PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Brufen Retard 800 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 depottablett inneholder: Ibuprofen 800 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Depottabletter

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt og artroser

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering
Dosering skal vurderes etter indikasjon, samt pasientens alder.

Bivirkningene kan minimeres ved å bruke lavest mulig effektive dose i kortest mulig tidsperiode som er nødvendig for å kontrollere symptomene (se pkt. 4.4).

Voksne: Vanlig døgndose er 2 x 800 mg i en enkeltdose.

Pediatrisk populasjon
Det finnes ikke tilstrekkelig klinisk erfaring til å kunne anbefale Brufen Retard til barn under 12 år.

Administrasjonsmåte
Det anbefales at pasienter med følsom mage tar ibuprofen med mat.
Depottablettene skal tas med ett glass vann. Depottabletter skal svelges hele og ikke tygges, deles, knuses eller suges på, for å unngå ubehag i munn og irritasjon i svelg.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor ibuprofen eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Skal ikke gis dersom acetylsalisylsyre eller andre ikke-steroide antiinflammatoriske midler har forårsaket astma, urticaria eller rhinitt.

Tidligere gastrointestinale blødninger eller sår ved bruk av NSAIDs.

Pågående eller tidligere gjentatte episoder (to eller flere påviste hendelser) med magesår/-blødning.

Alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse IV), alvorlig leversvikt og/eller nyresvikt (glomerulusfiltrasjon < 30 ml/min).

Graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.6).

Skal ikke gis til pasienter med tilstander med en tiltagende tendens til blødning.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig bruk med andre NSAIDs, inkludert COX-2-hemmere, bør unngås.

Faren for bivirkninger kan minimaliseres ved å bruke laveste effektive dose over kortest mulig tid.

Eldre har høyere frekvens av NSAID-relaterte bivirkninger, dette gjelder særlig gastrointestinale blødninger og perforasjoner, som kan være fatale.

Gastrointestinale blødninger, sår og perforasjoner har vært rapportert for alle NSAIDs på ethvert tidspunkt under behandlingen. Dette kan oppstå med eller uten forvarsel eller tidligere alvorlige plager. Slike bivirkninger kan være fatale.

Risikoen for gastrointestinal blødning, sår eller perforasjon øker med høyere NSAID-dose, er økt hos pasienter med tidligere sår, særlig hvis såret har vært komplisert av blødning og perforasjon, og hos eldre. Slike pasienter bør starte behandling med laveste tilgjengelige dose. Ulcusprofylakse (for eksempel med misoprostol eller protonpumpehemmere) bør vurderes hos disse pasientene, samt hos pasienter som behandles med lavdose acetylsalisylsyre (ASA) eller andre legemidler som øker faren for gastrointestinale hendelser.

Pasienter, særlig eldre, med tidligere gastrointestinal toksisitet bør anmodes om å kontakte legen sin ved uvanlige abdominale symptomer (særlig blødning) – spesielt under oppstart av behandlingen. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som samtidig benytter legemidler som øker faren for sår eller blødning, slik som perorale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller midler med platehemmende effekt, som ASA.

Hvis gastrointestinale blødninger eller sår oppstår under behandling med NSAIDs, bør behandlingen avsluttes.

NSAIDs bør gis med forsiktighet til pasienter med gastrointestinal sykdom (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom), da slik sykdom kan forverres.

Det må utvises forsiktighet når NSAIDs gis til pasienter med hypertensjon og/eller hjertesvikt, da væskeretensjon og ødem er rapportert under behandling.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)
Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelige, har blitt rapportert i forbindelse med bruken av ibuprofen (se avsnitt 4.8). De fleste av disse reaksjonene oppsto innen de første måneden. Hvis tegn og symptomer på slike reaksjoner oppstår, skal ibuprofen trekkes tilbake øyeblikkelig og en alternativ behandling vurderes (etter behov).

Infeksiøse og parasittære sykdommer
Unntaksvis kan varicella være opprinnelsen til alvorlige hud- og bløtvevsinfeksiøse komplikasjoner. At NSAIDs har en medvirkende rolle i forverring av disse infeksjonene, kan ikke utelukkes. Det anbefales derfor å unngå bruk av Brufen Retard i tilfeller av varicella.

Ved langtidsbruk (>3 mnd.) av analgetika med inntak annenhver dag eller oftere, kan hodepine utvikles eller forverres. Hodepine utløst av overforbruk av analgetika (MOH – medication-overuse headache) bør ikke behandles med doseøkning. I slike tilfeller bør bruken av analgetika seponeres i samråd med lege.

Respiratoriske forstyrrelser
Forsiktighet må utvises hvis ibuprofen gis til pasienter med kjent eller tidligere bronkialastma, kronisk rhinitt eller allergiske sykdommer, da ibuprofen har blitt rapportert å forårsake bronkospasmer, urtikaria eller angioødem hos slike pasienter.

Maskering av symptomer på underliggende infeksjoner
Ibuprofen kan maskere symptomer på infeksjon, noe som kan føre til forsinket oppstart av riktig behandling og dermed forverre følgene av infeksjonen. Dette er observert ved bakteriell samfunnservervet lungebetennelse og bakterielle komplikasjoner til varicella. Når ibuprofen brukes til lindring av feber og smerter relatert til en infeksjon, anbefales overvåking av infeksjonen. Når det gjelder varicellainfeksjoner bør bruk av ibuprofen unngås på grunn av mulig forverring av komplikasjoner (se «Infeksiøse og parasittære sykdommer» over). Ved behandling utenfor sykehus skal pasienten kontakte lege dersom symptomer vedvarer eller forverres.

Samtidig inntak av alkohol kan forsterke virkestoffrelaterte bivirkninger av NSAIDs, spesielt de som rammer gastrointestinalkanalen eller sentralnervesystemet.

Hvis tåkesyn oppstår, eller ved langtidsbehandling, skal nøye oftalmologisk kontroll foretas.

Kan gi reversibel hemming av plateaggregasjonen med risiko for forlenget blødningstid.
Forsiktighet bør utvises hos pasienter med koagulasjonsforstyrrelser og hos pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE).

Som for andre NSAIDs er det observert sjeldne tilfeller av aseptisk meningitt sannsynligvis med høyere risiko hos pasienter med lupus og lignende bindevevssykdom.

Risiko for bivirkninger øker med pasientens alder. Erfaring med behandling av barn er begrenset. Behandlingen bør derfor institueres av spesialist i reumatologi eller pediatri. Ut fra teoretiske betraktninger og studier vedrørende virkningsmekanismen for antiflogistika, kan man ikke utelukke at langtidsbehandling vil forsinke tilhelingsprosesser, inklusiv frakturtilheling. Rask forverring av artroser, selv under kontinuerlig behandling med antiflogistika, kan ikke utelukkes.

Bruk av ibuprofen kan redusere fertiliteten hos kvinner og anbefales ikke til kvinner som forsøker å bli gravide. Hos kvinner som har problemer med å bli gravide, eller er under utredning for infertilitet, bør seponering av ibuprofen vurderes (se pkt. 4.6 og 5.1).

Renale effekter
NSAIDs er rapportert å forårsake nefrotoksisitet i ulike former; interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom og nyresvikt. Hos pasienter med nyre-, hjerte- eller leverinsuffisiens må forsiktighet utvises, siden bruk av NSAIDs kan resultere i forverring i renalfunksjonen. Hos pasienter med nedsatt nyre-, lever- eller hjertefunksjon bør den lavest mulig effektive dosen brukes i kortest mulig tid, og det anbefales å overvåke nyrefunksjonen, spesielt ved langtidsbehandling (se også pkt. 4.3).

Renal toksisitet er også sett hos pasienter hvor renale prostaglandiner har en kompensatorisk rolle i vedlikehold av nyrenes gjennomstrømning. Hos disse pasientene kan NSAIDs gi doseavhengig reduksjon i prostaglandinsyntesen og sekundært i nyrenes blodgjennomstrømning, noe som kan medføre renal dekompensasjon. Pasienter med svekket nyrefunksjon, hjertesvikt, nedsatt leverfunksjon, eldre og pasienter som behandles med diuretika eller ACE-hemmere har størst risiko for denne reaksjonen. Etter at behandlingen med NSAID opphører, normaliseres vanligvis tilstanden.
Langtidsbruk kan gi renale patologiske endringer.
Hos sterkt dehydrerte pasienter må forsiktighet utvises når ibuprofen gis. Det er en risiko for nedsatt nyrefunksjon, spesielt hos dehydrerte barn, ungdom og eldre.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter
Monitorering og veiledning er nødvendig hos pasienter som tidligere har hatt hypertensjon og/eller lett til moderat hjertesvikt fordi væskeretensjon og ødem er rapportert under behandling med NSAIDs.

Kliniske studier indikerer at bruk av ibuprofen, spesielt ved høye doser (2400 mg/dag) kan være assosiert med en liten økt risiko for arterielle trombotiske hendelser (for eksempel myokardinfarkt eller slag). Samlet vurdert tyder ikke epidemiologiske studier på at ibuprofen ved lave doser (f.eks. ≤ 1200 mg/dag) er assosiert med en økt risiko for arterielle trombotiske hendelser.
Pasienter med ukontrollert hypertensjon, hjertesvikt med stuvning (NYHA II-III), etablert iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom, og/eller cerebrovaskulær sykdom bør bare behandles med ibuprofen etter grundig vurdering og høye doser (2400 mg/dag) bør unngås.
En grundig vurdering må også legges til grunn før oppstart av langtidsbehandling hos en pasient med risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking), spesielt ved behov for høye doser av ibuprofen (2400 mg/dag).
Tilfeller av Kounis syndrom har blitt rapportert blant pasienter som ble behandlet med Brufen Retard. Kounis syndrom har blitt definert som kardiovaskulære symptomer som følge av en allergisk hypersensitivitetsreaksjon med innsnevring av koronararteriene som kan føre til myokardinfarkt.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

- *Antikoagulantia:* NSAID-preparatene hemmer trombocyttaggregasjon og skader slimhinnen i gastrointestinalkanalen. Dette kan føre til økt risiko for gastrointestinale blødninger hos pasienter som står på antikoagulantia. Risikoen er spesielt stor ved samtidig behandling med et NSAID-preparat og et dikumarolpreparat (warfarin). Kombinasjonen bør derfor unngås. Begge preparater metaboliseres via CYP2C9. NSAIDs hemmer metabolismen av disse antikoagulantia (warfarin), og forsterker dermed warfarinets effekter på blødningstiden.
- *Midler med platehemmende effekt og selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer):* Kombinasjonen av disse midlene med NSAIDs øker risikoen for gastrointestinale blødninger.
- *Antidiabetika:* NSAIDs hemmer metabolismen av antidiabetika, og gir dermed økt effekt av antidiabetika.
- *Tiklopidin:* NSAIDs bør ikke kombineres med tiklopidin pga. additiv hemning av trombocyttfunksjonen.
- *Diuretika:* NSAIDs kan motvirke den diuretiske effekten av furosemid og bumetanid, muligens via hemming av prostaglandinsyntesen. De kan også motvirke den antihypertensive effekt av tiazider (ikke sulindak). Diuretika kan også øke risikoen for nefrotoksisitet av NSAIDs (se pkt. 4.4).
- *Betablokkere:* NSAIDs motvirker den antihypertensive effekten (ikke sulindak).
- *Metotreksat:* NSAIDs kan hemme tubulær sekresjon og redusere renal clearance av metotreksat til det halve. Dette kan gi økt toksisitet. Dette gjelder både høy- og lavdose metotreksat. Kombinasjonen bør derfor unngås.
- *Ciklosporin:* NSAIDs samtidig med ciklosporin anses å kunne øke risikoen for nyretoksisitet pga. nedsatt syntese av prostacyklin i nyren. Ved kombinasjonsbehandling skal nyrefunksjonen følges nøye.
- *Litium:* NSAIDs kan hemme litiums renale clearance, hvilket fører til økt serumkonsentrasjon av litium. Kombinasjonen bør unngås, dersom det ikke er mulig med frekvente serumkontroller av litium for å styre dosen.
- *ACE*-hemmere: Samtidig behandling med NSAIDs og ACE-hemmere kan øke risikoen for akutt nyresvikt. Dessuten kan den antihypertensive effekten av ACE-hemmere minskes. Ibuprofen motvirker kaptoprils effekt på utskillelsen av natrium.
- *Ciprofloksacin:* Samtidig bruk av ciprofloksacin og ibuprofen gir økt risiko for CNS-bivirkninger.
- *Probenecid:* Samtidig behandling med probenecid gir redusert utskillelse og derved økt effekt av NSAIDs.
- *Etanol:* Samtidig bruk av etanol og ibuprofen gir økt blødningsrisiko.
- *Kolestyramin:* Samtidig behandling med kolestyramin og ibuprofen gir minsket (25%) absorpsjon av ibuprofen. Midlene skal gis med minst et par timers mellomrom.
- *Acetylsalicylsyre:* Samtidig administrasjon av ibuprofen og acetylsalisylsyre er generelt ikke anbefalt på grunn av muligheten for økte bivirkninger. Eksperimentelle data tyder på at ibuprofen kan utkonkurrere og dermed hemme effekten av lave doser acetylsalisylsyre på blodplateaggregering når de gis samtidig. Selv om det er usikkerhet knyttet til ekstrapolasjon av

disse dataene til den kliniske situasjonen, kan man ikke utelukke at jevnlig langtidsbruk av ibuprofen kan redusere den hjertebeskyttende effekten av lave doser acetylsalisylsyre. Det vurderes ikke som sannsynlig at det vil være klinisk relevante effekter ved sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 5.1).

- *Andre NSAIDs inkludert COX-2-hemmere:* Samtidig bruk av ibuprofen og andre NSAIDs, inkludert COX-2-hemmere, anbefales ikke pga. mulig additiv effekt (økt mulighet for gastrointestinal toksisitet, se pkt. 4.4) og liten eller ingen økning i virkning.
- *Digoksin*: NSAIDs kan forsterke hjertesvikt, redusere glomerulusfiltrasjonen og øke plasmanivået av digoksin.
- *Kortikosteroider:* Økt risiko for gastrointestinale sår og blødninger.
- *Aminoglykosider:* NSAIDs kan redusere utskillelsen av aminoglykosider.
- *Ginko biloba:* NSAIDs blødningsrisiko kan forsterkes av ginko biloba.
- *Mifepriston:* En reduksjon i mifepristons effekt er teoretisk mulig pga. antiprostaglandin-egenskapene til NSAIDs. En begrenset mengde data viser at samtidig administrasjon av NSAIDs på samme dag som prostaglandin ikke har noen negativ påvirkning på effektene til mifepriston eller prostaglandin på cervikal modning eller uterinsammentrekning, og det reduserer ikke den medisinske effekten på medisinsk avslutning av svangerskap.
- *Kinoloner:* Data fra dyreforsøk viser at NSAIDs kan øke risikoen for kramper som er assosierte med kinoloner. Pasienter som tar NSAIDS og kinoloner kan ha en økt risiko for å få kramper.
- *Takrolimus:* Mulig økt risiko for nefrotoksisitet når NSAIDs er gitt sammen med takrolimus.
- *Zidovudin:* Økt risiko for blodforgiftning når NSAIDs er gitt sammen med zidovudin. Det finnes bevis på økt risiko for hemartrose og hematom hos HIV+ blødere som får samtidig behandling med zidovudin og ibuprofen.
- *Sulfonamider:* NSAIDs kan potensere effektene til sulfonamider. Noen sjeldne rapporter viser hypoglykemi hos pasienter som bruker sulfonamider og ibuprofen samtidig.
- *CYP2C9-hemmere:* Samtidig administrering av ibuprofen med CYP2C9-hemmere kan øke eksponering til ibuprofen (CYP2C9-substrat). I en studie med vorikonazol og flukonazol (CYP2C9-hemmere) ble det vist en økt S(+)-ibuprofen eksponering på ca. 80 til 100%. En reduksjon i ibuprofendosen skal vurderes når potente CYP2C9-hemmere er administrert samtidig, særlig når høydose ibuprofen er administrert sammen med enten vorikonazol eller flukonazol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet
Som for andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen er ibuprofen ikke anbefalt til kvinner som forsøker å bli gravide (se pkt. 4.4 og 5.1).

Graviditet
Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelige effekter på svangerskapsløpet og/eller den embryonale/føtale utviklingen. Resultater fra epidemiologiske studier indikerer økt risiko for abort, kardiovaskulære misdannelser og gastroschisis etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser var øket fra mindre enn 1% til omtrent 1,5%. Risikoen antas å øke med dose og behandlingsvarighet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Bruk av ibuprofen etter svangerskapsuke 20 kan medføre for lite forstervann (oligohydramnion) på grunn av renal dysfunksjon hos fosteret. Dette kan inntreffe kort tid etter at behandlingen er påbegynt, men vil vanligvis reverseres ved seponering. I tillegg har det blitt rapporter konstriksjon av ductus arteriosus ved behandling i andre trimester, de fleste tilfeller ble reversert ved seponering av behandling. Ibuprofen skal derfor ikke brukes under første og andre trimester hvis ikke strengt nødvendig. Dersom ibuprofen brukes av kvinner som forsøker å bli gravide, eller i første og andre trimester av svangerskapet, bør dosen være så lav og behandlingsvarigheten så kort som mulig. Det skal vurderes om fostervannsmengden og konstriksjon av ductus arteriosus bør overvåkes dersom ibuprofen anvendes over flere dager etter svangerskapsuke 20. Ibuprofen skal seponeres dersom redusert mengde fostervann eller konstriksjon av ductus arteriosus blir påvist.

Brukt i tredje trimester kan prostaglandinsyntesehemmere gi følgende effekter hos fosteret:
- Kardiopulmonal toksisitet (prematur konstriksjon/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon).
- Renal dysfunksjon, som kan lede til nyresvikt og oligohydroamnion hos moren og det nyfødte barnet (se over).

for moren og det nyfødte barnet:
- Mulig forlenget blødningsperiode, en anti-aggregerende effekt som kan forekomme selv ved svært lave doser.
- Hemming av rieaktivitet og dermed forsinket eller forlenget fødsel.

Ibuprofen er derfor kontraindisert under graviditetens siste trimester (se pkt. 4.3).

Amming
Konsentrasjonen i morsmelk er <1% av konsentrasjonen i plasma. Det er lite sannsynlig at barn som ammes blir påvirket.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruk av maskiner

Ibuprofen kan påvirke pasientens reaksjonstid. Dette bør tas hensyn til når økt årvåkenhet kreves, for eksempel ved å kjøre bil eller bruke maskiner. Dette gjelder i større grad ved samtidig alkoholinntak.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger har i hovedsak sammenheng med den farmakologiske effekten av ibuprofen på prostaglandinsyntesen. Vanligst er dyspepsi og diaré, som forekommer hos ca. 10% av pasientene.

Mulige bivirkninger relatert til ibuprofen er angitt i tabellen nedenfor etter MedDRA-frekvenskonvensjon og organklassesystem. Frekvensgruppene er klassifisert på følgende måte: Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10,000 til < 1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Organklasse-system	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Svært sjeldne**	**Ikke kjent**
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Rhinitt	Aseptisk meningitt (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombo-cytopeni, leukopeni, agranulo-cytose, aplastisk anemi, hemolytisk anemi			
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensiti vitet	Anafylak-tiske reaksjoner		
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet, lett uro	Depresjon, forvirring		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet	Parestesi, somnolens	Optisk nevritt		
Øye-sykdommer		Svekket syn	Toksisk optisk		

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
			nevropati		
Sykdommer i øre og labyrint		Hørsel-skader,	Tinnitus, vertigo		
Hjerte-sykdommer					Hjertesvikt, hjerteinfarkt (se pkt. 4.4) Kounis syndrom
Kar-sykdommer					Hypertensjon
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum		Astma, bronko-spasme, dyspné			
Gastro-intestinale sykdommer	Dyspepsi, kvalme, diaré, oppkast, buksmerter, flatulens, konstipasjon, melena, hematemese, gastro-intestinal blødning	Gastritt, duodenalsår, magesår, ulcerøs stomatitt, gastro-intestinal perforasjon		Pankreatitt	Kolitt, Crohns sykdom
Sykdommer i lever og galleveier		Hepatitt, gulsott, unormal lever-funksjon		Leversvikt	
Hud- og underhuds-sykdommer	Utslett	Urtikaria, pruritus, purpura, angioødem, foto-sensitivitets-reaksjon		Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) (inkludert Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, og toksisk epidermal nekrolyse)	Legemiddelre-aksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)
Sykdommer i nyre og urinveier		Nefro-toksisitet i ulike former, f.eks. tubulo-interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom og nyresvikt			

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på admin-istrasjonsstedet	Tretthet		Ødem		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Gastrointestinal sikkerhet: De vanligste bivirkningene er av gastrointestinal natur. Peptiske sår, perforasjoner og gastrointestinale blødninger, som kan være fatale – særlig hos eldre, kan forekomme. Forverring av kolitt og Crohns sykdom er rapportert etter bruk.

Kliniske studier indikerer at bruk av ibuprofen, spesielt ved høye doser (2400 mg/dag) kan være assosiert med en liten økt risiko for arterielle trombotiske hendelser (for eksempel myokardinfarkt eller slag) (se pkt. 4.4).

Unntaksvis kan alvorlige hudinfeksjoner og bløtdelskomplikasjoner oppstå under en varicellainfeksjon. Forverring av infeksjonsrelaterte betennelser (f.eks. utvikling av nekrotiserende fasciitt) ved samtidig bruk av NSAIDs har blitt observert. (Se *Infeksiøse og parasittære sykdommer* under pkt. 4.4)

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet
Symptomer på toksisitet er vanligvis ikke sett ved doser under 100 mg/kg hos barn eller voksne. Likevel kan pleie og omsorg være nødvendig ved noen tilfeller. Symptomer på toksisitet er sett hos barn ved doser på 400 mg/kg eller større.

Symptomer
De fleste av pasientene som tar inn betydelige mengder med ibuprofen vil vise symptomer innen 4 til 6 timer.

De hyppigst rapporterte symptomene på overdose er kvalme, oppkast, mavesmerter, sløvhet og døsighet. CNS-effekter omfatter hodepine, tinnitus, svimmelhet, kramper og bevisstløshet. Nystagmus, metabolsk acidose, hypotermi, renale effekter, gastrointestinal blødning, koma, apné og depresjon av CNS og det respiratoriske systemet har også sjeldent vært rapportert. Kardiovaskulær toksisitet, inklusive hypotensjon, bradykardi og takykardi, er rapportert. I tilfeller av betydelig overdose kan nyresvikt og leverskade finne sted. Store overdoser blir generelt godt tolerert, når ingen andre legemidler er involvert.

Behandling
Det finnes ingen spesiell antidot for overdose med ibuprofen. Pasienter bør behandles symptomatisk etter behov.. Aktivt kull bør vurderes innen en time etter inntak av en potensiell toksisk mengde. Om nødvendig korrigeres serum-elektrolyttene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamikk

Farmakoterapeutisk gruppe: Ikke-steroid antiinflammatorisk middel, ATC-kode M01A E01

Virkningsmekanisme
I likhet med andre NSAIDs er virkningsmekanismen antagelig knyttet til inhibering av prostaglandinsyntesen.

Farmakodynamiske effekter
Analgetisk og antipyretisk effekt.
Prostaglandiner er involvert i eggløsning, bruk av prostaglandinsyntesehemmere kan derfor påvirke fertilitet hos kvinner (se pkt. 4.4 og 4.6).

Eksperimentelle data tyder på at ibuprofen kan utkonkurrere og dermed hemme effekten av lave doser acetylsalisylsyre på blodplateaggregering når de gis samtidig. Noen farmakodynamiske studier viser at når en enkel dose ibuprofen 400 mg ble tatt innen 8 timer før eller innen 30 minutter etter dosering med hurtigvirkende acetylsalisylsyre (81 mg), ble effekten av acetylsalisylsyre på tromboksanformasjon og blodplateaggregering nedsatt. Selv om det er usikkerhet knyttet til ekstrapolasjon av disse dataene til den kliniske situasjonen, kan en ikke utelukke at jevnlig langtidsbruk av ibuprofen kan redusere den hjertebeskyttende effekten av lave doser acetylsalisylsyre. Det vurderes ikke som sannsynlig at det vil være klinisk relevante effekter ved sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 4.5).

5.2 Farmakokinetikk

Absorpsjon
Depottablettene gir to serumkonsentrasjoner; én etter ca. 3 timer og én etter ca. 10 timer.

Distribusjon
Konsentrasjonen i synovialvæsken er ca. 40% av serumkonsentrasjonen.
Proteinbinding: Ca. 99% i det terapeutiske konsentrasjonsområde. Terapeutisk serumkonsentrasjon: 10-40 μg/ml.

Biotransformasjon
60-90% metaboliseres ved hydroksylering og alkyloksidasjon til inaktive metabolitter.
Halveringstid: ca. 2 timer i serum.

Eliminasjon
Ibuprofen og metabolittene utskilles hovedsakelig i urinen (ca. 95%), hvorav halvparten i konjugert form. 5% utskilles i galle og feces.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I studier med gjentatt dosering hos rotte, så man kun ulcerasjon av GI-trakt. Renale papillforandringer er sett hos rotter etter 2 år. Disse funnene vurderes som typiske NSAIDs effekter. Ibuprofen er ikke vist karsinogent eller genotoksisk. Reproduksjonstoksiske studier har vist at administrasjon av prostaglandinsyntesehemmere økte pre- og postimplantasjonstap og embryo/føtal død. I tillegg er det rapportert økt forekomst av en rekke misdannelser, inkludert kardiovaskulære, i dyr gitt prostaglandinsyntesehemmere under organogenesen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Xantangummi, povidon, stearinsyre, vannfri kolloidal silika. Filmdrasjering: Hypomellose, talkum, titandioksid (E 171).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 ºC.
Hold beholderen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

High density polyetylen glass. Glass: 100 depottabletter

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris AS
Postboks 194
1371 Asker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

7614

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

04.02.91/01.12.08

10. OPPDATERINGSDATO

12.01.2024