

**18. september 2024**

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ibuprofen "Medical Valley", filmovertrukne tabletter 400 mg og 600 mg**

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

 28699

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Ibuprofen "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Ibuprofen 400 mg og 600 mg.

 Hjælpestof:

 Ibuprofen "Medical Valley" 400 mg indeholder 16 mg lactosemonohydrat.

 Ibuprofen "Medical Valley" 600 mg indeholder 24 mg lactosemonohydrat.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 400 mg: Hvide, ovale filmovertrukne tabletter.

 600 mg: Hvide, ovale filmovertrukne tabletter med delekærv. Tabletten kan deles i lige store halvdele.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Reumatiske sygdomme og andre inflammatoriske lidelser. Svær dysmenoré. Svage smerter.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

 Voksne:

 Reumatiske sygdomme og andre inflammatoriske lidelser:

 Maksimalt 1800 mg i døgnet fordelt på 3-4 doser. Doseringen kan øges op til

 2400 mg pr. døgn, dog kun til kortere tids anvendelse (4-6 uger).

 Dysmenoré:

 400 mg, eventuelt gentaget hver 6.-8 time.

Nedsat leverfunktion:

 Dosisjustering er ikke nødvendig ved let nedsat leverfunktion, men ibuprofen bør anvendes med forsigtighed.

 Nedsat nyrefunktion:

 Dosisjustering er ikke nødvendig ved let nedsat nyrefunktion, men ibuprofen bør anvendes med forsigtighed.

 Ældre:

 Dosisjustering er ikke nødvendig, men ibuprofen bør anvendes med forsigtighed, da gastrointestinale bivirkninger kan være mere alvorlige i denne patientgruppe (se pkt. 4.4).

 Der bør anvendes den laveste effektive dosis i den kortest mulige tid, som er nødvendig for at lindre symptomerne (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

 Ibuprofen "Medical Valley" er kontraindiceret til patienter med:

* overfølsomhed over for ibuprofen eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* alvorlig hjerteinsufficiens.
* svær hjerteinsufficiens (NYHA-klasse IV)
* gastrointestinal blødning eller perforation i anamnesen i forbindelse med NSAID-behandling.
* bronkospasmer, angioødem, astma, rhinitis eller urticaria i anamnesen efter indtagelse af acetylsalicylsyre eller andre NSAID.
* aktivt eller tilbagevendende ulcerøs colitis, Crohns sygdom, tilbagevendende gastrointestinalt ulcus eller gastrointestinal blødning (dvs. to eller flere særskilte episoder af diagnosticeret ulcus eller blødning).
* aktivt ulcus i ventrikel eller duodenum.
* øget blødningstendens (f.eks. svær trombocytopeni).
* svær leverinsufficiens.
* svær nyreinsufficiens (glomerulusfiltration under 30 ml/minut).
* graviditet i 3. trimester.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Samtidig brug af ibuprofen og acetylsalicylsyre eller andre NSAID-præparater inklusive selektive cyclooxygenase-2 hæmmere bør undgås (se pkt. 4.5).

 Ibuprofen "Medical Valley" bør anvendes med forsigtighed til astmatikere, idet ibuprofen kan forårsage bronkospasmer.

 Symptomerne behandles i så kort tid og med så lav dosis som muligt for at minimere bivirkningerne af Ibuprofen "Medical Valley" (se pkt. 4.2 samt nedenstående om gastrointestinale og kardiovaskulære risici).

 **Ældre**

 Ældre får oftere bivirkninger ved brug af NSAID, især gastrointestinal blødning og perforation, som kan være fatale.

 **Gastrointestinale påvirkninger**

 Der er rapporteret gastrointestinale blødninger, ulcerationer eller perforationer, som kan være fatale, ved behandling med ibuprofen og alle typer af NSAID-præparater. Disse bivirkninger er opstået på ethvert tidspunkt under behandlingen, med eller uden advarende symptomer eller alvorlige gastrointestinale fortilfælde.

 Risikoen for gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation er øget ved højere doser af NSAID, hos patienter med ulcus i anamnesen (særligt med samtidig blødning eller perforation) (se pkt. 4.3) og hos ældre. Disse patienter bør indlede behandlingen med den lavest mulige dosis.

 Kombinationsbehandling med slimhindebeskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehæmmere) bør overvejes til disse patienter samt til patienter med behov for samtidig behandling med lave doser acetylsalicylsyre eller andre stoffer, som sandsynligt vil øge risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se nedenstående og pkt. 4.5).

 Patienter, særligt ældre, med gastrointestinal toksicitet i anamnesen bør rapportere alle usædvanlige abdominale symptomer (særligt gastrointestinal blødning) i særdeleshed i behandlingens startfase. Patienter, der samtidig bruger medicin, som øger risikoen for gastrointestinalt ulcus eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI) eller trombocythæmmende midler som acetylsalicylsyre, bør rådes til forsigtighed (se pkt. 4.5).

 Hvis gastrointestinal blødning eller ulceration opstår hos patienter i behandling med ibuprofen skal behandlingen seponeres.

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

 **Kardiovaskulære og cerebrovaskulære påvirkninger**

 Patienter med hypertension og/eller mild til moderat hjerteinsufficiens i anamnesen bør monitoreres og rådgives fyldestgørende, da væskeretention og ødemer er rapporteret i forbindelse med brug af NSAID.

Kliniske undersøgelser antyder, at anvendelse af ibuprofen, især ved en høj dosis (2400 mg / dag) kan være forbundet med en let forøget risiko for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt eller slagtilfælde). Samlet, epidemiologiske undersøgelser tyder ikke på, at lav dosis ibuprofen (f.eks. ≤ 1200 mg / dag) er forbundet med en øget risiko for arterielle tromboser.

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

Omhyggelig overvejelse bør også udvises inden der indledes en langvarig behandling af patienter med risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning), især hvis høje doser af ibuprofen (2400 mg / dag) er påkrævet.

Der er rapporteret om tilfælde af Kounis syndrom hos patienter behandlet med Ibuprofen ”Medical Valley”. Kounis syndrom er blevet defineret som kardiovaskulære symptomer, der er sekundære til en allergisk reaktion eller overfølsomhedsreaktion forbundet med 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, i forbindelse med brug 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).

 Alvorlige, akutte overfølsomhedsreaktioner (f.eks. anafylaktisk shock) er kun set i meget sjældne tilfælde. Hvis der viser sig tidlige tegn på en overfølsomhedsreaktion efter indtagelse/administration af ibuprofen, skal behandlingen seponeres. Der skal igangsættes nødvendige medicinske tiltag i overensstemmelse med symptomerne af specialiseret personale.

 **Fertilitet**

 Anvendelsen af ibuprofen kan reducere fertiliteten og bør derfor ikke anvendes til kvinder, som ønsker at blive gravide. For kvinder, som har problemer med at blive gravide eller bliver undersøgt for infertilitet, bør seponering af ibuprofen overvejes (se pkt. 4.6).

 **Medicinoverforbrugshovedpine**

 Ved længerevarende brug af enhver type smertestillende hovedpinemedicin kan hovedpine blive værre og hyppigere (medicinoverforbrugshovedpine). Hvis denne tilstand udvikles eller mistænkes, skal lægen kontaktes med henblik på afbrydelse af hovedpine­behandlingen. Medicinoverforbrugshovedpine bør mistænkes hos patienter med hyppige eller daglige hovedpineanfald på trods af (eller på grund af) regelmæssig brug af smertestillende medicin.

 **Virkning på nyrefunktionen**

Der bør udvises særlig forsigtighed, når behandling med Ibuprofen "Medical Valley" startes op hos stærkt dehydrerede patienter. Der er risiko for nedsat nyrefunktion hos dehydrerede børn og unge.

Ibuprofen "Medical Valley" bør gives med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion, da anvendelse af NSAID kan resultere i forværring af nyrefunktionen. Dosis bør være så lav som muligt, og nyrefunktion bør monitoreres.

 Som for andre NSAID kan langtidsbehandling med Ibuprofen "Medical Valley" resultere 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 gennemblødning. Hos disse patienter, kan administration af non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler 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. Ophør med behandling med non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler efterfølges normalt med bedring til det stadie, som fandtes inden behandlingen.

 Ibuprofens prostaglandinhæmmende effekt kan resultere i let nedsat nyrefunktion på grund af nedsat renal blodgennemstrømning, der dog normalt er reversibel. Patienter med reno-vaskulær sygdom, leversygdom, hjerteinsufficiens, diabetes mellitus, SLE, i behandling med diuretika eller nefrotoksiske lægemidler, samt ældre har størst risiko for at udvikle akut nyresvigt og bør derfor have foretaget en nyrefunktionsundersøgelse før og under behandling med ibuprofen.

 Ibuprofen "Medical Valley" skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion, da levertoksicitet kan forekomme.

 Som for andre NSAIDs er der observeret sjældne tilfælde af aseptisk meningitis, sandsynligvis har patienter med lupus og lignende bindevævssygdomme en højere risiko, men aseptisk meningitis er også rapporteret hos patienter, der ikke havde nogen bagvedliggende kronisk sygdom.

 **Hæmotologiske virkninger**

 Ibuprofen "Medical Valley" kan, som andre NSAID, forhindre koagulation og er vist at kunne forlænge blødningstiden hos normale individer.

 **Maskering af symptomer på underliggende infektioner**

Ibuprofen Medical Valley 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 ”Medical Valley” 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 virker febernedsættende.

 *Ibuprofen bør anvendes med forsigtighed til patienter*

* i behandling med methotrexat (se pkt. 4.5).
* i behandling med lithium (se pkt. 4.5).
* i behandling med ciclosporin eller tacrolimus (se pkt. 4.5).
* i behandling med diuretika (se pkt. 4.5).

 Ibuprofen "Medical Valley" indeholder lactose og bør derfor ikke anvendes til patienter med hereditær galac­tose­intolerans, total lactase­mangel eller glucose/galactose­malab­sorp­tion.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukken tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

**Følgende kombinationer bør undgås:**

*Antihypertensionsbehandling, beta-blokkere og diuretika*

NSAID kan reducere effekten af antihypertensionsbehandling, f.eks. ACE-hæmmer, beta-blokkere og diuretika. Diuretika kan også øge risikoen for NSAIDs nefrotoksicitet.

*Acetylsalicylsyre*

Mulig mekanisme: Kompetitiv binding til COX-1 bindingsstedet på blodpladerne.

Effekt: Nedsat antikoagulerende virkning af acetylsalicylsyre.

Som for andre NSAID-præparater, bør Ibuprofen "Medical Valley" og acetylsalicylsyre ikke administreres samtidig, idet den mulige risiko for bivirkninger forøges.

Samtidig administration af ibuprofen og acetylsalicylsyre kan ikke generelt anbefales på grund af potentialet for øgede bivirkninger.

Eksperimentelle data tyder på, at ibuprofen kompetitivt kan inhibere virkningen af lave doser af acetylsalicylsyre på trombocytaggregation, når de doseres samtidigt. Selv om der er usikkerhed i forbindelse med ekstrapolation af disse data til den kliniske situation, kan den mulighed, at regelmæssig, langvarig anvendelse af ibuprofen kan reducere den hjertebeskyttende virkning af lav-dosis acetylsalicylsyre ikke udelukkes. Ingen klinisk relevant effekt anses for at være sandsynligt ved lejlighedsvis brug af ibuprofen (se pkt. 5.1).

*COX-2 hæmmere og andre NSAID-præparater*

Samtidig anvendelse med andre NSAID-præparater, inklusiv cyclooxygenase-2-selektive hæmmere bør undgås på grund af den mulige additive effekt.

*Digoxin*

NSAID-præparater kan forværre hjerteinsufficiens, reducere den glomerulære filtreringshastighed og øge plasmaniveauet for hjerteglykosider.

*Methotrexat*

Mulig mekanisme: Nedsat renal methotrexatclearance.

Effekt: Methotrexattoksicitet (leukæmi, trombocytopeni, anæmi, nefrotoksicitet, slimhindeforandringer (se pkt. 4.4)).

**Samtidig anvendelse af følgende kan anvendes under visse forholdsregler og dosisjusteringer:**

*Antikoagulantia:*

NSAID-præparater kan forstærke effekten af antikoagulantia (se pkt. 4.4). Øget monitorering af koagulationen anbefales i tilfælde af samtidig behandling.

*Diuretika*

Samtidig brug af NSAIDs kan reducere den diuretiske effekt. Brug af diuretika kan øge risikoen for nefrotoksicitet

W*arfarin, phenprocoumon*

Mulig mekanisme: Reducerer thrombindannelsen, der resulterer i indirekte reduktion af blodpladeaktiviteten.

Effekt: Øget risiko for blødning.

*Heparin*

Mulig mekanisme: Reducerer thrombindannelsen, der resulterer i indirekte reduktion af blodpladeaktiviteten.

Effekt: Øget risiko for blødning.

*ACE hæmmere*

Mulig mekanisme: Hæmning af prostaglandinsyntesen.

Effekt: Nedsat effekt af ACE-hæmmere.

*Furosemid*

Mulig mekanisme: Hæmning af den proximale tubulære udskillelse af furosemid.

Effekt: Nedsætter furosemids diuretiske effekt. Forsigtighed anbefales ved samtidig brug (se pkt. 4.4).

Samtidig indtagelse kan øge risikoen for svækkelse af nyrefunktion.

*Thiaziddiuretika*

Mulig mekanisme: Nedsat renal produktion af prostaglandin.

Effekt: Nedsat diuretisk og antihypertensiv effekt. Bør anvendes med forsigtighed ved samtidig brug (se pkt. 4.4).

*β-blokkere*

Mulig mekanisme: Nedsat produktion af vasodilaterende og renale prostaglandiner.

Effekt: Nedsat antihypertensiv effekt.

*Kortikosteroider*

Mulig mekanisme: Ukendt.

Effekt: Øget risiko for gastrointestinalt ulcus eller blødning.

*Andre NSAID*

Mulig mekanisme: Additiv gastrointestinal irritation.

Effekt: Øget risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

*Lithium*

Mulig mekanisme: Nedsætter den renale clearance af lithium.

Effekt: Øget risiko for lithiumtoksicitet (svaghed, rysten, ekstrem tørst, forvirring se pkt. 4.4).

*Cholestyramin*

Samtidig brug af ibuprofen og cholestyramin kan reducere absorptionen af ibuprofen i mave-tarm-kanalen. Dog er den kliniske signifikans ukendt.

*Ciclosporin*

Mulig mekanisme: Forøger plasmakoncentrationen af ciclosporin.

Effekt: Øget risiko for ciclosporintoksicitet renal-dysfunktion, cholestasis, paræstesi (se pkt. 4.4).

*Trombocythæmmende midler og selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI)*

Mulig mekanisme: Ukendt.

Effekt: Øget risiko for blødning f.eks. fra gastrointestinalkanalen (se pkt. 4.4). Denne risiko øges ved kombinationsbehandling.

*Abciximab, tirofiban, integrelin*

Mulig mekanisme: Øget hæmning af blodpladeaktiviteten (glycoprotein IIb/IIIa inhibitor).

Effekt: Øget risiko for blødning.

*Clopidogrel*

Mulig mekanisme: Øget hæmning af blodpladeaktiviteten (blodplade-ADP-receptor-antagonist).

Effekt: Øget risiko for blødning.

Hvis to eller flere af de ovenfor nævnte stoffer indgives sammen med ibuprofen kan det medføre en synergieffekt med øget hæmning af blodpladeaktiviteten og øget blødningstendens til følge.

*Mifepriston*

Et fald i effekten af lægemidlet kan teoretisk forekomme grundet NSAIDs antiprostaglandine egenskaber. Begrænset evidens tyder på, at samtidig administration af NSAID på dagen for prostaglandin administration ikke har en negativ indflydelse af mifepriston eller prostaglandins effekt på modning af cervix eller uterin kontraktilitet og det mindsker ikke den kliniske effekt af medicinsk svangerskabsafbrydelse.

*Quinolon antibiotika*

Data fra dyreforsøg tyder på, at NSAIDs kan øge risikoen for quinolon-antibiotika associeret konvulsioner. Patienter, der tager NSAIDs og quinolon-antibiotika samtidig, kan have en øget risiko for at udvikle konvulsioner.

*Sulfonylurea*

NSAIDs kan forstærke effekten af lægemidler med sulfonylurea. Sjældne tilfælde af hypoglykæmi er set hos patienter, der bruger ibuprofen sammen med sulfonylurea.

*Tacrolimus*

Mulig mekanisme: Ukendt.

Effekt: Øget risiko for tacrolimus-nefrotoksicitet. Bør anvendes med forsigtighed ved samtidig brug (se pkt. 4.4).

*Zidovudin*

Der er påvist en øget risiko for ledblødning og hæmatom hos HIV-positive bløderpatienter, der tager zidovudin og ibuprofen samtidigt.

*CYP2C9 hæmmere*

Samtidig brug af ibuprofen med CYP2C9 hæmmere kan øge eksponeringen for ibuprofen (CYP2P9 substrat). I et studie med voriconazol og fluconazol (CYP2C9 hæmmere) blev der vist en øget eksponering af S(+)-ibuprofen på 80 til 100 %. Reduktion af ibuprofen dosis bør overvejes, når det administreres sammen med potente CYP2C9 hæmmere, især når høje doser af ibuprofen gives sammen med voriconazol eller fluconazol.

*Aminoglykosider*

NSAID-præparater kan nedsætte udskillelse af aminoglykosider.

*Naturlægemidler*

Ginkgo biloba kan forøge risikoen for blødning med NSAID-præparater.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

**Graviditet**:

*Første og andet trimester*

 Fra 20. graviditetsuge og fremefter kan brug af ibuprofen forårsage oligohydramnios som følge af føtal nyre dysfunktion. Dette kan forekomme kort efter behandlingsstart og er normalt reversibelt ved seponering. Derudover har der været rapporteret tilfælde af ductus arteriosus konstriktion efter behandling i andet trimester, hvoraf de fleste tilfælde forsvandt efter behandlingsophør.

Prostaglandinsyntesehæmmere bør derfor kun anvendes på tvingende indikation under første og andet trimester af graviditeten, og dosis bør være så lav og behandlingstiden så kort som muligt. Prænatal monitorering for oligohydramnios og ductus arteriosus konstriktion bør overvejes efter eksponering for ibuprofen i flere dage fra 20. gestationsuge og frem. Ibuprofen bør seponeres, hvis der konstateres oligohydramnios eller ductus arteriosus konstriktion.

*Tredje trimester:*

 Prostaglandinsyntesehæmmere som f.eks. NSAID er kontraindiceret under tredje trimester af graviditeten, da prostaglandinsyntesehæmmere under tredje trimester af graviditeten kan udsætte fosteret for:

* kardiopulmonær toksicitet (for tidlig konstriktion/lukning af ductus arteriosus og pulmonær hypertension).
* renal dysfunktion (se ovenfor) som kan lede til nyresvigt og dermed en reduceret mængde fostervand.

 og ved graviditetens slutning kan prostaglandinsyntesehæmmere udsætte moderen og det nyfødte barn for:

* forlænget blødningstid som følge af en nedsat aggregationsevne for trombocytterne, hvilket kan forekomme selv ved meget lave doser.
* hæmning af livmoderkontraktioner, hvilket kan resultere i for sen eller forlænget fødsel.

 **Fertilitet:**

 NSAID bør ikke anvendes til kvinder, som ønsker at blive gravide, da prostaglandin­syntesehæmmere menes at kunne nedsætte fertiliteten.

 Hvis behandling med NSAID er nødvendig, bør behandlingen være så kortvarig og i så lave doser som muligt. Virkningen på fertiliteten er reversibel.

 NSAIDs hæmning af prostaglandinsyntesen kan have en skadelig indvirkning på graviditeten og/eller den embryonale/føtale udvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for spontan abort og for medfødte misdannelser i barnets hjerte samt gastroschisis ved brug af prostaglandinsyntesehæmmere under den tidlige graviditet. Den absolutte risiko for medfødte misdannelser i hjertet stiger fra mindre end 1 % til cirka 1,5 %. Risikoen menes at stige med øget dosis og behandlingsvarighed. Hos dyr har administration af prostaglandinsyntesehæmmere vist sig at medføre en øget hyppighed af præ- og postimplantationstab samt embryo-/fosterdød. Endvidere er der fundet en øget forekomst af flere misdannelser, herunder kardiovaskulære hos dyr, der har været eksponeret for en prostaglandinsyntesehæmmer under den organudviklende periode.

 **Amning:**

 Ibuprofen "Medical Valley" kan anvendes i ammeperioden.

 Ibuprofen passerer i små mængder over i modermælken. Koncentrationen i modermælken er < 1 % af koncentrationen i plasma.

 Selvom der ikke foreligger dokumentation om bivirkninger hos det ammede barn, bør der foretages en risk/benefit-vurdering, da spædbørn og børn er særlig følsomme for ibuprofens virkning.

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

 Ikke mærkning.

 Ibuprofen "Medical Valley" kan især ved starten af behandlingen og ved øgning af dosis give svimmelhed og træthed, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

**4.8 Bivirkninger**

 De mest almindelige bivirkninger er gastrointestinalt relaterede. I kontrollerede kliniske forsøg rapporterer mellem 4 % og 36 % af patienterne én eller flere gastrointestinale gener. Ved korttidsbehandling med døgndoser op til 1200 mg ses en lavere hyppighed af bivirkninger.

 Der kan forekomme peptisk ulcus, perforation eller gastrointestinal blødning, som kan være fatal, især hos ældre (se pkt. 4.4).

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme**Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)Meget sjælden (<1/10.000) | Rinit.Aseptisk meningitis (nakkestivhed, hovedpine, kvalme, opkastning, feber eller desorientering hos patienter med eksisterende autoimmune sygdomme).Varicella infektion. |
| **Blod og lymfesystem** Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100) | Agranulocytose, pancytopeni, trombocytopeni, aplastisk og hæmolytisk anæmi, neutropeni, eosinofili, koagulationsforstyrrelser, aplasi af de hvide blodlegemer. |
| **Immunsystemet** Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)Meget sjælden (<1/10.000) | Anafylaksi/anafylaktoide reaktioner, angioødem, generaliseret hypersensitivitet.Anafylaktisk shock. |
| **Metabolisme og ernæring**Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) | Hyponatriæmi. |
| **Psykiske forstyrrelser** Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) | Hallucinationer, søvnløshed, nervøsitet, let rastløshed.Depression, konfusion, koncentrationsbesvær, kognitiv dysfunktion. |
| **Nervesystemet**Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) | Mild og forbigående hovedpine, svimmelhed.Paræstesier. Sløvhed, ekstrapyramidale gener. |
| **Øjne**Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) | Synsforstyrrelser (sløret syn, ændret farveopfattelse, nedsat syn, synsfelt defekter, scotoma, amblyopia, dobbeltsyn, iridocyclitis).Optisk neuritis. |
| **Øre og labyrint** Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100) | Tinnitus.Påvirkning af hørelsen. |
| **Hjerte**Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)Hyppighed ikke kendt | Hjerteinsufficiens (hos patienter med begrænset hjertefunktion).Kounis syndrom. |
| **Vaskulære sygdomme**Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)Meget sjælden (<1/10.000) | Hypertension. Vaskulitis. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)Meget sjælden (<1/10.000) | Bronkospasme, astmatisk anfald, forværring af astma, dyspnø.Eksacerbation af bronkospasme. |
| **Mave-tarm-kanalen** Meget almindelig (≥ 1/10)Almindelig – meget almindelig (>1/100)Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)Meget sjælden (<1/10.000) | Dyspepsi, diaré.Gastrointestinal blødning, hæmatemesis, melæna, mavesmerter, flatulens. Gastrointestinale gener som kvalme, opkastninger, smerter i epigastriet, abdominalt ubehag, fordøjelsesbesvær, forstoppelse, abdominale kramper.Gastrisk eller duodenale ulcera med blødning og/eller perforation, colitis, inflammtoriske tarmsygdomme, ulcøs stomatitis, gastritis (kvalme, opkastninger, mavesmerter), halsbrand. Pancreatitis, forværring af colitis og Crohns sygdom. |
| **Lever og galdeveje**Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)Meget sjælden (<1/10.000)  | Hepatitis, gulsot, betydelig forhøjelse af leverparametre (ASAT og ALAT).Levertoksicitet.Leverskader (specielt i langtidsbehandling), leversvigt. |
| **Hud og subkutant væv** 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)Hyppighed ikke kendt | Exantem.Urticaria, pruritus, purpura, fotosensitivitet.Bulløst exantem.Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR’er) (herunder erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse), morbiliformt udslæt, erythema nodosum, hårtab, sygdomme i hår og negle, dermatitis herpetiformis.Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP). |
| **Nyrer og urinveje** 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) | Øget ureakoncentrationer i serum, øget serumkreatinin.Akut nyreinsufficiens, interstitiel nefritis, nefrotisk syndrom.Papilnekrose, membranøs nefropati.Nedsat urinstof udskillelse. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**Almindelig – meget almindelig (>1/100)Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) | Træthed.Væskeretention, ødemer. Kulderystelser, drug fever. |

Ødemer, hypertension og hjerteinsufficiens er rapporteret i forbindelse med NSAID.

 Kliniske undersøgelser antyder, at anvendelse af ibuprofen, især ved en høj dosis (2400 mg / dag) kan være forbundet med en let forøget risiko for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt eller 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**

Toksiciteten af ibuprofen afhænger af dosis og tiden siden indtagelsen. Hvert enkelt tilfælde skal bedømmes individuelt, da der er stor forskel i den enkeltes respons.

Ved doser >80-100 mg/kg: risiko for symptomer.

Ved doser >200 mg/kg: risiko for alvorlige symptomer, dog individuelle variationer.

560 mg/kg til børn på 15 måneder: alvorlig toksicitet.

3,2 g til 6-årige børn: let til moderat toksicitet.

2,8-4 g til 1½ år og 6 g til 6-årige: alvorlig toksicitet.

8 g til børn på 16 år: nyrepåvirkning.

12 g i kombination med alkohol til teenagere: akut tubulær nekrose.

Langvarig brug af højere doser end anbefalet eller overdosering kan resultere i renal tubulær acidose og hypokaliæmi.

**Symptomer**

De hyppigste symptomer er mavesmerter, kvalme, opkastning, letargi og sløvhed. Andre CNS-relaterede symptomer er svimmelhed, hovedpine, tinnitus, generel CNS-hæmning og kramper. Sjældent ses metabolisk acidose, respirationsdepression, koma, påvirkning af leverfunktionen, hypernatriæmi, akut nyresvigt, hæmaturi og apnø (især hos meget små børn). Kardiovaskulær toksicitet, inklusive hypotension, bradykardi, takykardi og atrieflimmer er også rapporteret.

**Behandling**

Der findes ingen specifik antidot. Ventrikelaspiration og symptomatisk og understøttende behandling anbefales. Eventuel korrektion af elektrolytforstyrrelser.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Non-steroide antiinflammatoriske og antirheumatiske midler, propionsyre-derivater ATC-kode: M 01 AE 01

Ibuprofen tilhører gruppen af NSAID. Ibuprofen er et 2-propionsyrederivat. Ibuprofen virker antiinflammatorisk, analgetisk, antipyretisk og forlænger blødningstiden.

 Virkningsmekanismen for antiinflammatoriske stoffer og den analgetiske effekt beror på hæmning af prostaglandinsyresyntesen via en hæmning af enzymet cyklooxygena­se. Virkningsmekanismen er endnu ikke fuldt klarlagt, idet nyere forskning tyder på, at NSAID'er også virker på spinale og centrale mekanismer, der spiller en rolle i transmissionen og perceptionen af smerten samt i den centrale regulering af inflammationen.

 Ibuprofen blokerer for dannelsen af prostaglandin E2α, der udløser hyperkontraktabili­teten i uterus ved dysmenorré. Ibuprofen nedsætter trombocytternes aggregations­evne. Ibuprofen hæmmer den renale prostaglandinsyntese. Hos patienter med normal nyrefunktion har det ingen betydning. Derimod kan det hos patienter med kronisk nyreinsufficiens, svær hjerteinsufficiens eller leverinsufficiens medføre akut nyreinsufficiens, væskeretention eller hjerteinsufficiens. Ibuprofen virker antipyretisk ved hæmning af syntesen af prostagladin E2 i cerebrospinalvæsken.

 Eksperimentelle data antyder, at ibuprofen kompetitivt kan inhibere virkningen af lave doser af acetylsalicylsyre på trombocytaggregation, når de doseres samtidigt. Nogle farmakodynamiske undersøgelser viser, at når enkeltdoser ibuprofen 400 mg blev taget inden for 8 timer før eller inden for 30 minutter efter et acetylsalicylsyrepræparat med øjeblikkelig frigivelse i doseringen (81 mg), opstod en nedsat virkning af acetylsalicylsyre på dannelsen af tromboxan eller trombocytaggregationen. Selv om der er usikkerhed om ekstrapolation af disse data til den kliniske situation, kan den mulighed, at regelmæssig, langvarig anvendelse af ibuprofen kan reducere den hjertebeskyttende virkning af lav-dosis acetylsalicylsyre ikke udelukkes. Ingen klinisk relevant effekt anses for at være sandsynligt til lejlighedsvis brug af ibuprofen (se pkt. 4.5).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Ibuprofen absorberes hurtigt og fuldstændigt. Maksimal plasmakoncentration opnås efter 1-2 timer. Plasmahalveringstiden er omkring 2 timer. Proteinbindingsgraden er ca. 99 % i terapeutiske doser. Fordelingsvolumen er omtrent 0,15 l/kg. Fordelings­forholdet mellem plasmakoncentrationen og ledvæsken er 0,4. Metaboliseres i leveren til inaktive hydroxy- og carboxymetabolitter. 90 % af dosis udskilles renalt dels i fri form, dels konjugeret. En ringe del udskilles formentlig med galden. Eliminationen er fuldstændig efter 24 timer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Ikke relevant.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 *Tablet:*

Cellulose, mikrokrystallinsk

Lactosemonohydrat

Croscarmellosenatrium

Siliciumdioxid, kolloid

Polyvinylpovidon

Majsstivelse

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat.

*Filmovertræk:*

Hydroxypropylcellulose

Hydroxypropylmethylcellulose

Polyethylenglycol

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Ingen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 400 mg:

 Blister (PVC og Aluminiumfolie): Pakningsstørrelser 30, 50 stk.

 Tabletbeholder (plast, HDPE): Pakningsstørrelser 35, 62, 100, 110, 112, 250 stk.

 600 mg:

 Tabletbeholder (plast, HDPE): Pakningsstørrelser 30, 35, 40, 60, 62, 100, 110, 112, 250 stk.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

23632 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 400 mg: 52093

 600 mg: 52094

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 9. april 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 18. september 2024