

 11. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ibuprofen "Zentiva", filmovertrukne tabletter 200 mg**

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

31902

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ibuprofen "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver Ibuprofen "Zentiva" filmovertrukket tablet indeholder 200 mg ibuprofen.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Ibuprofen "Zentiva" 200 mg filmovertrukket tablet: Lysegule til beige runde filmovertrukne tabletter med en diameter på 9 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ibuprofen "Zentiva" er beregnet til kortvarig symptomatisk behandling af svage til moderate smerter, migræne, primær dysmenoré og/eller feber hos voksne og unge.

Børn 6‑12 år (20‑40 kg): Akutte smerter og feber forbundet med en forkølelse.

Ibuprofen "Zentiva" 200 mg anbefales til voksne, unge samt børn (≥6 år) med en legemsvægt på ≥ 20 kg.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Kun til kortere tids anvendelse.

Hvis Ibuprofen "Zentiva" skal anvendes hos voksne i mere end 3 dage i tilfælde af feber eller migrænehovedpine, eller i mere end 5 dage til behandling af smerte, eller hvis symptomerne forværres, bør patienten rådes til at kontakte lægen.

Bivirkningerne 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).

Den sædvanlige dosis til behandling af svage til moderate smerter, akut smerte og feber forbundet med en forkølelse

*Voksne og unge (≥ 12 år) med en legemsvægt på ≥ 40 kg:*

200‑400 mg givet som en enkelt dosis eller 3-4 gange dagligt med et interval på mindst 4‑6 timer.

Ved migrænehovedpine bør dosis være: 400 mg givet som en enkelt dosis og om nødvendigt 400 mg med intervaller på 4‑6 timer.

Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 1200 mg.

Primær dysmenoré

*Voksne og unge (≥ 12 år) med en legemsvægt på ≥ 40 kg:*

200‑400 mg 1‑3 gange dagligt med et interval på mindst 4‑6 timer efter behov. Behandlingen startes ved første tegn på menstruationsproblemer.

Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 1200 mg.

**Pædiatrisk population**

Ibuprofendosis til børn og unge afhænger af patientens alder og kropsvægt.

Svage til moderate smerter, akut smerte og feber forbundet med en forkølelse

*Børn (6-12 år) med en legemsvægt på ≥ 20 kg:*

Børn (6-9 år), der vejer 20-29 kg: 200 mg 1‑3 gange om dagen med intervaller på mindst 4‑6 timer efter behov.

Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 600 mg.

Børn (10-12 år), der vejer 30-40 kg: 200 mg 1‑4 gange om dagen med intervaller på mindst 4‑6 timer efter behov.

Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 800 mg.

Ibuprofen "Zentiva" 200 mg må ikke anvendes til børn, der vejer mindre end 20 kg, eller til børn under 6 år.

Hvis dette lægemiddel skal anvendes til børn og unge i mere end 3 dage, eller hvis symptomerne forværres, bør lægen kontaktes.

**Særlige populationer**

Ældre

NSAID’er bør anvendes med særlig forsigtighed hos ældre patienter, der er mere tilbøjelige til at få bivirkninger og har øget risiko for potentiel dødelig gastrointestinal blødning, mavesår eller perforation (se pkt. 4.4). Hvis behandling anses for nødvendig, bør symptomkontrol opnås med den laveste mulige dosis i så kort tid som mulig. Behandling bør genovervejes jævnligt og skal ophøre, hvis der ikke ses bedring, eller der opstår intolerance.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion bør symptomkontrol opnås med den lavest mulige dosis i så kort tid som mulig, og nyrefunktionen bør monitoreres. (Dette lægemiddel er kontraindiceret til patienter med svær nyreinsufficiens, se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion bør symptomkontrol opnås med den lavest mulige dosis i så kort tid som mulig. (Dette lægemiddel er kontraindiceret til patienter med svær leverinsufficiens, se pkt. 4.3).

Administration

Tabletten bør sluges med et glas vand.

Tabletterne bør ikke knuses, tygges eller suttes på, for at undgå irritation i mave eller hals.

Det anbefales, at patienter med en sart mave tager Ibuprofen "Zentiva" sammen med mad.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Tidligere overfølsomhedsreaktioner (f.eks. bronkospasme, astma, rhinitis, angioødem eller urticaria) forbundet med indtagelse af acetylsalicylsyre (ASA) eller andre non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID’er).
* Patienter med koagulationsforstyrrelser og tilstande med øget blødningstendens.
* Aktivt eller anamnese med tilbagevendende peptisk ulcus/blødning (to eller flere særskilte episoder af diagnosticeret ulceration eller blødning).
* Anamnese med gastrointestinal blødning eller perforation, forbundet med tidligere NSAID-behandling.
* Cerebrovaskulær eller anden aktiv blødning.
* Forstyrrelser af hæmatopoiese.
* Alvorlig lever- eller nyreinsufficiens (glomerulær filtrering under 30 ml/min).
* Alvorlig hjerteinsufficiens (NYHA-klasse IV).
* Graviditet i 3. trimester (se pkt. 4.6).
* Patienter med svær dehydrering (forårsaget af opkastning, diarré eller utilstrækkeligt væskeindtag).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Samtidig brug af ibuprofen og NSAID’er, herunder selektive cyclooxygenase-2-hæmmere, øger risikoen for bivirkninger og bør undgås.

Astmatikere skal tale med lægen, inden de bruger ibuprofen (se nedenstående).

Bivirkningerne kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis, der er nødvendig for at kontrollere symptomerne, i så kort tid som muligt (se afsnittet om gastrointestinale og kardiovaskulære risici nedenfor). Patienter, i langvarig behandling med NSAID’er, bør undersøges regelmæssigt for at monitorere for bivirkninger.

Ibuprofen bør kun administreres under nøje opvejning af benefit/risk-forholdet ved følgende tilstande:

* Systemisk lupus erythematosus (SLE) eller andre autoimmune sygdomme.
* Medfødt forstyrrelse i porfyrinmetabolismen (f.eks. akut intermitterende porfyri).
* Første og andet trimester af graviditeten.
* Amning.

Der skal udvises særlig forsigtighed i følgende tilfælde:

* Mave-tarmsygdom, herunder kronisk tarmbetændelse (ulcerøs colitis, Crohns sygdom).
* Hjerteinsufficiens og hypertension.
* Nedsat nyrefunktion.
* Nedsat leverfunktion.
* Koagulationsdefekter.
* Allergier, høfeber, kronisk hævelse af næseslimhinden, adenoider, kronisk obstruktiv lungesygdom eller bronkial astma.
* Umiddelbart efter større kirurgiske indgreb.

Gastrointestinal blødning, ulceration og perforation

Gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation, som kan være fatale, er rapporteret for alle NSAID’er på alle tidspunkter af behandlingen, med eller uden advarselssymptomer eller alvorlige gastrointestinale hændelser i anamnesen.

Risikoen for gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation er øget ved højere NSAID-doser hos patienter med ulcus i anamnesen, især hvis der er komplikationer med blødning eller perforation (se pkt. 4.3), og hos ældre. Disse patienter bør påbegynde behandling med den lavest mulige dosis.

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

Patienter med gastrointestinal toksicitet i anamnesen, især ældre patienter, bør rapportere alle usædvanlige abdominale symptomer (især gastrointestinal blødning) især i den indledende fase af behandlingen.

Forsigtighed bør udvises hos patienter, der samtidig behandles med lægemidler, som kan øge risikoen for ulceration eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia som f.eks. warfarin eller heparin, selektive serotoningenoptagshæmmere eller trombocythæmmende stoffer såsom acetylsalicylsyre (se pkt. 4.5).

Hvis gastrointestinal blødning eller ulceration opstår hos patienter, der får ibuprofen, bør behandlingen seponeres.

NSAID’er bør gives med forsigtighed til patienter med en gastrointestinal sygdom i anamnesen (ulcerøs colitis, Crohns sygdom), da deres tilstand kan blive forværret (se pkt. 4.8).

Ældre

Ældre har en højere forekomst af bivirkninger ved brug NSAID’er, især gastrointestinal blødning og perforation, som kan være fatale (se pkt. 4.2).

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære virkninger

Passende monitorering og rådgivning er påkrævet hos patienter med hypertension og/eller let til moderat kongestiv hjerteinsufficiens i anamnesen, da væskeretention, hypertension og ødem er rapporteret i forbindelse med NSAID-behandling.

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på, at ibuprofen, særligt ved høje doser (2400 mg/dag) og ved langtidsbehandling, kan være forbundet med en let øget risiko for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt eller apopleksi). Samlet set tyder epidemiologiske studier ikke på, at lave doser af ibuprofen (f.eks. ≤ 1200 mg/dag) er forbundet med en øget risiko for myokardieinfarkt.

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

Initiering af langvarig behandling hos patienter med risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus og rygning), skal også nøje overvejes, særligt hvis høje ibuprofendoser (2400 mg/dag) er nødvendige.

Der er rapporteret om tilfælde af Kounis syndrom hos patienter behandlet med Ibuprofen "Zentiva". 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), og 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).

Undtagelsesvis kan varicella være årsagen til alvorlige hudinfektioner og infektiøse bløddelsvævskomplikationer. NSAID’ers medvirken til forværringen af disse infektioner kan endnu ikke udelukkes. Derfor frarådes brugen af ibuprofen i tilfælde af varicella.

Virkning på nyrefunktion

Ibuprofen kan forårsage ophobning af natrium, kalium og væske hos patienter, der ikke tidligere har haft nyresygdomme, på grund af dets indvirkning på den renale perfusion. Dette kan forårsage ødemer eller endda hjerteinsufficiens eller hypertension hos prædisponerede patienter.

Som med andre NSAID har langtidsbehandling med ibuprofen hos dyr resulteret i papillær nekrose og andre patologiske ændringer i nyrerne. Hos mennesker er der rapporteret akut interstitiel nefritis med hæmaturi, proteinuri og i nogle tilfælde nefrotisk syndrom. Nyretoksicitet er også set hos patienter, hos hvem prostaglandiner har en kompensatorisk rolle i vedligeholdelsen af renal perfusion. Hos disse patienter kan administration af NSAID’er forårsage en dosisafhængig reduktion i dannelsen af prostaglandiner og sekundært i den renale blodgennemstrømning, hvilket kan fremskynde nedbrydning af nyrerne. De patienter, som har størst risiko for denne reaktion, er patienter med nedsat nyrefunktion, hjerteinsufficiens, nedsat leverfunktion, patienter i behandling med diuretika og ACE-hæmmere samt ældre. Seponering af NSAID-behandling efterfølges normalt med bedring til det stadie som fandtes inden behandling.

Maskering af symptomer på underliggende infektioner

Ibuprofen "Zentiva" 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 "Zentiva" 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.

Andre forsigtighedsregler

Alvorlige, akutte overfølsomhedsreaktioner (f.eks. anafylaktisk shock) er meget sjældent observeret. Behandlingen skal seponeres ved de første tegn på en overfølsomhedsreaktion efter indtagelse/administration af Ibuprofen "Zentiva". Sundhedspersonale skal igangsætte de nødvendige medicinske foranstaltninger i overensstemmelse med symptomerne.

Bronkospasme, urticaria eller angioødem kan blive fremskyndet hos patienter, som lider af eller har anamnese med forekomst af bronkial astma, kronisk rhinitis, sinusitis, næsepolypper, adenoider eller allergisygdomme.

Længerevarende brug af enhver type smertestillende lægemidler mod hovedpine kan forværre hovedpinetilfældene. Hvis denne tilstand opstår, eller der er mistanke om, at den er opstået, skal der søges læge, og behandlingen bør seponeres. Diagnosen medicinoverforbrugshovedpine (MOH) bør mistænkes hos patienter, med hyppige eller daglige hovedpineanfald til trods for (eller på grund af) regelmæssig brug af lægemidler mod hovedpine.

Generelt kan vanemæssig indtagelse af analgetika, især ved kombineret brug af forskellige analgetiske lægemidler, forårsage permanent nyreskade med risiko for nyreinsufficiens (analgetisk nefropati). Denne risiko kan øges under fysisk belastning forbundet med tab af salt og dehydrering. Derfor bør dette undgås.

Under behandling med ibuprofen er der set tilfælde med symptomer på aseptisk meningitis, såsom nakkestivhed, hovedpine, kvalme, opkastning, feber eller desorientering hos patienter med eksisterende autoimmunsygdom (såsom systemisk lupus erythematosus, MCTD (*mixed connective tissue disease*)).

Ibuprofen kan midlertidigt hæmme trombocytaggregationen og forlænge blødningstiden. Patienter med koagulationsdefekter eller i behandling med antikoagulantia, bør derfor observeres nøje.

Ved længerevarende behandling med ibuprofen er det nødvendigt med periodisk monitorering af lever- og nyrefunktion såvel som blodtal, især hos højrisikopatienter.

Samtidig indtagelse af alkohol bør undgås, da det kan forstærke bivirkningerne af NSAID’er, især hvis det påvirker mave-tarm-kanalen eller centralnervesystemet.

Patienter, der tager ibuprofen, bør oplyse lægen om tegn eller symptomer på gastrointestinal ulceration eller blødning, sløret syn eller andre øjensymptomer, hududslæt, vægtøgning eller ødem.

Pædiatrisk population

Der er risiko for nedsat nyrefunktion hos dehydrerede børn og unge.

Ibuprofen "Zentiva" indeholder natrium

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

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

Samtidig brug af ibuprofen og følgende lægemidler bør undgås:

*Acetylsalicylsyre, lavdosis*

Eksperimentelle data tyder på, at ibuprofen muligvis kompetitivt hæmmer virkningen af lave doser acetylsalicylsyre på trombocytaggregationen 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 kardiobeskyttende 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).

Samtidig administration af ibuprofen og acetylsalicylsyre anbefales generelt ikke på grund af en potentielt øget risiko for bivirkninger.

*Andre NSAID’er, herunder salicylater*

Som følge af synergieffekter kan samtidig brug af flere NSAID’er øge risikoen for mavesår og blødning. Samtidig administration af ibuprofen med andre NSAID’er bør derfor undgås (se pkt. 4.4).

*Antikoagulantia*

NSAID’er kan forstærke virkningen af antikoagulantia, såsom warfarin eller heparin (se pkt. 4.4). Monitorering af koagulationen anbefales i tilfælde af samtidig behandling.

*Ticlopidin*

NSAID’er bør ikke kombineres med ticlopidin på grund af risikoen for en additiv påvirkning af hæmningen af trombocytfunktionen.

*Methotrexa*

NSAID’er hæmmer den tubulære sekretion af methotrexat, og der kan forekomme visse metaboliske interaktioner, med det resultat, at methotrexats clearance nedsættes. Derfor bør samtidig brug af methotrexat i høje doser og NSAID’er undgås (se nedenstående).

*Hjerteglykosider (f.eks. digoxin)*

NSAID’er kan forværre hjerteinsufficiens, nedsætte GFR og øge plasmaniveauerne af hjerteglykosider. Det anbefales at monitorere serum digoxin.

*Mifepriston*

Hvis NSAID’er anvendes 8‑12 dage efter administration af mifepriston, kan de reducere effekten af mifepriston.

*Sulfonylurea*

NSAID’er kan øge den hypoglykæmiske virkning af sulfonylurea. I tilfælde af samtidig brug anbefales monitorering af glucoseniveauet i blodet.

*Zidovudin*

Der er evidens der antyder en øget risiko for hæmartrose og hæmatom hos HIV-positive hæmofilipatienter, der tager zidovudin samtidig med ibuprofen. Der kan være en øget risiko for hæmatotoksicitet ved samtidig brug af zidovudin og NSAID’er. Det anbefales at undersøge blodtal 1‑2 uger efter påbegyndt samtidig anvendelse.

Ibuprofen bør (som andre NSAID’er) tages med forsigtighed i kombination med følgende lægemidler:

*Moclobemid*

Forstærker virkningen af ibuprofen.

*Phenytoin, lithium*

Samtidig administration af ibuprofen med phenytoin eller lithiumpræparater kan øge niveauet af disse lægemidler i serum. Kontrol af lithiumniveauerne i serum er påkrævet, og kontrol af phenytoinniveauerne i serum anbefales.

*Diuretika og antihypertensiva*

Diuretika og ACE-hæmmere kan øge nefrotoksiciteten af NSAID’er. NSAID’er kan nedsætte effekten af diuretika og antihypertensiva, herunder ACE-hæmmere og betablokkere. Hos patienter med nedsat nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter eller ældre patienter med nedsat nyrefunktion) kan samtidig anvendelse af en ACE-hæmmer og angiotensin II-antagonister med et cyclooxygenase-hæmmende lægemiddel forårsage yderligere nedsættelse af nyrefunktionen og medføre akut nyreinsufficiens. Dette er normalt reversibelt. Denne kombination bør derfor kun anvendes med forsigtighed, især hos ældre patienter. Patienterne bør instrueres i at drikke tilstrækkeligt med væske, og periodisk monitorering af nyreværdier bør overvejes i perioden umiddelbart efter start af kombinationsbehandlingen.

Samtidig administration af ibuprofen og kaliumbesparende diuretika eller ACE-hæmmere kan resultere i hyperkaliæmi. Nøje monitorering af kaliumniveauer er nødvendig.

*Captopril*

Forsøg indikerer, at ibuprofen modvirker effekten af captopril ved øget natriumudskillelse.

*Aminoglykosider*

NSAID’er kan nedsætte eliminationen af aminoglykosider og øge deres toksicitet.

*Selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI’er)*

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

*Ciclosporin*

Risikoen for nyreskade forårsaget af ciclosporin øges ved samtidig administration af visse NSAID’er. Denne effekt kan heller ikke udelukkes for kombinationen af ciclosporin og ibuprofen.

*Colestyramin*

Samtidig behandling med colestyramin og ibuprofen resulterer i længerevarende og nedsat (25 %) absorption af ibuprofen. Lægemidlerne bør administreres med mindst 1 times interval.

*Tacrolimus*

Forhøjet risiko for nefrotoksicitet.

*Methotrexat*

Risikoen for en potentiel interaktion mellem et NSAID og methotrexat bør også tages i betragtning i forbindelse med behandling med lave doser methotrexat, især hos patienter med nedsat nyrefunktion. Ved kombineret behandling bør nyrefunktionen monitoreres. Forsigtighed bør udvises, hvis både et NSAID og methotrexat administreres inden for 24 timer, da plasmakoncentrationen af methotrexat kan øges, hvilket medfører forøget toksicitet (se ovenfor).

*Ritonavir*

Kan øge plasmakoncentrationen af NSAID’er.

*Probenecid eller sulfinpyrazon*

Kan forårsage en forsinkelse i eliminationen af ibuprofen. Den urikosuriske virkning af disse lægemidler nedsættes.

*Quinolonantibiotika*

Data fra dyr indikerer, at NSAID’er kan øge risikoen for quinolon-antibiotika associerede kramper. Patienter, der tager NSAID’er og quinoloner samtidig, kan have en øget risiko for at udvikle kramper.

*Kortikosteroider*

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

*Trombocytfunktionshæmmere (f.eks. clopidogrel)*

Øger risikoen for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

*Alkohol, bisphosphonater og oxpentifyllin (pentoxifyllin)*

Kan forstærke gastrointestinale bivirkninger og risikoen for blødning og ulceration.

*Baclofen*

Forhøjet toksicitet af baclofen.

*CYP2C9-hæmmere*

Samtidig administration af ibuprofen og CYP2C9-hæmmere kan øge eksponeringen for ibuprofen (et CYP2C9-substrat). I et studie med voriconazol og fluconazol (CYP2C9-hæmmere) blev en stigning i S(+)-ibuprofeneksponering på ca. 80‑100 % påvist. En reduktion af ibuprofendosis bør overvejes, når potente CYP2C9-hæmmere administreres samtidig, især når høje doser af ibuprofen administreres sammen med enten voriconazol eller fluconazol.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Hæmning af prostaglandinsyntese kan have en negativ indvirkning på graviditeten og/eller den embryonale/føtale udvikling.

Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for abort, misdannelser i hjertet samt gastroschisis efter brug af en prostaglandinsyntesehæmmer tidligt i graviditeten. Den absolutte risiko for kardiovaskulær misdannelse steg fra mindre end 1 % til ca. 1,5 %. Risikoen menes at stige i takt med dosis og behandlingsvarighed.

Hos dyr har administration af en prostaglandinsyntesehæmmer vist sig at medføre øget præ- og postimplantationstab samt embryo-/fosterdød. Derudover er der rapporteret øget forekomst af forskellige misdannelser, herunder kardiovaskulære, hos dyr, der har fået en prostaglandinsyntesehæmmer i den organogenetiske periode.

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 rapporter om konstriktion af ductus arteriosus efter behandling i andet trimester, hvoraf de fleste tilfælde forsvandt efter behandlingsophør. I første og andet trimester af graviditeten bør ibuprofen kun gives under tvingende indikation. Hvis ibuprofen anvendes af en kvinde, der forsøger at blive gravid, eller i første og andet trimester af graviditeten, bør dosis være så lav som muligt og behandlingsvarigheden så kort som muligt. Prænatal overvågning for oligohydramnion og konstriktion af ductus arteriosus bør overvejes efter eksponering for ibuprofem i flere dage fra 20. gestationsuge og frem. Ibuprofen bør seponeres, hvis der konstateres oligohydramnion eller konstriktion af ductus arteriosus.

I graviditetens tredje trimester kan alle prostaglandinsyntesehæmmere udsætte

* fosteret for:
* kardiopulmonær toksicitet (præmatur konstriktion/lukning af ductus arteriosus og pulmonær hypertension)
* nedsat nyrefunktion, som kan udvikle sig til nyreinsufficiens med oligo-hydroamniose (se ovenfor);
* moderen og den nyfødte ved slutningen af graviditeten for:
* en mulig forlænget blødningstid, en antiaggregerende virkning, som kan forekomme selv ved meget lave doser.
* en hæmning af uteruskontraktioner, der resulterer i forsinket eller forlænget fødsel.

Derfor er ibuprofen kontraindiceret i tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amning

Ibuprofen udskilles i modermælk, men ved terapeutiske doser under kortvarig behandling virker det usandsynligt at spædbarnet skulle blive påvirket. Hvis længerevarende behandling ordineres, bør tidlig fravænning overvejes.

Fertilitet

Der er tegn på, at lægemidler, som hæmmer cyclooxygenase/prostaglandinsyntese, kan forårsage nedsat fertilitet hos kvinder ved at påvirke ægløsningen. Dette er reversibelt ved seponering af behandlingen (se pkt. 4.4). Hos kvinder, der har problemer med at blive gravide, eller som bliver undersøgt for infertilitet, bør seponering af ibuprofen overvejes.

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

Ikke mærkning.

Da bivirkninger på centralnervesystemet, såsom træthed og svimmelhed kan forekomme ved brug af ibuprofen i høje doser, kan evnen til at reagere og deltage aktivt i trafikken samt betjene maskiner være nedsat i isolerede tilfælde. Dette gælder især i kombination med alkohol.

**4.8 Bivirkninger**

De mest almindelige bivirkninger er gastrointestinale. Mavesår, perforation eller gastrointestinal blødning, som kan være fatal, især hos ældre, kan forekomme (se pkt. 4.4). Kvalme, opkastning, diarré, flatulens, forstoppelse, dyspepsi, mavesmerter, melæna, hæmatemese, ulcerøs stomatitis, forværring af colitis og Crohns sygdom (se pkt. 4.4) er rapporteret efter administration. Gastritis er observeret mindre hyppigt.

Bivirkninger er for det meste dosisafhængige. Især risikoen for forekomst af gastrointestinal blødning afhænger af doseringsområdet og behandlingens varighed.

Nedenstående tabel opsummerer ibuprofens bivirkninger opdelt i grupper i henhold til MedDRA-terminologien sammen med deres hyppighed: 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):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme  | Meget sjælden | Forværring af infektionsrelateret inflammation (f.eks. udvikling af nekrotiserende fasciitis), forbundet med brugen af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler, er beskrevet. Dette er muligvis forbundet med virkningsmekanismen for non-steroide antiinflammatoriske lægemidler. Symptomer på aseptisk meningitis med nakkestivhed, hovedpine, kvalme, opkast, feber eller bevidsthedsforstyrrelse er blevet observeret ved brug af ibuprofen. Patienter med autoimmune sygdomme (SLE, *mixed connective tissue disease*) synes at være prædisponerede. |
| Blod og lymfesystem  | Meget sjælden | Hæmatopoietiske sygdomme (anæmi, leukopeni, trombocytopeni, pancytopeni, agranulocytose). De første symptomer eller tegn kan være: Feber, ondt i halsen, overfladiske sår i munden, influenzalignende symptomer, svær træthed, blødning fra næse og hud. |
| Ikke kendt | Neutropeni. |
| Immunsystemet  | Ikke almindelig | Overfølsomhedsreaktioner såsom urticaria, pruritus, purpura og eksantem samt astmaanfald (undertiden med hypotension). |
| Sjælden | Lupus erythematosus syndrom. |
| Meget sjælden | Svære overfølsomhedsreaktioner. Symptomerne kan omfatte: Ansigtsødem, hævelse af tungen, hævelse i indre larynx med indsnævring af luftveje, dyspnø, takykardi, fald i blodtrykket op til livstruende chok. |
| Psykiske forstyrrelser  | Sjælden | Depression, konfusion, hallucinationer. |
| Meget sjælden | Psykotiske reaktioner. |
| Ikke kendt | Angst. |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine, somnolens, vertigo, træthed, agitation, svimmelhed, insomni, irritabilitet. |
| Meget sjælden | Aseptisk meningitis. |
| Ikke kendt | Optisk neuritis, paræstesi. |
| Øjne | Ikke almindelig | Synsforstyrrelser. |
| Sjælden | Toksisk amblyopi. |
| Øre og labyrint  | Meget sjælden | Tinnitus. |
| Ikke kendt | Nedsat hørelse. |
| Luftveje, thorax og mediastinum  | Ikke almindelig | Rhinitis, bronkospasme. |
| Mave-tarm-kanalen  | Meget almindelig | Gastrointestinale gener, såsom halsbrand, dyspepsi, abdominale smerter, kvalme, opkast, flatulens, diarré, forstoppelse. |
| Almindelig | Gastrointestinal ulceration, i nogle tilfælde med blødning og perforation (se pkt.4.4), okkult blodtab, som kan føre til anæmi, melæna, hæmatemese, ulcerøs stomatitis, colitis, forværring af colitis og Crohns sygdom, divertikulit komplikationer (perforation, fistel). |
| Ikke almindelig | Gastritis. |
| Meget sjælden | Øsofagitis, pankreatitis, intestinal striktur. |
| Lever og galdeveje  | Meget sjælden | Nedsat leverfunktion, leverskade, især ved længerevarende brug, leverinsufficiens, akut hepatitis, gulsot. |
| Hud og subkutant væv | Ikke almindelig | Lysfølsomhed, hududslæt. |
| Meget sjælden | Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR'er) (herunder erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, bulløse reaktioner herunder Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse), alopeci, nekrotiserende fasciitis. I særlige tilfælde kan svære hudinfektioner og bløddelsvævskomplikationer forekomme under en varicella-infektion.  |
| Ikke kendt | Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS syndrom), akut generaliseret exanthematøs pustulose (AGEP).  |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig | Udvikling af ødem især hos patienter med arteriel hypertension eller nedsat nyrefunktion, nefrotisk syndrom, interstitiel nefritis, som kan være forbundet med nyreinsufficiens. |
| Meget sjælden | Papillær nekrose ved langtidsbrug (se pkt.4.4). |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Ikke kendt | Malaise. |
| Hjerte | Meget sjælden | Palpitationer, hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt, akut lungeødem, ødem. |
| Ikke kendt | Kounis syndrom |
| Vaskulære lidelser | Meget sjælden | Hypertension, vasculitis |
| Undersøgelser | Sjælden | Øget urinkvælstof, serumtransaminaser og alkalisk fosfatase, fald i hæmoglobin- og hæmatokritværdier, hæmning af trombocytaggregation, forlænget blødningstid, fald i serumcalcium, stigning i serumurinsyre |

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på, at ibuprofen, særligt ved høje doser (2400 mg/dag) og ved langvarig behandling, kan være forbundet med en let øget risiko for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt eller apopleksi) (se pkt.4.4).

Ødem, hypertension og hjerteinsufficiens er rapporteret i forbindelse med NSAID-behandling.

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

**4.9 Overdosering**

Toksicitet

Der er risiko for symptomer ved doser > 80-100 mg/kg. Ved doser > 200 mg/kg er der risiko for alvorlige symptomer, dog med betydelige individuelle variationer. En dosis på 560 mg/kg hos et barn i alderen 15 måneder gav svær toksicitet, 3,2 g i en 6-årig gav let til moderat toksicitet, 2,8‑4 g hos en 1½‑årig og 6 g i en 6‑årig gav alvorlig toksicitet, selv efter gastrisk skylning, 8 g hos voksne gav moderat toksicitet og > 20 g hos en voksen gav meget alvorlig toksicitet. 8 g administreret til en 16‑årig påvirkede nyrerne, og 12 g i kombination med alkohol administreret til en teenager resulterede i akut tubulær nekrose.

Symptomer

De vigtigste symptomer er symptomer fra mave-tarm-kanalen, f.eks. kvalme, abdominale smerter, opkast (muligvis med blod) og hovedpine, tinnitus, konfusion og nystagmus. Ved høje doser, bevidsthedstab, konvulsioner (især hos børn). Bradykardi, fald i blodtrykket. Metabolisk acidose, hypernatriæmi, påvirkning af nyrer, hæmaturi. Muligvis levereffekter. Hypotermi og ARDS er lejlighedsvis blevet rapporteret.

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

Behandling

Hvis det er berettiget, gastrisk skylning, aktivt kul. I tilfælde af gastrointestinale problemer, antacida. I tilfælde af hypotension intravenøs væske og om nødvendigt inotrop støtte. Sørg for tilstrækkelig diurese. Korrektion af syre-base og elektrolytforstyrrelser. Anden symptomatisk behandling.

**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 er et NSAID, med antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk virkning. Dyremodeller for smerte og inflammation indikerer, at ibuprofen effektivt hæmmer syntesen af prostaglandiner. Hos mennesker reducerer ibuprofen smerter, som kan skyldes eller være forbundet med betændelse, hævelse og feber. Ibuprofen udøver en hæmmende virkning på prostaglandinsyntese ved at hæmme aktiviteten af cyclooxygenase. Derudover har ibuprofen en hæmmende virkning på ADP (adenosin diphosphat) eller kollagen­stimuleret trombocytaggregation.

Eksperimentelle data tyder på, at ibuprofen muligvis kompetitivt hæmmer virkningen af lavdosis acetylsalicylsyre på trombocytaggregation, ved samtidigt 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 kardiobeskyttende 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).

Ibuprofen hæmmer prostaglandinsyntese i livmoderen og reducerer dermed intrauterin hvile- og aktivt tryk, de periodiske uteruskontraktioner og mængden af prostaglandiner som frigives i blodbanen. Disse ændringer formodes at forklare den lindrende virkning på menstruationssmerter. Ibuprofen hæmmer renal prostaglandinsyntese, hvilket kan føre til nyreinsufficiens, væskeretention og hjerteinsufficiens hos risikopatienter (se pkt. 4.3).

Prostaglandiner er forbundet med ægløsning, og brugen af lægemidler, der hæmmer prostaglandinsyntesen, kan derfor påvirke kvindernes fertilitet (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.3).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Ibuprofen absorberes hurtigt fra mave-tarm-kanalen med en biotilgængelighed på 80‑90 %. De højeste serumkoncentrationer forekommer 1-2 timer efter administration. Hvis det administreres sammen med mad, er de maksimale serumkoncentrationer lavere og opnås langsommere end når det tages på tom mave. Fødevarer påvirker ikke total biotilgængelighed markant.

Fordeling

Ibuprofen er stærkt bundet til plasmaproteiner (99 %). Ibuprofen har et lille fordelingsvolumen på ca. 0,12‑0,2 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 findes i urinen som oxidative metabolitter og deres glucuronid-konjugater. Meget lidt ibuprofen udskilles uomdannet i urinen.

Eliminering

Elimination via nyrerne er både hurtig og fuldstændig. Eliminationshalveringstiden er ca. 2 timer. Elimination af ibuprofen er fuldstændig 24 timer efter den sidste dosis.

Særlige populationer

*Ældre*

Under forudsætning af at nyrefunktionen ikke er nedsat, er der kun små forskelle uden klinisk signifikans på den farmakokinetiske profil og urinudskillelsen hos unge og ældre.

*Børn*

Den systemiske ibuprofeneksponering efter vægtjusteret terapeutisk dosering (5 mg/kg til 10 mg/kg legemsvægt) hos børn i alderen 1 år eller derover ser ud til at være den samme som hos voksne.

Børn i alderen 3 måneder til 2,5 år ser ud til at have højere fordelingsvolumen (l/kg) og clearance (l l/kg/t) af ibuprofen end hos børn i alderen > 2,5‑12 år.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er rapporteret øget ubundet (S)-ibuprofen, øgede AUC-værdier for (S)-ibuprofen og øgede enantiomere AUC‑forhold (S/R) hos patienter med let nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske kontrolpersoner.

Hos patienter med nyresygdoms i slutstadiet som fik dialyse, var den gennemsnitlige frie fraktion af ibuprofen ca. 3 % sammenlignet med ca. 1 % hos raske frivillige. Svært nedsat nyrefunktion kan resultere i akkumulering af ibuprofen-metabolitter. Betydningen af denne effekt er ikke kendt. Metabolitterne kan fjernes ved hæmodialyse (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Ved alkohol-relateret leversygdom med let til moderat nedsat leverfunktion, er der ikke set væsentligt ændrede farmakokinetiske parametre.

Hos patienter med cirrose med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh-score 6-10), der blev behandlet med racemisk ibuprofen, er der observeret en gennemsnitlig fordobling af halveringstiden, og det enantiomere AUC-forhold (S/R) var signifikant lavere sammenlignet med sunde kontroller, der antydede en nedsat metabolisk inversion af (R)-ibuprofen til den aktive (S)-enantiomer (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ingen prækliniske data, der er relevante for sikkerhedsvurderingen, ud over det, der i allerede er medtaget i dette produktresumé.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Cellulose, mikrokrystallinsk

Croscarmellosenatrium

Hypromellose

Stearinsyre

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose

Macrogol

Talcum

Titandioxid (E171)

Jernoxid gul (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Tabletterne er pakket i PVC/Alu-blisterkort.

Pakningsstørrelser: 10, 12, 20, 24, 50, 100‑filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

63812

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. april 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. februar 2025