

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nurofen 40 mg/ml mikstur, suspensjon med appelsinsmak
Nurofen 40 mg/ml mikstur, suspensjon med jordbærsmak

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur inneholder 40 mg ibuprofen.

Hjelpestoffer med kjent effekt:
Flytende maltitol 2226 mg per 5 ml
Natrium 9,18 mg per 5 ml

Nurofen 40 mg/ml mikstur, suspensjon med appelsinsmak: 15,4 mg hvetestivelse inneholder ikke mer enn 0,315 mikrogram gluten per 5 ml.

Nurofen 40mg/ml mikstur, suspensjon med jordbærsmak: Propylenglykol (E 1520): 16,45 mg per 5 ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon.

Off-white, viskøs suspensjon med appelsin-/jordbærsmak.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kortvarig symptomatisk behandling av milde til moderate smerter.
Kortvarig symptomatisk behandling av feber.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering:

Ved smerte og feber: Daglig dosering med Nurofen er 20-30 mg/kg kroppsvekt fordelt på flere doser.
Ved bruk av vedlagt måleutstyr kan dette gjøres på følgende måte:

Barnets vekt (alder)	Mengde og administrasjonsmåte	Hyppighet, per 24 timer
7-9 kg (6-11 måneder)	1 x 50 mg/1,25 ml (bruk sprøyten én gang)	3-4 ganger
10-15 kg (1-3 år)	1 x 100 mg/2,5 ml (bruk sprøyten én gang)	3 ganger
16-19 kg (4-5 år)	1 x 150 mg/3,75 ml (bruk sprøyten én gang)	3 ganger
20-29 kg (6-9 år)	1 x 200 mg/5 ml (bruk sprøyten én gang)	3 ganger
30-40 kg (10-12 år)	1 x 300 mg/7,5 ml (bruk sprøyten)	3 ganger

Doser skal gis ca. hver 6.-8. time.

Anbefales ikke til barn under 6 måneder eller som veier mindre enn 7 kg.

Kun til korttidsbruk.

Lege skal kontaktes dersom symptomene forverres.

Dersom det er behov for dette legemidlet i mer enn 3 dager eller symptomene forverres skal lege kontaktes.

Bivirkninger kan minimeres ved å bruke laveste effektive dose som er nødvendig for å kontrollere symptomene, i kortest mulig tid (se pkt. 4.4).

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2)

Ingen dosereduksjon er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2)

Ingen dosereduksjon er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte:

Til oral bruk

For pasienter med sensitiv mage anbefales det at Nurofen tas sammen med et måltid.

4.3 Kontraindikasjoner

Nurofen er kontraindisert:

- Hos pasienter med overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hos pasienter som tidligere har hatt overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. bronkospasme, astma, rhinitt, angioødem eller urtikaria) i forbindelse med acetylsalisylsyre, ibuprofen eller andre ikke steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).
- Hos pasienter som har hatt gastrointestinal blødning eller perforasjon i forbindelse med tidligere behandling med NSAIDs.
- Hos pasienter med aktivt eller tidligere tilbakevendende magesår/blødning (to eller flere adskilte episoder med påvist sår eller blødning).
- Hos pasienter med cerebrovaskulær eller annen aktiv blødning.
- Hos pasienter med alvorlig leversvikt eller alvorlig nyresvikt.
- Hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA-klasse IV).
- Hos pasienter med uavklarte forstyrrelser i dannelsen av blodceller.
- I løpet av siste trimester av graviditet (se pkt. 4.6).

- Hos pasienter som er alvorlig dehydrert (forårsaket av oppkast, diaré eller utilstrekkelig væskeinntak).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bivirkninger kan minimeres ved å bruke laveste effektive dose som er nødvendig for å kontrollere symptomene, i kortest mulig tid (se GI og kardiovaskulær risiko nedenfor).

Eldre: Hos eldre er det økt hyppighet av NSAIDs-relaterte bivirkninger, spesielt gastrointestinale blødninger og perforasjoner som kan være fatale. Eldre har økt risiko for konsekvenser av disse bivirkningene.

Forsiktighet må utvises hos pasienter med:

- Systemisk lupus erythematosus og ved blandet bindevevssykdom, på grunn av økt risiko for aseptisk meningitt (se pkt. 4.8).
- Arvelig forstyrrelse i porfyrinmetabolismen (f.eks. akutt intermittent porfyri).
- Gastrointestinale forstyrrelser og kronisk, inflammatorisk tarmsykdom (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom) (se pkt. 4.8).
- Tidligere hypertensjon og/eller hjertesvikt, da væskeretensjon og ødem er rapportert i forbindelse med NSAID-behandling (se pkt. 4.3 og 4.8).
- Nedsatt nyrefunksjon siden nyrefunksjonen kan forverres ytterligere (se pkt. 4.3 og 4.8).
- Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.8).
- Umiddelbart etter større kirurgiske inngrep.
- Høysnue, nesepolypper eller kronisk obstruktiv respirasjonssykdom, på grunn av økt risiko for allergiske reaksjoner. Disse kan forekomme som astmaanfall (analgetisk astma), Quinckes ødem eller urtikaria.
- Hos pasienter som tidligere har hatt allergiske reaksjoner overfor andre substanser, da det er økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner også overfor dette legemidlet.

Respiratorisk

Bronkospasme kan utløses hos pasienter som har eller har hatt bronkialastma eller allergiske sykdommer.

Andre NSAIDs

Samtidig bruk av NSAIDs, inkludert selektive COX-2-hemmere, bør unngås.

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. Ved behandling utenfor sykehus skal pasienten kontakte lege dersom symptomer vedvarer eller forverres.

Gastrointestinal sikkerhet

Gastrointestinale blødninger, sår eller perforasjoner, som kan være fatale, har vært rapportert med alle NSAIDs på ethvert tidspunkt under behandlingen, med eller uten varselsymptomer eller tidligere alvorlige gastrointestinale hendelser.

Risiko for gastrointestinal blødning, sår eller perforasjon er høyere med økende doser NSAIDs og hos pasienter som tidligere har hatt sår, spesielt hvis det har vært komplisert av blødning eller perforasjon (se pkt. 4.3) og hos eldre. Disse pasientene bør innlede behandlingen med laveste tilgjengelige dose.

Kombinasjonsbehandling med beskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehemmere) bør vurderes hos disse pasientene, og hos pasienter med behov for samtidig behandling med lavdose acetylsalisylsyre eller andre legemidler som kan øke gastrointestinal risiko (se under og pkt. 4.5).

Pasienter, særlig eldre, med tidligere gastrointestinal toksisitet bør kontakte lege ved uvanlige abdominale symptomer (spesielt gastrointestinal blødning), spesielt ved oppstart av behandlingen.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som får samtidig behandling med legemidler som kan gi økt risiko for sår eller blødning, slik som orale kortikosteroider, antikoagulanter som warfarin, selektive serotoninreopptakshemmere eller platehemmere som acetylsalisylsyre (se pkt. 4.5).

Hvis gastrointestinal blødning eller sår oppstår hos pasienter som bruker ibuprofen, bør behandlingen seponeres.

NSAIDs bør gis med forsiktighet til pasienter med gastrointestinal sykdom (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom) siden disse tilstandene kan forverres (se pkt. 4.8).

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er rapportert i svært sjeldne tilfeller ved bruk av NSAIDs. Slike bivirkninger kan være dødelige (se pkt. 4.8). Pasientene synes å være mest utsatt for denne type reaksjoner tidlig i behandlingen; de fleste tilfellene oppstår i løpet av første behandlingsmåned. Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert ved bruk av produkter som inneholder ibuprofen. Ibuprofen bør seponeres umiddelbart hvis det oppstår symptomer på alvorlige hudreaksjoner, slik som utslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på hypersensitivitet.

Unntaksvis kan varicella være årsak til alvorlige infeksiose komplikasjoner i hud og bløtvev. Bruk av ibuprofen frarådes derfor ved tilfeller av varicella.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter

Kliniske studier tyder på at bruk av ibuprofen, spesielt ved høye doser (2400 mg/dag), kan være forbundet med en liten økning i risiko for arterielle trombotiske hendelser (f.eks. hjerteinfarkt eller slag). Samlet sett tyder ikke epidemiologiske studier på at lave doser ibuprofen (f.eks. ≤ 1200 mg/dag) er forbundet med økt risiko for arterielle trombotiske hendelser.

Pasienter med ukontrollert hypertensjon, kongestiv hjertesvikt (NYHA-klasse II-III), etablert iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom bør behandles med ibuprofen kun etter nøye vurdering, og høye doser (2400 mg/dag) bør unngås.

En nøye vurdering bør også gjøres før oppstart av langtidsbehandling hos pasienter med risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking), spesielt dersom høye doser ibuprofen (2400 mg/dag) er nødvendig.

Andre reaksjoner

Alvorlige, akutte overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. anafylaktisk sjokk) er observert i svært sjeldne tilfeller. Ved første tegn på overfølsomhetsreaksjoner etter administrering av Nurofen må

behandlingen seponeres. Nødvendige medisinske tiltak i henhold til symptomene må igangsettes av helsepersonell.

Ibuprofen, virkestoffet i Nurofen, kan midlertidig hemme blodplatefunksjonen (blodplateaggregering). Pasienter med koagulasjonsforstyrrelser må derfor overvåkes nøye.

Ved forlenget administrering av Nurofen, er det nødvendig med regelmessig kontroll av leververdier, nyrefunksjon og blodcelletall.

Ved langvarig bruk av enhver type av smertestillende legemidler mot hodepine, kan hodepinen forverres. Dersom en slik situasjon forekommer eller mistenkes bør medisinsk råd søkes og behandlingen seponeres. Diagnosen legemiddelutløst hodepine (MOH) bør mistenkes hos pasienter med hyppig eller daglig hodepine på tross av (eller på grunn av) regelmessig bruk av legemidler mot hodepine.

Ved samtidig inntak av alkohol, kan virkestoffrelaterte bivirkninger, spesielt de som er forbundet med gastrointestinalkanalen og sentralnervesystemet være økt ved bruk av NSAIDs.

Renale

Generelt kan vanemessig bruk av analgetika, spesielt kombinasjon av ulike virkestoff med analgetisk effekt føre til vedvarende nyreskade med risiko for nyresvikt (analgetisk nefropati).

Det er risiko for nedsatt nyrefunksjon hos dehydrerte barn.

Legemiddelspesifikke advarsler

Dette legemidlet inneholder flytende maltitol.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

På grunn av innhold av flytende maltitol, kan dette legemidlet ha en mild lakserende effekt.

Kaloriinnhold er 2,3 kcal/g maltitol.

Dette legemidlet inneholder 27,54 mg natrium per 15 ml suspensjon (=1,836 mg natrium/ml suspensjon). Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

Nurofen 40 mg/ml mikstur, suspensjon med appelsinsmak:

Dette legemidlet inneholder hvetestivelse. Hvetestivelse kan inneholde gluten, men kun spormengder, og det er derfor ansett som sikkert for personer med cøliaki. (Gluten i hvetestivelse er begrenset av testen for totalprotein beskrevet i Ph. Eur.-monografien).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ibuprofen bør unngås i kombinasjon med:

Andre NSAIDs, inkludert COX-2-selektive hemmere: Samtidig bruk av to eller flere NSAIDs bør unngås siden dette kan øke risikoen for bivirkninger (se pkt. 4.4).

Acetylsalisylsyre:

Samtidig administrering av ibuprofen og acetylsalisylsyre anbefales vanligvis ikke, på grunn av risiko for økte bivirkninger.

Eksperimentelle data indikerer at ibuprofen kan konkurrere med og dermed hemme effekten av lave doser acetylsalisylsyre på blodplateaggregering ved samtidig bruk. Selv om det er usikkerhet med

hensyn til ekstrapolering av disse dataene til klinisk bruk, kan det ikke utelukkes at regelmessig langtidsbruk av ibuprofen kan redusere den hjertebeskyttende effekten av lave doser acetylsalisylsyre. Ingen klinisk relevant effekt er regnet som sannsynlig ved sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 5.1).

Ibuprofen (som andre NSAIDs) bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med:

Antihypertensiver (ACE-hemmere, betablokkere og angiotensin II-antagonister) og diuretika.

NSAIDs kan redusere effekten av disse legemidlene. Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte pasienter eller eldre med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrering av en ACE-hemmer, betablokker eller angiotensin II-antagonist og legemidler som hemmer cyklooksygenase føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Forsiktighet bør derfor utvises ved kombinasjonsbehandling, spesielt hos eldre. Pasientene bør være adekvat hydrerte og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter igangsetting av samtidig behandling og deretter regelmessig. Diuretika kan øke risikoen for nefrotoksisitet av NSAIDs.

Hjerteglykosider: F.eks. digoksin: NSAIDs kan forverre hjertesvikt, redusere glomerulær filtrasjonsrate (GFR) og øke plasmanivåene av glykosider. Samtidig bruk av Nurofen og legemidler som inneholder digoksin kan øke plasmanivået av digoksin. Kontroll av serumnivået av digoksin er ikke nødvendig ved korrekt bruk (maksimalt i 3 dager).

Litium: Det er holdepunkter for at plasmanivået av litium potensielt kan øke. Kontroll av serumnivået av litium er ikke nødvendig ved korrekt bruk (maksimalt 3 dager).

Kaliumsparende diuretika: Samtidig administrering av Nurofen og kaliumsparende diuretika, kan føre til hyperkalemi (kontroll av serumnivået av kalium anbefales).

Fenytoin: Samtidig bruk av Nurofen og legemidler som inneholder fenytoin kan øke serumnivået av fenytoin. Kontroll av serumnivået av fenytoin er ikke nødvendig ved korrekt bruk (maksimalt i 3 dager).

Metotreksat: Det er holdepunkter for mulig økning av plasmanivået av metotreksat. Administrering av Nurofen i løpet av 24 timer før eller etter administrering av metotreksat kan føre til forhøyede konsentrasjoner av metotreksat og øke dets toksiske effekter.

Takrolimus: Mulig økt risiko for nefrotoksisitet når NSAIDs gis sammen med takrolimus.

Ciklosporin: Økt risiko for nefrotoksisitet.

Kortikosteroider: Økt risiko for gastrointestinale sår eller blødninger (se pkt. 4.4).

Antikoagulanter: NSAIDs kan forsterke effektene av antikoagulanter, slik som warfarin (se pkt. 4.4).

Platehemmere og selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer): Økt risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

Sulfonylurea: Interaksjoner mellom NSAIDs og antidiabetika (sulfonylurea) er vist i kliniske undersøkelser. Selv om det per i dag ikke er beskrevet interaksjoner mellom ibuprofen og sulfonylurea, anbefales det å foreta en kontroll av blodglukoseverdier som et forsiktighetstiltak ved samtidig inntak.

Zidovudin: Det er holdepunkter for økt risiko for hemartrose og hematom hos HIV-positive blødere som får samtidig behandling med zidovudin og ibuprofen.

Probenecid og sulfinpyrazon: Legemidler som inneholder probenecid eller sulfinpyrazon kan forsinke utskillelsen av ibuprofen.

Baklofen: Baklofentoksisitet kan utvikles etter igangsetting av behandling med ibuprofen.

Ritonavir: Ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonene av NSAIDs.

Aminoglykosider: NSAIDs kan redusere utskillelsen av aminoglykosider.

Kinolontanbiotika: Data fra dyrestudier indikerer at NSAIDs kan øke risikoen for kramper forbundet med kinolontanbiotika. Pasienter som bruker NSAIDs og kinoloner kan ha økt risiko for å utvikle kramper.

CYP2C9-hemmere: Samtidig administrering av ibuprofen og CYP2C9-hemmere kan øke eksponeringen for ibuprofen (CYP2C9-substrat). I en studie med vorikonazol og flukonazol (CYP2C9-hemmere) ble det vist økt eksponering av S(+)-ibuprofen på ca. 80-100 %. Reduksjon av ibuprofendosen bør vurderes ved samtidig administrering av potente CYP2C9-hemmere, spesielt når høydose ibuprofen administreres samtidig med enten vorikonazol eller flukonazol.

Kaptopril: Eksperimentelle studier indikerer at ibuprofen hemmer kaptoprils effekt på utskillelsen av natrium.

Kolestyramin: Absorpsjon av ibuprofen er forsinket og redusert (25 %) ved samtidig administrering av kolestyramin. Legemidlene bør administreres med noen få timers intervall.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelig effekt på graviditet og/eller utviklingen av embryo/foster. Data fra epidemiologiske studier antyder en økt risiko for abort samt hjertemisdannelser og gastroschisis etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i graviditeten. Risikoen antas å øke med økende dose og behandlingsvarighet. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser økte fra <1 % til ca. 1,5 %. Dyrestudier har vist at administrering av en prostaglandinsyntesehemmer kan føre til økt pre- og postimplantasjonstap og embryoføtal letalitet. Hos dyr som har fått prostaglandinsyntesehemmer i løpet av den organogenetiske perioden er det i tillegg rapportert økt insidens av ulike misdannelser, inkludert kardiovaskulære.

Fra og med uke 20 av graviditeten kan bruk av ibuprofen føre til oligohydramnion som følge av nedsatt nyrefunksjon hos fosteret. Dette kan oppstå kort tid etter påbegynt behandling, og er vanligvis reversibelt ved seponering. I tillegg er det rapportert innsnevring av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester, som i de fleste tilfeller forsvant da behandlingen opphørte. Ibuprofen skal derfor ikke gis i første og andre trimester av graviditeten, med mindre det er strengt nødvendig. Dersom ibuprofen brukes av en kvinne som prøver å bli gravid, eller i løpet av første og andre trimester av graviditeten, skal dosen være så lav som mulig og behandlingsvarigheten så kort som mulig. Antenatal overvåking for oligohydramnion og innsnevring av ductus arteriosus bør vurderes etter eksponering for ibuprofen over flere dager fra og med uke 20 av graviditeten. Ibuprofen bør seponeres dersom det påvises oligohydramniose eller innsnevring av ductus arteriosus.

I tredje trimester i graviditeten, kan enhver prostaglandinsyntesehemmer eksponere fosteret for:

- kardiopulmonal toksisitet (prematur innsnevring/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon),
- nedsatt nyrefunksjon, som kan utvikles til nyresvikt med oligohydramnion (se ovenfor)

Moren og det nyfødte barnet, ved slutten av graviditeten:

- mulig forlenget blødningstid, en antiaggregeringseffekt som kan forekomme selv ved svært lave doser.

- hemming av uteruskontraksjon som fører til forsinket eller forlenget fødsel.

Ibuprofen er derfor kontraindisert i tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming

Ibuprofen og dets metabolitter kan i lave konsentrasjoner gå over i morsmelk. Ingen skadelige effekter på spedbarn er hittil kjent. Derfor er det generelt ikke nødvendig å avbryte ammingen under kortidsbruk av anbefalte doser mot smerte og feber.

Fertilitet

Det er enkelte holdepunkter for at legemidler som hemmer cyklooksygenase/prostaglandinsyntesen kan føre til nedsatt fertilitet hos kvinner ved effekt på ovulasjonen. Denne effekten er reversibel ved seponering av behandlingen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ved korttidsbehandling har dette legemidlet ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Listen over bivirkninger omfatter alle bivirkninger som er kjente ved behandling med ibuprofen, også bivirkninger ved langtidsbehandling med høye doser hos pasienter med revmatisme. Angitt frekvens, som også inkluderer tilfeller utover svært sjeldne, er basert på korttidsbruk av daglige doser opptil maksimalt 1200 mg ibuprofen som orale doser og maksimalt 1800 mg som stikkpiller.

For følgende bivirkninger må det tas i betraktning at de hovedsakelig er doseavhengige og varierer interindividuell.

Bivirkninger som er forbundet med ibuprofen er angitt nedenfor, listet i henhold til organklassesystem og frekvens.

Frekvenser definert som:

Svært vanlige: $\geq 1/10$	Vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Sjeldne: $\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$
Svært sjeldne: $< 1/10\,000$	Ikke kjent: kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

Bivirkningene som oftest er observert er gastrointestinale. Bivirkninger er for det meste doseavhengige, spesielt risiko for gastrointestinal blødning, som avhenger av doseringsområde og behandlingsvarighet. Magesår, perforasjon eller gastrointestinale blødninger, noen ganger fatale, spesielt hos eldre, kan forekomme (se pkt. 4.4). Kvalme, oppkast, diaré, flatulens, konstipasjon, dyspepsi, abdominalsmerter, melena, hematemese, ulcerøs stomatitt, forverring av kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.4) er rapportert etter administrering. Gastritt er observert, men med lavere hyppighet.

Ødem, hypertensjon og hjertesvikt er rapportert i forbindelse med NSAID-behandling.

Kliniske studier tyder på at bruk av ibuprofen, spesielt ved høye doser (2400 mg daglig), kan være forbundet med med liten økning i risiko for arterielle trombotiske hendelser (f.eks. hjerteinfarkt eller slag) (se pkt. 4.4).

Forverring av infeksjonsrelaterte betennelser (f.eks. utvikling av nekrotiserende fasciitt) som er sammenfallende med bruk av NSAIDs er rapportert. Dette er trolig forbundet med virkningsmekanismen til NSAIDs.

Dersom tegn på infeksjon oppstår eller forverres under bruk av Nurofen, anbefales det at pasienten umiddelbart oppsøker lege. Det må undersøkes om behandling med antiinfektiv/antibiotika er indisert.

Ved langtidsbehandling skal blodcelletall kontrolleres regelmessig.

Pasienten skal instrueres om å seponere Nurofen og kontakte lege umiddelbart ved symptomer på overfølsomhet. Slike reaksjoner kan også forekomme ved første gangs bruk, og umiddelbar assistanse fra lege er nødvendig.

Pasienten skal instrueres om å seponere legemidlet og oppsøke lege dersom kraftige smerter i øvre del av abdomen, melena eller hematemese oppstår.

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært sjeldne	Forverring av infeksjonsrelaterte betennelser (f.eks. utvikling av nekrotiserende fasciitt), i spesielle tilfeller kan alvorlige komplikasjoner i hud og bløtvev oppstå under en varicellainfeksjon.
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Hematopoetiske sykdommer (anemi, leukopeni, trombocytopeni, pancytopeni, agranulocytose). Første tegn er: feber, sår hals, overfladiske munnsår, influensalignende symptomer, kraftig utmattelse, blødning i nese og hud og blåmerker. I slike tilfeller må pasienten instrueres om å seponere legemidlet, unngå selvmedisinering med analgetika eller antipyretika og oppsøke lege.
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner som ¹ , urtikaria og pruritus.
	Svært sjeldne	Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner. Symptomer kan være hevelse i ansikt, tunge og svelg, dyspné, takykardi, hypotensjon (anafylaksi, angioødem eller alvorlig sjokk). Forverring av astma.
	Ikke kjent	Luftveisforstyrrelser som omfatter astma, bronkospasme og dyspné.
Psykiatriske lidelser	Svært sjeldne	Psykotiske reaksjoner, depresjon.
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Forstyrrelser i sentralnervesystemet slik som hodepine, svimmelhet, søvnløshet, agitasjon, irritabilitet eller tretthet.
	Svært sjeldne	Aseptisk meningitt ²
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	Sjeldne	Tinnitus
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Hjertesvikt, palpitasjoner og ødem, myokardinfarkt.
Karsykdommer	Svært sjeldne	Hypertensjon, vaskulitt.
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Gastrointestinale plager slik som abdominalsmerter, kvalme og dypepsi, diaré, flatulens, konstipasjon, halsbrann, oppkast og mindre gastrointestinalt blodtap som i spesielle tilfeller kan føre til anemi.

	Mindre vanlige	Gastrointestinale sår, perforasjon eller gastrointestinal blødning, ulcerøs stomatitt, forverring av kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.4), gastritt.
	Svært sjeldne	Øsofagitt og dannelse av intestinale, diafragmalignende strikturer, pankreatitt.
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Nedsatt leverfunksjon, leverskade, spesielt ved langtidsbehandling, leversvikt, akutt hepatitt.
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Ulike hudutslett.
	Svært sjeldne	Alvorlige former for hudreaksjoner, slik som bulløse reaksjoner inkludert Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme og toksisk epidermal nekrolyse, alopesi
	Ikke kjent	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) lysømfintlighetsreaksjoner
Sykdommer i nyre og urinveier	Sjeldne	Nyrevevsskade (papillær nekrose) og økte serumkonsentrasjoner av urea kan også forekomme, økte serumkonsentrasjoner av urinsyre.
	Svært sjeldne	Dannelse av ødemer, spesielt hos pasienter med arteriell hypertensjon eller nedsatt nyrefunksjon, nefrotisk syndrom, interstitiell nefritt som kan være ledsaget av akutt nyresvikt.
Undersøkelser	Sjeldne	Nedsatt hemoglobinnivå.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

¹Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert etter behandling med ibuprofen. Disse kan omfatte (a) ikke-spesifikk allergisk reaksjon og anafylaksi (b) luftveisforstyrrelser som omfatter astma, forverret astma, bronkospasme eller dyspné, eller (c) diverse hudforstyrrelser, inkludert ulike utslett, pruritus, urtikaria, purpura, angioødem og mer sjeldent, eksfoliative og bulløse dermatoser (inkludert toksisk, epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme).

²Den patologiske mekanismen for legemiddelindusert aseptisk meningitt er ikke fullstendig klarlagt. Tilgjengelige data fra NSAID-relatert aseptisk meningitt antyder imidlertid en immunreaksjon (på grunn av midlertidig sammenheng mellom legemiddelinntak og bortfall av symptomer etter seponering). Merk at enkelttilfeller av symptomer på aseptisk meningitt (slik som nakkestivhet, hodepine, kvalme, oppkast, feber eller tåketilstand) er observert under bruk av ibuprofen hos pasienter med eksisterende autoimmune sykdommer (slik som systemisk lupus erythematosus, blandet bindevevssykdom).

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

Ibuprofendoser på >400 mg/kg kan gi symptomer på toksisitet. Risiko for toksiske effekter kan ikke utelukkes for doser >100 mg/kg.

a) Symptomer på overdosering

Symptomer på overdosering kan omfatte kvalme, oppkast, abdominalsmerter eller mer sjeldent diaré. Nystagmus, tåkesyn, tinnitus, hodepine og gastrointestinale blødninger er også mulig. Ved mer alvorlig forgiftning er toksisitet observert i sentralnervesystemet, manifestert som vertigo, svimmelhet, døsigheit og av og til opphisselse og desorientering, tap av bevissthet eller koma. Tilfeller av kramper

kan av og til forekomme. Ved alvorlig forgiftning kan metabolsk acidose forekomme. Hypotermi og hyperkalemi kan forekomme og protrombintiden/INR kan bli forlenget, sannsynligvis på grunn av påvirkning av sirkulerende blodkoagulasjonsfaktorer. Akutt nyresvikt, leverskade, hypotensjon, respirasjonsdepresjon og cyanose kan forekomme. Forverring av astma er mulig hos astmatikere.

b) Behandling

Ingen spesifikk antidot er tilgjengelig.

Behandling bør være symptomatisk og støttende og bør omfatte sikring av frie luftveier og overvåkning av hjertet og vitale tegn inntil stabilisering. Oral administrering av aktivt kull eller gastrisk tømming bør vurderes innen 1 time etter inntak av potensielt toksisk mengde. Dersom ibuprofen allerede er absorbert, kan alkaliske substanser administreres for å fremme utskillelse av ibuprofensyre i urin. Hyppige eller langvarige kramper bør behandles med intravenøs diazepam eller lorazepam. Bronkodilatorer bør gis ved astma. Giftinformasjonen bør kontaktes for medisinske råd.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ekskl. steroider, propionsyrederivater, ATC-kode: M01A E01.

Ibuprofen er et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID) som har vist effekt i vanlige dyreeksperimentelle inflammasjonsmodeller ved hemming av prostaglandinsyntesen. Hos mennesker reduserer ibuprofen smerte, hevelser og feber forårsaket av betennelse. Ibuprofen har også en reversibel hemmende effekt på blodplateaggregering.

Den kliniske effekten av ibuprofen er vist ved symptomatisk behandling av mild til moderat smerte, slik som tannverk og hodepine og ved symptomatisk behandling av feber.

Analgetisk dose hos barn er 7-10 mg/kg per dose og maksimal dose er 30 mg/kg/dag. Nurofen inneholder ibuprofen som i en åpen studie viste en innsettende antipyretisk effekt etter 15 minutter. Feber nedsettes hos barn i inntil 8 timer.

Eksperimentelle data indikerer at ibuprofen, ved samtidig bruk, kan konkurrere med og dermed hemme effekten av lave doser acetylsalisylsyre på blodplateaggregering. Enkelte farmakodynamiske studier viser redusert effekt av acetylsalisylsyre på dannelse av tromboksan eller blodplateaggregering ved inntak av enkeltdoser på 400 mg ibuprofen innen 8 timer før eller innen 30 minutter etter inntak av 81 mg acetylsalisylsyre (med umiddelbar frisetting). Selv om det er usikkerhet med hensyn til ekstrapolering av disse dataene til klinisk bruk, kan det ikke utelukkes at regelmessig langtidsbruk av ibuprofen kan redusere den hjertebeskyttende effekten av lave doser acetylsalisylsyre. Ingen klinisk relevant effekt er regnet som sannsynlig ved sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 4.5).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ikke utført spesielle farmakokinetikkstudier hos barn. Data fra litteraturen bekrefter at absorpsjon, metabolisme og eliminasjon av ibuprofen hos barn foregår på samme måte som hos voksne.

Etter peroral administrering absorberes ibuprofen delvis i magen og deretter fullstendig i tynntarmen. Etter hepatisk metabolisme (hydroksylering, karboksylering, konjugering) elimineres de farmakologisk inaktive metabolittene fullstendig, hovedsakelig renalt (90 %), men også via gallen. Eliminasjonshalveringstiden hos friske personer samt pasienter med lever- eller nyresykdom, er 1,8-3,5 timer. Plasmaproteinbindingen er ca. 99 %.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til ibuprofen kan være ulik hos pasienter med ulike grader av nedsatt nyrefunksjon, siden ibuprofen og dets metabolitter primært elimineres via nyrene. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er det rapportert nedsatt proteinbinding, økte plasmanivåer av totalibuprofen og ubundet (S)-ibuprofen, høyere AUC-verdier for (S)-ibuprofen og økt enantiomerisk AUC-ratio (S/R), sammenlignet med friske frivillige. Hos pasienter med terminal nyresykdom som får dialyse, var gjennomsnittlig fri fraksjon av ibuprofen ca. 3 % sammenlignet med ca. 1 % hos friske frivillige. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan føre til akkumulering av ibuprofenmetabolitter. Betydningen av denne effekten er ikke kjent. Metabolittene kan fjernes ved hemodialyse (se også pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Alkoholrelatert leversykdom med mild til moderat nedsatt leverfunksjon førte ikke til omfattende endringer i farmakokinetiske parametre. Leversykdom kan endre fordelingskinetikken til ibuprofen. En gjennomsnittlig dobling av halveringstid og signifikant lavere enantiomerisk AUC-ratio (S/R), noe som tyder på nedsatt metabolsk inversjon av (R)-ibuprofen til aktiv (S)-enantiomer, ble observert hos cirrhotiske pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh score 6-10), sammenlignet med friske frivillige (se også pkt. 4.3).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Subkronisk og kronisk toksisitet av ibuprofen i dyrestudier viste seg hovedsakelig som lesjoner og sår i mage-tarmkanalen. Studier *in vitro* og *in vivo* ga ingen kliniske relevante holdepunkter for at ibuprofen har mutagent potensial. I studier hos rotte og mus ble det ikke funnet holdepunkter for karsinogene effekter av ibuprofen.

Ibuprofen hemmet ovulasjon hos kanin og førte til implantasjonsforstyrrelser hos flere dyrearter (kanin, rotte, mus). Eksperimentelle studier hos rotte og kanin har vist at ibuprofen krysser placenta. Administrering av maternotoksiske doser førte til økt insidens av misdannelser (ventrikulære septaldefekter) hos rotteavkom.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Nurofen 40 mg/ml mikstur, suspensjon med appelsinsmak:

Sitronsyremonohydrat

Natriumsitrat

Natriumklorid

Sakkarinnatrium

Polysorbat 80

Domifenbromid

Maltitol, flytende

Glyserol

Xantangummi

Appelsinsmak (inneholder hvetestivelse)

Vann, renset

Nurofen 40 mg/ml mikstur, suspensjon med jordbærsmak:

Sitronsyremonohydrat

Natriumsitrat

Natriumklorid

Sakkarinnatrium

Polysorbat 80

Domifenbromid

Maltitol, flytende

Glyserol
Xantangummi
Jordbærsmak (inneholder propylenglykol)
Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

50 ml, 100 ml og 150 ml flaske: 2 år.

30 ml flaske: 1 år.

Holdbarhet etter åpning av flasken: 6 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ravfargede flasker av polyetylentereftalat (PET) med en hvit, barnesikret kork av polyetylen med høy tetthet (HDPE) som er utstyrt med en innsats av polyetylen med lav tetthet (LDPE).

Pakningen inneholder måleutstyr:

5 ml oral sprøyte som består av en sylinder av polyetylen (PE) og stempel av polypropylen (PP), merket med 1,25 ml, 2,5 ml, 3,75 ml og 5 ml.

Flaskene inneholder 30, 50, 100 eller 150 ml mikstur, suspensjon.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Reckitt Benckiser Healthcare (Scandinavia) A/S
Vandtårnsvej 83A
DK-2860 Søborg
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Nurofen 40 mg/ml mikstur, suspensjon med appelsinsmak: 08-6424

Nurofen 40 mg/ml mikstur, suspensjon med jordbærsmak: 08-6425

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. februar 2011
Dato for siste fornyelse: 22. august 2015

10. OPPDATERINGSDATO

18.08.2023