere er der blevet rapporteret øgede tilfælde af forskellige deformationer, herunder kardiovaskulære, hos dyr der har fået prostaglandinsyntesehæmmer i den organdannende periode. Fra den 20. uge i graviditeten og fremefter kan brug af Ibuprofen Farmalider forårsage

oligohydramnion, der skyldes fra nyresvigt hos fosteret. Dette kan forekomme kort efter

behandlingsstart og er som regel reversibelt efter behandlingsophør. Derudover har der været rapporteret tilfælde af ductus arteriosus konstriktion efter behandling i andet trimester, hvoraf de fleste tilfælde forsvandt efter behandlingsophør. Ibuprofen Farmalider må kun anvendes på tvingende indikation under første og andet trimester af graviditeten. Hvis Ibuprofen Farmalider anvendes af en kvinde, der forsøger at blive gravid eller i første og andet trimester af graviditeten, skal dosen holdes så lav og behandlingsvarigheden så kort som muligt. Overvågning for oligohydramnion og ductus arteriosus konstriktion forud for fødslen skal overvejes efter eksponering for Ibuprofen Farmalider i adskillige dage fra graviditetens uge 20 og fremefter. Ibuprofen Farmalider skal stoppes, hvis oligohydramnion eller ductus arteriosus konstriktion konstateres.

I tredje trimester kan alle prostaglandinsyntesehæmmere udsætte fostret for:

* Kardiopulmonær toksicitet (præmatur indsnævring/lukning af ductus arteriosus og pulmonær hypertension).
* Renal dysfunktion (se ovenfor), som kan føre til nyresvigt med efterfølgende oligohydramnios.

Ved graviditetens slutning, kan prostaglandinsyntesehæmmere udsætte moder og det nyfødte barn for:

* Forlænget blødningstid.
* Hæmning af uterussammentrækninger, hvilket kan resultere i for sen eller forlænget fødsel.

Derfor er Ibuprofen Farmalider kontraindiceret i graviditetens sidste trimester.

Amning

Ibuprofen udskilles i brystmælk, men med terapeutiske doser i korttidsbehandling synes risikoen for indvirkning på spædbarnet usandsynlig. Hvis der imidlertid ordineres længere behandling, skal tidlig afvænning overvejes.

Fertilitet

Anvendelsen af ibuprofen kan nedsætte fertiliteten og anbefales ikke til kvinder, der forsøger at blive gravide. Til kvinder, der har svært ved at blive gravide, eller som undersøges for infertilitet, skal det overvejes at seponere ibuprofen.

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

 Ikke mærkning.

 Behandling med ibuprofen kan forårsage visuelle forstyrrelser som bivirkning. Disse bivirkninger er ikke almindelige, men skal tages med i betragtning, når der er brug for at være yderst opmærksom, som når der føres motorkøretøj.

**4.8 Bivirkninger**

 Bivirkningerne er hovedsageligt relateret til ibuprofens farmakologiske virkning på prostaglandinsyntese. De mest almindeligt observerede bivirkninger er gastrointestinale. Ved lejlighedsvis anvendelse med en maksimal daglig dosis på 1200 mg, er bivirkningerne mindre almindelige.

 Bivirkninger, som i det mindste muligvis er relateret til ibuprofen, vises i henhold til MedDRAs hyppighedskonvention og systemorganklassedatabase. De følgende hyppighedsgrupperinger anvendes: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppigheder** |
|  | Almindelig (>1/100) | Ikke almindelig (1/100-1/1000) | Sjælden <1/1000) | Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
| Blod og lymfesy-stem |  |  | Aplastisk anæmi, leukopeni, trombocytopeni |  |
| Immunsy-stemet |  |  | Anafylaktiske reaktioner |  |
| Psykiske forstyrrel-ser |  | Søvnløshed, let rastløshed | Depression, konfusion |  |
| Nervesy-stemet | Hovedpine  |  | Aseptisk meningitis, svimmelhed, somnolens, optisk neuritis |  |
| Øjne |  | Synsforstyrrelser | Toksisk amblyopi |  |
| Øre og labyrint |  | Virkninger på hørelse | Tinnitus |  |
| Hjerte |  |  | Hjertesvigt | Kounis syndrom |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Hypertension |  |
| Luftveje, thorax og mediasti-num |  | Astma, bronkospasme, dyspnø, rhinitis |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Opkastning, diarré, mavesmerter, dyspepsi, kvalme, forstoppelse | Blødninger, ulcus, ulcerøs stomatitis | Perforation, pancreatitis, hæmatemesis, melæna, colitis, forværring af ulcerøs colitis og Crohns sygdom, gastritis, flatulens |  |
| Lever og galdeveje |  |  | Leverskader, hepatitis, gulsot og forhøjelse af leverenzymer |  |
| Hud og subkutant væv | Eksem | Angioødem, urticaria, purpura, kløe | Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR'er) (herunder erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse), alopecia | Lægemiddelreak-tion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), fotosensitivitetsreaktioner. |
| Nyrer og urinveje |  |  | Akut nyreinsufficiens, interstitiel nefritis, renal papillær nekrose, nefrotisk syndrom, nedsat nyrefunktion |  |
| Almene sympto-mer og reaktioner på administrationsstedet | Træthed |  | Ødem, væskeretention |  |

 Peptiske mavesår, perforation og gastrointestinal blødning, somme tider fatale, særligt hos ældre, kan forekomme (se pkt. 4.4).

 Undtagelsesvis er der blevet indberettet forekomst af alvorlige infektiøse komplikationer på hud og blødt væv ved varicella.

 Ibuprofen kan forårsage forlænget blødningstid ved reversibel hæmning af trombocytaggregation. Når aseptisk meningitis er blevet indberettet har der i de fleste tilfælde eksisteret en form for underliggende autoimmunsygdom (såsom systematisk lupus erythmatosus og relateret bindevævssygdom). Det er også blevet indberettet hos patienter, der ikke har nogen underliggende kronisk sygdom.

 Der er blevet indberettet om ødemer, hypertension og hjerteinsufficiens i forbindelse med NSAID-behandling.

Kliniske studier antyder, at brug af ibuprofen, specielt i høje doser (2400 mg/dag), kan være associeret med en let forøget risiko for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde, se pkt. 4.4).

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**

 *Toksicitet:* Der er en risiko for symptomer med doser > 80-100 mg/kg. Ved doser > 200 mg/kg er der en risiko for alvorlige symptomer, dog med betydelige, individuelle variationer. En dosis på 560 mg/kg forårsagede alvorlig toksicitet for barn på 15 måneder. 3,2 g til 6-årigt barn forårsagede mild til moderat toksicitet, 2,8-4 g til et 1,5-årigt barn og 6 g til 6-årigt barn efter maveudskylning forårsagede alvorlig toksicitet, 8 g til en voksen forårsagede moderat og > 20 g til en voksen meget alvorlig toksicitet. 8 g til en 16-årig påvirkede nyren og 12 g i kombination med alkohol administreret til en teenager resulterede i akut tubulær nekrose.

 *Symptomer:* Kvalme, mavesmerter, opkastninger (eventuelt blodige). Hovedpine, tinnitus, letargi, bevidstløshed, kramper. Nystagmus, tågesyn. Ved høje doser, tab af bevidsthed, kramper (hovedsagelig hos børn). Bradykardi, hypotension. Metabolisk acidose, hypernatriæmi, nyrepåvirkninger, hæmaturi, muligvis nedsat leverfunktion. Hypotermi. Isolerede tilfælde af ARDS.

Længerevarende brug ved højere doser end de anbefalede eller overdosis kan medføre renal tubulær acidose og hypokaliæmi.

Ved alvorlig forgiftning kan metabolisk acidose forekomme.

 *Behandling: Der findes ingen specifik modgift.* Hvis nødvendig maveudskylning, aktivt kul. Antacider, om nødvendigt. Ved hypotension, intravenøs væske og, om nødvendigt, inoptrisk støtte. Sørg for tilstrækkelig diurese. Korrektion af syre-base-balancen og elektrolytforstyrrelser. Generel symptomatisk behandling.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiinflammatoriske og antirheumatiske produkter, non-steroider, propionsyrederivater, ATC-kode: M01AE01.

Ibuprofen ”Farmalider” tilhører en gruppe af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Det indeholder propionsyrederivatet p-isobutyl-hydrotropisk syre med det generiske navn ibuprofen. Ibuprofen har antiinflammatoriske, analgesiske og antipyretiske virkninger. Den antiinflammatoriske virkning kan sammenlignes med den hos aspirin og indometacin. Ibuprofens farmakologiske egenskaber menes at resultere fra dets evne til at reducere prostaglandinsyntese. Ibuprofen forlænger blødningstiden via reversibel hæmning af trombocytaggregation.

 Ibuprofen hæmmer prostacyclinsyntesen i nyren. Denne virkning er ikke signifikant hos patienter med normal nyrefunktion. Hos patienter med kronisk nyreinsufficiens, hjerteinsufficiens eller leverinsufficiens, og også i situationer med ændringer i plasmavolumen, kan den reducerede prostaglandinsyntese føre til akut nyreinsufficiens, væskeretention og hjerteinsufficiens (se pkt. 4.3 og 4.4).

Forskningsdata antyder, at ibuprofen kan have en kompetitivt hæmmende virkning på effekten af lavdosis acetylsalicylsyre på trombocytaggregation, når de doseres samtidigt. Visse farmakodynamiske studier viser, at når der blev taget enkelte doser af ibuprofen 400 mg inden for 8 timer før eller inden for 30 minutter efter dosering af hurtigvirkende acetylsalicylsyre (81 mg), var der en reduceret virkning af acetylsalisylsyre på dannelsen af thromboxan eller trombocytaggregation. Selv om der er uvished vedrørende ekstrapolering af disse data til den kliniske situation, kan muligheden for, at regelmæssig langvarig anvendelse af ibuprofen kan nedsætte lavdosis acetylsalisylsyres hjertebeskyttende virkning, ikke udelukkes. Det betragtes ikke som sandsynligt, at lejlighedsvis anvendelse af ibuprofen vil have nogen klinisk relevant virkning (se pkt. 4.5).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 ***Absorption***

 Ibuprofen absorberes hurtigt fra mave-tarmkanalen med en biotilgængelighed på 80-90 %. Peakserumkoncentrationer opstår en til to timer efter administration. Studier, herunder et standardmåltid, viser, at mad ikke påvirker den samlede biotilgængelighed mærkbart.

***Fordeling***

Ibuprofen er i omfattende grad bundet til plasmaproteiner (99 %). Ibuprofen har et lille fordelingsvolumen på omkring 0,12-0,21 l/kg hos voksne.

***Biotransformation***

Ibuprofen metaboliseres hurtigt i leveren gennem cytochrom P450, fortrinsvis CYP2C9, til to primære inaktive metabolitter, 2-hydroxyibuprofen og 3-carboxyibuprofen. Efter oral indtagelse af lægemidlet, kan lidt mindre end 90 % af en oral dosis ibuprofen ses i urinen som oxidative metabolitter og deres glucuronidkonjugater. Meget lidt ibuprofen udskilles uændret i urinen.

***Elimination***

Udskillelse af nyren er både hurtig og fuldstændig. Elimineringshalveringstiden er ca. 2 timer. Udskillelsen af ibuprofen er praktisk talt fuldstændig 24 timer efter den sidste dosis.

***Særlige populationer***

*Ældre*

Hvis der ikke er nogen nedsat nyrefunktion, er der kun små, klinisk insignifikante forskelle i den farmakokinetiske profil og urinudskillelsen mellem unge og ældre.

*Børn*

Den systemiske eksponering af ibuprofen efter vægtjusteret terapeutisk dosering (5 mg/kg til 10 mg/kg kropsvægt) hos børn på 1 år og over, ligner den hos voksne. Børn på 3 måneder til 2,5 år syntes at have en højere fordelingsvolumen (l/kg) og ibuprofenclearance (l/kg/t) end børn > 2,5 til 12 år gamle.

***Nedsat nyrefunktion***

For patienter med mild nedsat nyrefunktion øget ubundet (S)-ibuprofen, er der blevet indberettet højere AUC-værdier for (S)-ibuprofen og øgede enantiomeriske AUC (S/R) -ratioer sammenlignet med sunde kontroller.

Hos patienter med nyresygdom i sidste stadie, der modtager dialyse, var middelværdien for den frie fraktion af ibuprofen omkring 3 %, sammenlignet med omkring 1 % hos raske frivillige. Svær nedsat nyrefunktion kan resultere i akkumulation af ibuprofenmetabolitter. Signifikansen af denne virkning kendes ikke. Metabolitterne kan fjernes via hæmodialyse (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

***Nedsat leverfunktion***

Alkoholbetinget leversygdom med mild til moderat nedsat leverfunktion, resulterede ikke i væsentligt ændrede farmakokinetiske parametre.

Hos patienter med cirrose med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh's score 6-10) behandlet med racemisk ibuprofen, blev der observeret gennemsnitligt 2 gange så lang halveringstid, og den enantiomerisk AUC ratio (S/R) var signifikant lavere sammenlignet med kontrolgruppen, hvilket typer på en nedsættelse af metabolisk invertering af (R)-ibuprofen til den aktive (S)-enantiomer (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Der er ingen prækliniske data, der betragtes som relevante for den kliniske sikkerhed ud over data, der er inkluderet i andre punkter i dette produktresumé.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Saccharinnatrium

Natriumbenzoat (E211)

Citronsyre, vandfri

Natriumcitrat

Hypromellose

Xanthangummi

Maltitol (E965)

Glycerol

Thaumatin (kun 40 mg/ml oral suspension)

Jordbærsmag

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

20 mg/ml: Efter anbrud er holdbarheden 6 måneder, når opbevaret under 25 °C.

40 mg/ml: Efter anbrud er holdbarheden 6 måneder, når opbevaret under 30 ℃.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 PET-flaske med HDPE-børnesikker hætte og LDPE-prop.

 Der er vedlagt en 5 ml sprøjte.

 *20 mg/ml: Pakningsstørrelser: 100 ml, 150 ml eller 200 ml.*

*40 mg/ml: Pakningsstørrelser: 30 ml, 100 ml, 150 ml eller 200 ml.*

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Farmalider, S.A.

 c/ Aragoneses 15

 28108, Alcobendas-Madrid

 Spanien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 20 mg/ml: 50518

 40 mg/ml: 50519

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 17. december 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 24. marts 2025