

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ibuprofen Zentiva 400 mg filmdrasjerte tabletter
Ibuprofen Zentiva 600 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 400 mg filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg ibuprofen.
Hver 600 mg filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg ibuprofen.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Ibuprofen Zentiva 400 mg: hvite til off-white, avrundede filmdrasjerte tabletter med diameter på 12 mm.

Ibuprofen Zentiva 600 mg: hvite til off-white, avlange filmdrasjerte tabletter med størrelse på 17 x 10 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Revmatiske tilstander som leddgikt (f.eks. revmatoid artritt inkludert juvenil revmatoid artritt), ikke-artikulære revmatiske tilstander, andre muskel- og leddsykdommer og bløtvevsskader.

Ibuprofen Zentiva anbefales til voksne og ungdom over 40 kg (over 12 år).

Ibuprofen Zentiva 400 mg brukes også til kortvarig symptomatisk behandling av milde til moderate smerter, migrene, primær dysmenoré og/eller feber.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandlingen bør starte med den laveste effektive dose, som deretter kan justeres avhengig av den terapeutiske responsen og eventuelle bivirkninger.

Maksimal enkeltdose bør ikke overstige 800 mg ibuprofen til voksne og 600 mg ibuprofen til ungdom.

Bivirkninger kan minimeres ved å bruke den laveste effektive dosen i kortest mulig varighet for å kontrollere symptomene (se pkt. 4.4).

Revmatiske tilstander

Ved langtidsbehandling av revmatiske tilstander bør en lav vedlikeholdsdose være målet.

Voksne:

Vanlig dose er 400-600 mg 3 ganger daglig med et intervall på minst 4-6 timer. Vedlikeholdsdoser på 600 mg-1200 mg daglig kan være effektive hos noen pasienter. Ved akutte og alvorlige tilstander kan dosen økes til maksimalt 2400 mg fordelt på 3 doser på 800 mg eller 4 doser på 600 mg.

Ungdom over 40 kg (over 12 år):

Den anbefalte dosen er 20 mg pr. kg til maksimalt 40 mg pr. kg kroppsvekt daglig med maksimalt daglig dose 2400 mg fordelt på 3-4 doser på 400 mg eller 600 mg.

Milde til moderate smerter og akutte smerter og feber ved forkjølelse

Voksne og ungdom over 40 kg (over 12 år):

400 mg gis som en enkeltdose, eller 3 ganger om dagen med et intervall på minst 4-6 timer.

Dosering til migrene hodepine bør være: 400 mg gis som en enkeltdose, hvis nødvendig 400 mg med et intervall på 4-6 timer.

Den maksimale daglige dosen bør ikke overstige 1200 mg.

Primær dysmenoré

Voksne og ungdom over 40 kg (over 12 år):

400 mg 1-3 ganger om dagen, med et intervall på minst 4-6 timer, ved behov. Behandlingen startes ved første tegn til menstruasjonsproblemer. Den maksimale daglige dosen bør ikke overstige 1200 mg.

Pediatrisk populasjon

Ibuprofendosen til barn og ungdom avhenger av pasientens alder og kroppsvekt.

Ibuprofen Zentiva er ikke egnet til bruk hos ungdom som veier mindre enn 40 kg eller er yngre enn 12 år.

Spesielle populasjoner

Eldre

NSAIDs bør brukes med spesiell forsiktighet hos eldre pasienter som er mer utsatt for bivirkninger og har økt risiko for potensielt dødelig gastrointestinal blødning, sårdannelse eller perforasjon (se pkt. 4.4). Hvis behandling anses som nødvendig, bør den laveste dosen i kortest mulig varighet som er nødvendig for å kontrollere symptomene brukes. Behandlingen bør revurderes med jevne mellomrom og seponeres hvis ingen bedring er oppnådd eller intoleranse oppstår.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon bør dosen holdes så lav som mulig i kortest mulig varighet som er nødvendig for å kontrollere symptomene og nyrefunksjonen overvåkes. (Dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nyresvikt, se pkt. 4.3)

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon bør dosen holdes så lav som mulig i kortest mulig varighet for å kontrollere symptomene. (Dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter med alvorlig leversvikt, se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Tabletten svelges med et glass vann.

Tabletten skal ikke knuses, tygges eller suges for å unngå irritasjon i magen eller halsen.

Det er anbefalt at Ibuprofen Zentiva tas sammen med mat for pasienter med sensitiv mage.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Anamnese med overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. bronkospasme, astma, rhinitt, angioødem eller urtikaria) assosiert med inntak av acetylsalisylsyre (ASA) eller andre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).
- Hos pasienter med koagulasjonsforstyrrelser og tilstander som involverer økt blødningstendens.

- Aktiv eller tidligere tilbakevendende eller eksisterende peptisk sår/blødning (to eller flere forskjellige episoder med påvist sårdannelse eller blødning).
- Anamnese med gastrointestinal blødning eller perforasjon, relatert til tidligere NSAIDs-behandling.
- Cerebrovaskulære eller annen aktiv blødning.
- Forstyrrelser av hematopoiese.
- Alvorlig leversvikt eller alvorlig nyresvikt.
- Alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse IV).
- I tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.6).
- Pasienter med alvorlig dehydrering (forårsaket av oppkast, diaré eller utilstrekkelig væskeinntak).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av ibuprofen samtidig med NSAIDs inkludert cyklooksygenase-2 selektive hemmere øker risikoen for bivirkninger og bør unngås.

Pasienter med astma bør søke råd hos legen før de bruker ibuprofen (se nedenfor).

Bivirkninger kan minimeres ved å bruke den lavest mulige effektive dosen i kortest mulig varighet som er nødvendig for å kontrollere symptomene (se gastrointestinale og kardiovaskulære risikoer nedenfor). Pasienter som behandles med NSAIDs over lengre tid bør gjennomgå regelmessig medisinsk tilsyn for å overvåke for bivirkninger.

Ibuprofen bør kun administreres under streng vurdering av nytte/risiko-forholdet under følgende tilstander:

- Systemisk lupus erythematosus (SLE) eller andre autoimmune sykdommer.
- Medfødt forstyrrelse av porfyrinmetabolismen (f.eks. akutt intermitterende porfyri).
- Første og andre trimester av svangerskapet.
- Amming.

Spesiell forsiktighet må utvises i følgende tilfeller:

- Gastrointestinale sykdommer inkludert kronisk inflammatorisk tarmsykdom (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom).
- Hjertesvikt og hypertensjon.
- Nedsatt nyrefunksjon.
- Leverdysfunksjon.
- Koagulasjonsdefekter.
- Allergier, høysnue, kronisk hevelse i neseslimhinnen, adenoider, kronisk obstruktiv lungesykdom eller bronkial astma.
- Umiddelbart etter større kirurgiske inngrep.

Gastrointestinal blødning, sårdannelse og perforering

Gastrointestinal (GI) blødning, sårdannelse eller perforering, som kan være dødelig, har blitt rapportert med alle typer NSAIDs når som helst under behandlingen, med eller uten forvarsel eller tidligere alvorlige GI-hendelser.

Risikoen for GI-blødning, ulcerasjon eller perforasjon er økt med høyere NSAID-doser, hos pasienter som tidligere har hatt sår, særlig hvis såret har vært komplisert av blødning eller perforasjon (se pkt. 4.3), og hos eldre. Disse pasientene bør starte behandlingen med den laveste tilgjengelige dosen. Kombinasjonsbehandling med beskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehemmere) bør vurderes for disse pasientene, også for pasienter som samtidig trenger lavdose acetylsalisylsyre, eller andre legemidler som kan øke gastrointestinal risiko (Se nedenfor og pkt. 4.5).

Pasienter med tidligere GI-toksisitet, spesielt eldre, bør rapportere alle uvanlige abdominale symptomer (spesielt GI-blødninger), spesielt i de innledende stadiene av behandlingen.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som samtidig får legemidler som kan øke risikoen for sårdannelse eller blødning, slik som orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin eller heparin, selektive serotoninreopptakshemmere eller blodplatehemmende midler som acetylsalisylsyre (se pkt. 4.5).

Hvis GI-blødning eller sårdannelse oppstår med pasienter som får ibuprofen, bør behandlingen avsluttes.

NSAIDs bør gis med forsiktighet til pasienter med gastrointestinale sykdommer (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom) i anamnesen da deres tilstand kan forverres. (Se pkt. 4.8).

Eldre

Eldre har en økt forekomst av bivirkninger ved bruk av NSAIDs, spesielt gastrointestinal blødning og perforering som kan være dødelig (se pkt. 4.2).

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter

Monitorering og veiledning er nødvendig for pasienter som tidligere har hatt hypertensjon og/eller mild til moderat hjertesvikt med stuvning, fordi væskeretensjon, hypertensjon og ødem er rapportert i sammenheng med behandling med NSAIDs.

Kliniske studier og epidemiologisk data indikerer at bruk av ibuprofen, spesielt ved høye doser (2400 mg/dag) og langvarig bruk, kan være assosiert med en liten økt risiko for arterielle trombotiske hendelser (f.eks. 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 skal 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 av pasienter med risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus og røyking), spesielt ved behov for høye doser av ibuprofen (2400 mg/dag).

Hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er rapportert i svært sjeldne tilfeller ved bruk av NSAIDs (se pkt. 4.8). Slike bivirkninger kan være dødelige. Pasienter 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 legemidler som inneholder ibuprofen. Ibuprofen bør seponeres umiddelbart hvis det oppstår symptomer slik som hudutslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på hypersensitivitet.

Unntaksvis kan vannkopper (varicella) føre til utbrudd av alvorlige hud- og bløtvevsinfeksiøse komplikasjoner. Det kan ikke utelukkes at NSAID kan forverre disse infeksjonene. Derfor anbefales det at ibuprofen unngås i tilfeller av vannkopper.

Nyrepåvirkning

Ibuprofen kan forårsake retensjon av natrium, kalium og væske hos pasienter som ikke tidligere har lidd av nyresykdommer på grunn av dets effekt på nyreperfusjon. Dette kan forårsake ødem, eller kan til og med føre til hjertesvikt eller hypertensjon hos predisponerte pasienter.

Som med andre NSAIDs, har langvarig administrering av ibuprofen til dyr ført til papillær nekrose i nyrene og andre patologiske nyreforandringer. Hos mennesker har det vært rapporter om akutt

interstitiell nefritt med hematuri, proteinuri og noen ganger nefrotisk syndrom. Tilfeller av nyretoksisitet er også observert hos pasienter hvor prostaglandiner spiller en kompensere rolle i vedlikehold av nyreperfusjon. Hos disse pasientene kan administrering av NSAIDs forårsake en doseavhengig reduksjon i prostaglandinsyntesen og sekundært i nyrenes blodgjennomstrømning, noe som kan utløse nyredekompensasjon. Pasienter med størst risiko for å lide av denne reaksjonen er de med nyredysfunksjon, hjertesvikt, leverdysfunksjon, de som tar diuretika og ACE-hemmere, og eldre. Seponering av NSAID-behandling etterfølges vanligvis av gjenoppretting til tilstanden før behandling.

Maskering av symptomer på underliggende infeksjoner

Ibuprofen Zentiva kan maskere symptomer på infeksjon, noe som kan føre til forsinket oppstart av riktig behandling og dermed forverre følgene av infeksjon. Dette er observert ved bakteriell samfunnservert lungebetennelse og bakterielle komplikasjoner til vannkopper. Når Ibuprofen Zentiva brukes til lindring av feber og smerter relatert til infeksjon, anbefales overvåking av infeksjonen. Ved behandling utenfor sykehus skal pasienten kontakte lege dersom symptomene vedvarer eller forverres.

Andre forsiktighetsregler

Alvorlige akutte overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. anafylaktisk sjokk) har blitt observert svært sjelden. Ved de første tegn på overfølsomhetsreaksjon etter inntak/administrering av Ibuprofen Zentiva må behandlingen seponeres. Nødvendige medisinske tiltak, i tråd med symptomene, skal igangsettes av helsepersonell.

Bronkospasme, urtikaria eller angioødem kan utløses hos pasienter som lider av eller som tidligere har hatt bronkial astma, kronisk rhinitt, bihulebetennelse, nesepolypper, adenoider eller allergiske sykdommer.

Langvarig bruk av alle typer smertestillende midler mot hodepine kan gjøre dem verre. Hvis denne situasjonen oppleves eller mistenkes, bør medisinsk råd søkes og behandlingen bør avbrytes. Diagnosen medikamentrelatert hodepine (MOH) bør mistenkes hos pasienter som har hyppig eller daglig hodepine til tross for (eller på grunn av) regelmessig bruk av legemidler mot hodepine.

Generelt kan det vanemessige inntaket av smertestillende midler, spesielt kombinasjonsbruk av forskjellige smertestillende midler, forårsake permanent nyreskade og risiko for nyresvikt (analgetisk nefropati). Denne risikoen kan øke under fysisk belastning forbundet med tap av salt og dehydrering, og bør derfor unngås.

Under behandling med ibuprofen har noen tilfeller med symptomer på aseptisk meningitt, som stiv nakke, hodepine, kvalme, oppkast, feber eller desorientering blitt observert hos pasienter med autoimmune sykdommer (som systemisk lupus erythematosus, blandet bindevevssykdom).

Ibuprofen kan midlertidig hemme blodplateaggregering og forlenge blødningstiden. Pasienter med koagulasjonsdefekter eller på antikoagulasjonsbehandling bør derfor observeres nøye.

Ved langtidsbehandling med ibuprofen er periodisk overvåking av lever- og nyrefunksjon samt blodtelling nødvendig, spesielt hos høyrisikopasienter.

Samtidig inntak av alkohol bør unngås siden det kan forsterke bivirkninger av NSAIDs, spesielt hvis det påvirker mage-tarmkanalen eller sentralnervesystemet.

Pasienter som bruker ibuprofen bør si fra til legen sin ved tegn eller symptomer på gastrointestinale sår eller blødninger, tåkesyn eller andre øyesymptomer, hudutslett, vektøkning eller ødem.

Pediatrik populasjon

Det er risiko for nedsatt nyrefunksjon hos dehydrerte barn og ungdommer.

Ibuprofen Zentiva inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av ibuprofen og følgende stoffer bør unngås:

Acetylsalisylsyre, lav dose: Eksperimentelle data tyder på at ibuprofen kan hemme effekten av lavdose acetylsalisylsyre på blodplateaggregering når de brukes samtidig. Begrensningene til disse dataene og usikkerheten med hensyn til ekstrapolering av *ex vivo*-data til den kliniske situasjonen innebærer imidlertid at ingen sikre konklusjoner kan trekkes for vanlig bruk av ibuprofen, og ingen klinisk relevant effekt anses å være sannsynlig for sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 5.1). Samtidig administrering av ibuprofen og acetylsalisylsyre anbefales generelt ikke, på grunn av potensialet for økte bivirkninger.

Andre NSAIDs, inkludert salisylater: Som et resultat av synergistiske effekter kan samtidig bruk av flere NSAIDs øke risikoen for gastrointestinale sår og blødninger. Samtidig administrering av ibuprofen og andre NSAIDs bør derfor unngås (se pkt. 4.4).

Antikoagulantia: NSAIDs kan forsterke effekten av antikoagulantia, som warfarin eller heparin (se pkt. 4.4). Ved samtidig behandling anbefales overvåking av koagulasjonstilstanden.

Tiklopidin: NSAIDs bør ikke kombineres med tiklopidin på grunn av risiko for en tilleggseffekt på hemming av blodplatefunksjonen.

Metotreksat: NSAID hemmer den tubulære sekresjonen av metotreksat og visse metabolske interaksjoner kan oppstå som resulterer i redusert utskillelse av metotreksat. Følgelig bør man ved høydosebehandling med metotreksat alltid unngå å foreskrive NSAIDs (se nedenfor).

Hjerteglykosider (f.eks. digoksin): NSAIDs kan forverre hjertesvikt, redusere GFR og øke plasmanivåene av hjerteglykosider. Overvåking av serum digoksin anbefales.

Mifepriston: Hvis NSAIDs brukes innen 8-12 dager etter administrering av mifepriston, kan det redusere effekten av mifepriston.

Sulfonylurea: NSAIDs kan øke den hypoglykemiske effekten av sulfonylurea. Ved samtidig behandling anbefales overvåking av blodsukkernivået.

Zidovudin: Det er bevis på økt risiko for hemartrose og hematom hos hiv-positive hemofilipasienter som samtidig får zidovudin og ibuprofen. Det kan være økt risiko for hematotoksisitet ved samtidig bruk av zidovudin og NSAIDs. Det anbefales å ta blodtelling 1-2 uker etter oppstart av behandling med disse to legemidlene.

Ibuprofen (som andre NSAIDs) bør kun tas med forsiktighet i kombinasjon med følgende stoffer:

Moklobemid: Forsterker effekten av ibuprofen.

Fenytoin, litium: Samtidig administrering av ibuprofen med fenytoin eller litiumpreparater kan øke serumnivået til disse legemidlene. Kontroll av serumlitiumnivået er nødvendig, og det anbefales å sjekke serumnivåene av fenytoin.

Diuretika og antihypertensiva: Diuretika og ACE-hemmere kan øke nefrotoksisiteten til NSAIDs. NSAIDs kan redusere effekten av diuretika og andre antihypertensiva, inkludert ACE-hemmere og betablokkere. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon), kan samtidig bruk av en ACE-hemmer og angiotensin II-antagonist med et cyklooksigenasehemmende legemiddel føre til ytterligere svekkelse av nyrefunksjonen og videre til

akutt nyresvikt. Dette er vanligvis reversibelt. En slik kombinasjon bør derfor kun brukes med forsiktighet, spesielt hos eldre pasienter. Pasientene må instrueres om å drikke tilstrekkelig med væske, og periodisk overvåking av nyreverdiene bør vurderes for tiden umiddelbart etter oppstart av kombinasjonsbehandlingen.

Samtidig administrering av ibuprofen og kaliumsparende diuretika eller ACE-hemmere kan føre til hyperkalemi. Nøye overvåking av kaliumnivåer er nødvendig.

Kaptopril: Eksperimentelle studier indikerer at ibuprofen motvirker effekten av kaptopril på økt natriumutskillelse.

Aminoglykosider: NSAIDs kan bremse elimineringen av aminoglykosider og øke deres toksisitet.

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs): Økt risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

Ciklosporin: Risikoen for nyreskade av ciklosporin øker ved samtidig administrering av visse NSAIDs. Denne effekten kan heller ikke utelukkes for kombinasjonen av ciklosporin og ibuprofen.

Kolestyramin: Samtidig behandling med kolestyramin og ibuprofen resulterer i forlenget og redusert (25 %) absorpsjon av ibuprofen. Legemidlene bør administreres med minst én times intervall.

Takrolimus: Økt risiko for nefrotoksitet.

Metotreksat: Risikoen for en potensiell interaksjon mellom et NSAID og metotreksat bør også tas i betraktning i forbindelse med lavdosebehandling med metotreksat, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Når kombinasjonsbehandling gis, bør nyrefunksjonen overvåkes. Forsiktighet bør utvises hvis både et NSAID og metotreksat gis innen 24 timer, da plasmanivåene av metotreksat kan øke, noe som resulterer i økt toksisitet (se ovenfor).

Ritonavir: Kan øke plasmakonsentrasjonen av NSAIDs.

Probenecid eller sulfinpyrazon: Kan forårsake en forsinkelse i elimineringen av ibuprofen. Den urikosuriske virkningen av disse stoffene er redusert.

Kinolon antibiotika: Data fra dyrestudier indikerer at NSAIDs kan øke risikoen for kramper forbundet med kinolon antibiotika. Pasienter som tar NSAIDs og kinoloner kan ha økt risiko for å utvikle kramper.

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

Blodplatehemmere (f.eks. klopido-rel): Øker risikoen for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

Alkohol, bisfosfonater og okspentifyllin (pentoksifyllin): Kan øke GI-bivirkningene og risikoen for blødninger og sårddannelse.

Baklofen: Økt risiko for baklofen toksisitet.

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) er det vist økt S(+)-ibuprofeneksponering med ca. 80 til 100 %. Reduksjon av ibuprofendosen bør vurderes når potente CYP2C9-hemmere administreres samtidig, spesielt når høydose ibuprofen administreres med enten vorikonazol eller flukonazol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Hemming av prostaglandinsyntesen kan påvirke graviditeten og/eller embryo/fosterutviklingen negativt.

Data fra epidemiologiske studier tyder på økt risiko for spontanabort og hjertemisdannelse og gastroschise etter bruk av en prostaglandinsyntesehemmer tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for kardiovaskulær misdannelse ble økt fra mindre enn 1 %, opp til ca. 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og varighet av behandlingen.

Hos dyr har administrering av en prostaglandinsyntesehemmer vist seg å resultere i økt pre- og post-implantasjonstap og embryo-føtal dødelighet. I tillegg har økt forekomst av ulike misdannelser, inkludert kardiovaskulære, blitt rapportert hos dyr som har fått en prostaglandinsyntesehemmer i løpet av den organogenetiske perioden.

Bruk av ibuprofen fra svangerskapsuke 20 og utover kan medføre for lite fostervann (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 vært rapporter om innsnevring av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester, hvorav de fleste forsvant etter avsluttet behandling. Ibuprofen bør derfor ikke gis under første og andre trimester av svangerskapet med mindre det er strengt nødvendig. Hvis ibuprofen brukes av en kvinne som prøver å bli gravid, eller i løpet av første og andre trimester av svangerskapet, bør dosen holdes så lav og behandlingsvarigheten så kort som mulig. Det skal vurderes om oligohydramnion og innsnevring av ductus arteriosus bør overvåkes dersom ibuprofen anvendes over flere dager fra svangerskapsuke 20 og videre. Ibuprofen skal seponeres dersom redusert mengde fostervann eller innsnevring av ductus arteriosus blir påvist.

I løpet av tredje trimester av svangerskapet kan alle prostaglandinsyntesehemmere utsette

- fosteret for:
 - kardiopulmonal toksisitet (for tidlig innsnevring/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon).
 - nyredysfunksjon, som kan utvikle seg til nyresvikt med oligohydroamniose (se ovenfor).
- moren og det nyfødte barnet ved slutten av svangerskapet for:
 - mulig forlengelse av blødningstiden, en anti-aggregerende effekt som kan oppstå selv ved svært lave doser.
 - hemming av livmorsammentrekninger, som resulterer i forsinket eller forlenget fødsel.

Følgelig er ibuprofen kontraindisert i tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.3).

Amming

Ibuprofen skilles ut i morsmelk, men med terapeutiske doser under korttidsbehandling synes risikoen for påvirkning på spedbarn lite sannsynlig. Hvis lengre behandling er foreskrevet, bør imidlertid tidlig avvenning vurderes.

Fertilitet

Det er noen bevis for at legemidler som hemmer cyklooksigenase/prostaglandinsyntese, kan forårsake svekkelse av kvinnelig fertilitet ved å påvirke eggløsningen. Dette er reversibelt ved seponering av behandlingen (se pkt. 4.4). Hos kvinner som har vansker med å bli gravide eller som er under utredning av infertilitet, bør seponering av ibuprofen vurderes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Siden sentralnervøse bivirkninger som tretthet og svimmelhet kan oppstå ved bruk av ibuprofen i høyere doser, kan reaksjonsevnen og evnen til å delta aktivt i veitrafikken og bruke maskiner i enkelte tilfeller være svekket. Dette gjelder i større grad i kombinasjon med alkohol.

4.8 Bivirkninger

De vanligst observerte bivirkningene er gastrointestinale. Peptiske sår, perforering eller gastrointestinale blødninger, noen ganger dødelige, spesielt hos eldre, kan forekomme (se pkt. 4.4). Kvalme, oppkast, diaré, flatulens, forstoppelse, dyspepsi, magesmerter, melena, hematemese, ulcerøs stomatitt, forverring av kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.4) har blitt rapportert etter administrering. Sjeldnere har gastritt blitt observert.

Bivirkninger er for det meste doseavhengige. Spesielt risikoen for forekomst av gastrointestinale blødninger avhenger av doseringen og behandlingens varighet.

Følgende tabell oppsummerer bivirkninger av ibuprofen delt inn i grupper i henhold til MedDRA-terminologien sammen med deres frekvens: 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 $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært sjeldne	Forverring av infeksjonsrelaterte betennelser (f.eks. utvikling av nekrotiserende fasciitt) sammenfallende med bruk av ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler er beskrevet. Dette er muligens assosiert med virkningsmekanismen til de ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidlene. Symptomene på aseptisk meningitt med nakkestivhet, hodepine, kvalme, oppkast, feber eller endret mental status har blitt observert med ibuprofen. Pasienter med autoimmune sykdommer (SLE, blandet bindevevssykdom) ser ut til å være predisponert.
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Hematopoietiske lidelser (anemi, leukopeni, trombocytopeni, pancytopeni, agranulocytose). De første symptomene eller tegnene kan omfatte: feber, sår hals, overflatesår i munnen, influensalignende symptomer, sterk fatigue, nese- og hudblødninger
	Ikke kjent	Nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner som urticaria, pruritus, purpura og eksantem samt astmaanfall (noen ganger med hypotensjon)
	Sjeldne	Lupus erythematosus syndrom
	Svært sjeldne	Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner. Symptomene kan omfatte: ansiktsødem, hevelse i tungen, indre hevelse av larynx med innsnevring av luftveiene, dyspné, takykardi,

		blodtrykksfall til punktet av et livstruende sjokk
Psykiatriske lidelser	Sjeldne	Depresjon, forvirring, hallusinasjoner
	Svært sjeldne	Psykotiske reaksjoner
	Ikke kjent	Angst
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine, somnolens, vertigo, fatigue, agitasjon, svimmelhet, søvnløshet, irritabilitet
	Svært sjeldne	Aseptisk meningitt
	Ikke kjent	Optikusnevritt, parestesi
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Synsforstyrrelser
	Sjeldne	Toksisk amblyopi
Sykdommer i øre og labyrint	Svært sjeldne	Tinnitus
	Ikke kjent	Hørselshemming
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Rhinitt, bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Gastrointestinale sykdommer, som halsbrann, dyspepsi, magesmerter og kvalme, oppkast, flatulens, diaré, forstoppelse
	Vanlige	Gastrointestinale sår, noen ganger med blødning og perforering (se pkt. 4.4), okkult blodtap som kan føre til anemi, melena, hematemese, ulcerøs stomatitt, kolitt, forverring av kolitt og Crohns sykdom, komplikasjoner av tykktarmsdivertikler (perforasjon, fistel)
	Mindre vanlige	Gastritt
	Svært sjeldne	Øsofagitt, pankreatitt, tarmforsnevring
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Leverdysfunksjon, leverskade, spesielt ved langvarig bruk, leversvikt, akutt hepatitt, gulsott
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Fotosensitivitet, hudutslett
	Svært sjeldne	Alvorlige former for hudreaksjoner (erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, bulløse reaksjoner inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, alopeci, nekrotiserende fasciitt). I unntakstilfeller kan det oppstå alvorlige hudinfeksjoner og bløtvevskomplikasjoner ved varicellainfeksjon
	Ikke kjent	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)

Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Utvikling av ødem, spesielt hos pasienter med arteriell hypertensjon eller nedsatt nyrefunksjon, nefrotisk syndrom, interstitiell nefritt som kan være assosiert med nyresvikt
	Svært sjeldne	Papillær nekrose i nyrene ved langtidsbruk (se pkt. 4.4)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent	Sykdomsfølelse
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Hjertebank, hjertesvikt, myokardinfarkt, akutt lungeødem, ødem
Karsykdommer	Svært sjeldne	Hypertensjon, vaskulitt
Undersøkelser	Sjeldne	Økning av blodurea-nitrogen, serumtransaminaser og alkalisk fosfatase, reduksjon i hemoglobin- og hematokritverdier, hemming av blodplateaggregering, forlenget blødningstid, reduksjon av serumkalsium, økning i serumurinsyre

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av ibuprofen, spesielt i høye doser (2400 mg daglig) og i langtidsbehandling kan være assosiert med en liten økt risiko for arterielle trombotiske hendelser (f.eks. myokardinfarkt eller slag) (se pkt. 4.4).

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

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

Risiko for symptomer ved doser over 80–100 mg/kg. Ved doser over 200 mg/kg er det risiko for alvorlige symptomer, men med betydelige variasjoner mellom individer. En dose på 560 mg/kg hos et barn på 15 måneder ga alvorlig forgiftning, 3,2 gram hos en 6-åring ga mild til moderat forgiftning, 2,8–4 gram hos en 1½-åring og 6 gram hos en 6-åring ga alvorlig forgiftning selv etter mageskylning, 8 gram hos en voksen ga moderat forgiftning og > 20 gram hos en voksen ga meget alvorlig forgiftning. 8 gram administrert til en 16-åring påvirket nyrene og 12 gram i kombinasjon med alkohol administrert til en tenåring førte til akutt tubulær nekrose.

Symptomer

De dominerende symptomene kommer fra mage-tarmkanalen, f.eks. kvalme, magesmerter, oppkast (eventuelt med blod), og hodepine, tinnitus, forvirring og nystagmus. Ved høye doser: tap av bevissthet, kramper (hovedsakelig hos barn). Bradykardi, blodtrykksfall. Metabolsk acidose, hypernatremi, nyrepåvirkning, hematuri. Muligens leverpåvirkning. Hypotermi og akutt lungesviktsyndrom (ARDS) har noen ganger blitt rapportert.

Behandling

Hvis nødvendig, mageskylling, karbon. Ved gastrointestinale problemer gis syrenøytraliserende midler. Ved hypotensjon gis intravenøs væske og om nødvendig inotropisk støtte. Sørg for tilstrekkelig diurese. Korrigering av syre-base og elektrolyttforstyrrelser. Annen symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, propionsyrederivater, ATC-kode: M01AE01

Ibuprofen er et NSAID som har antiinflammatorisk, smertestillende og febernedsettende aktivitet. Dyrestudier på smerte og betennelse indikerer at ibuprofen effektivt hemmer syntesen av prostaglandiner. Hos mennesker reduserer ibuprofen smerte, muligens forårsaket av betennelse eller forbundet med det, hevelse og feber. Ibuprofen har en hemmende effekt på prostaglandinsyntesen ved å hemme aktiviteten til cyklooksygenase. I tillegg har ibuprofen en hemmende effekt på ADP (adenosin difosfat) eller kollagen-stimulert blodplateaggregering.

Eksperimentelle data tyder på at ibuprofen kompetitivt kan hemme effekten av lavdose acetylsalisylsyre på blodplateaggregering når de doseres samtidig. Noen farmakodynamiske studier viser at når enkeltdoser av ibuprofen 400 mg ble tatt innen 8 timer før eller innen 30 minutter etter dosering av hurtigvirkende acetylsalisylsyre (81 mg), oppstod en redusert effekt av acetylsalisylsyre på dannelsen av tromboksan eller blodplateaggregering. Selv om det er usikkerhet knyttet til ekstrapolering av disse dataene til den kliniske situasjonen, kan det ikke utelukkes at regelmessig, langvarig bruk av ibuprofen kan redusere den hjertebeskyttende effekten av lavdose acetylsalisylsyre. Ingen klinisk relevant effekt anses å være sannsynlig ved sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 4.5).

Ibuprofen hemmer prostaglandinsyntesen i livmoren, og reduserer dermed intrauterin hvile og aktivt trykk, de periodiske livmorssammentrekningene og mengden prostaglandiner som frigjøres i sirkulasjonen. Disse endringene antas å forklare lindring av menstruasjonssmerter. Ibuprofen hemmer prostaglandinsyntesen i nyrene som kan føre til nyresvikt, væskeretensjon og hjertesvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.3).

Prostaglandiner er forbundet med eggøsning, og bruk av legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen kan derfor påvirke fertiliteten til kvinner (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.3).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ibuprofen absorberes raskt fra mage-tarmkanalen med en biotilgjengelighet på 80-90 %. Maksimal serumkonsentrasjon oppnås én til to timer etter administrering. Hvis det administreres sammen med mat, er maksimale serumkonsentrasjoner lavere og oppnås langsommere enn når de tas på tom mage. Mat påvirker ikke den totale biotilgjengeligheten.

Distribusjon

Ibuprofen er i stor grad bundet til plasmaproteiner (99%). Ibuprofen har et lite distribusjonsvolum på ca. 0,12-0,2 l/kg hos voksne.

Biotransformasjon

Ibuprofen metaboliseres raskt i leveren gjennom cytokrom P450, fortrinnsvis CYP2C9, til to primære inaktive metabolitter, 2-hydroksyibuprofen og 3-karboksyibuprofen. Etter oralt inntak av legemidlet vil litt mindre enn 90 % av en oral dose av ibuprofen utskilles i urinen som oksidative metabolitter og deres glukuronidkonjugater. Svært lite ibuprofen skilles ut uendret i urinen.

Eliminasjon

Utskillelsen via nyrene er både rask og fullstendig. Halveringstiden er ca. 2 timer. Utskillelsen av ibuprofen er praktisk talt fullstendig 24 timer etter siste dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Gitt at nyrefunksjon ikke er nedsatt, er det kun små, klinisk ubetydelige forskjeller i farmakokinetisk profil og urinutskillelse mellom unge og eldre.

Barn

Den systemiske eksponeringen av ibuprofen etter vektjustert terapeutisk dosering (5 mg/kg til 10 mg/kg kroppsvekt) hos barn i alderen 1 år eller eldre ser ut til å være lik den hos voksne.

Barn fra 3 måneder til 2,5 år ser ut til å ha et høyere distribusjonsvolum (l/kg) og clearance (l/kg/t) av ibuprofen enn barn fra 2,5 år til 12 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon er det rapportert økt ubundet (S)-ibuprofen, høyere AUC-verdier for (S)-ibuprofen og økte enantiomerisk AUC (S/R)-forhold sammenlignet med friske kontroller.

Hos pasienter med nyresykdom i sluttstadiet som får dialyse var den gjennomsnittlige frie fraksjonen 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 ukjent. Metabolittene kan fjernes ved hemodialyse (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Alkoholisk leversykdom med lett til moderat nedsatt leverfunksjon resulterte ikke i vesentlig endrede farmakokinetiske parametere.

Hos cirrhotiske pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh's skår 6-10) behandlet med racemisk ibuprofen ble det observert en gjennomsnittlig 2-ganger forlengelse av halveringstiden og det enantiomeriske AUC-forholdet (S/R) var signifikant lavere sammenlignet med friske kontroller, noe som tyder på en svekkelse av metabolsk omvending av ®-ibuprofen til den aktive (S)-enantiomeren (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen prekliniske data av relevans for sikkerhetsvurderingen, bortsett fra det som allerede er tatt i betraktning i denne preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Krysskarmellosenatrium

Hypromellose

Stearinsyre

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Drasjélag for Ibuprofen Zentiva 400 mg
Hypromellose
Makrogol
Talkum
Titandioksid (E171)

Drasjélag for Ibuprofen Zentiva 600 mg
Hypromellose
Makrogol
Talkum
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i PVC/Alu blisterpakninger.

Pakningsstørrelser:

Ibuprofen Zentiva 400 mg: 10, 12, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 100, 250 filmdrasjerte tabletter

Ibuprofen Zentiva 600 mg: 10, 20, 30, 40, 50, 100, 250 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy
102 37 Praha 10
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

400 mg: 22-14673

600 mg: 22-14674

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. juni 2022

10. OPPDATERINGSDATO

30.03.2023