

11. januar 2022

PRODUKTRESUMÉ

for

Ibuprofen "B. Braun", infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
30124

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Ibuprofen "B. Braun"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver ml opløsning indeholder 6 mg ibuprofen.

Hver flaske med 100 ml indeholder 600 mg ibuprofen.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml opløsning indeholder 9,15 mg natriumchlorid (3,60 mg natrium).

Hver flaske med 100 ml indeholder 915 mg natriumchlorid (360 mg natrium).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Infusionsvæske, opløsning

Klar og farveløs til lysegul infusionsvæske, opløsning uden partikler.

pH: 6,8-7,8

Osmolaritet: 310-360 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ibuprofen "B. Braun" er indiceret til voksne til kortvarig symptomatisk behandling af akutte moderate smerter, når administration ad intravenøs vej er klinisk berettiget, og andre administrationsveje ikke er mulige.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Bivirkninger kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis, der er nødvendig til at kontrollere symptomerne, i så kort tid som muligt (se pkt. 4.4).

Brugen bør begrænses til situationer, hvor oral administration ikke er hensigtsmæssig. Patienterne skal overgå til oral behandling, så snart det er muligt.

Dette lægemiddel er kun indiceret til kortvarig akut behandling og bør ikke anvendes i mere end 3 dage.

Patienten skal holdes tilstrækkeligt hydreret for at minimere risikoen for mulige renale bivirkninger.

Voksne

En dosis på 600 mg. Hvis det er klinisk berettiget, kan endnu en dosis på 600 mg administreres efter 6-8 timer afhængig af tilstandens sværhedsgrad og patientens respons på behandlingen. Den maksimale daglige dosis er 1.200 mg.

Ældre patienter

Som med alle non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) bør der tages forsigtighedsregler i forbindelse med behandling af ældre patienter, da de generelt er mere tilbøjelige til at få bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8), og da der er større sandsynlighed for, at de har renal, hepatisk og kardiovaskulær dysfunktion og samtidig bruger andre lægemidler. Specifikt anbefales det at administrere den laveste effektive dosis, der er nødvendig til at kontrollere symptomerne, i så kort tid som muligt til denne population. Behandlingen bør revurderes med regelmæssige mellemrum og seponeres, hvis der ikke ses nogen virkning, eller hvis der opstår intolerans.

Nyreinsufficiens

Der bør tages forsigtighedsregler i forbindelse med brug af NSAID'er til patienter med nyreinsufficiens. Hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion bør startdosen reduceres og holdes så lav som muligt i så kort tid, som det er nødvendigt for at kontrollere symptomerne, og nyrefunktionen bør monitoreres. Dette lægemiddel er kontraindiceret hos patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.3).

Leverinsufficiens

Der bør tages forsigtighedsregler i forbindelse med brug af NSAID'er til denne population, selvom der ikke er set forskelle i den farmakokinetiske profil. Patienter med let eller moderat leverinsufficiens bør starte behandlingen med reducerede doser, og dosen bør holdes så lav som muligt i så kort tid som nødvendigt, og de bør overvåges nøje. Dette lægemiddel er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn og unge. Brug af Ibuprofen "B. Braun" er ikke blevet undersøgt hos børn og unge. Derfor er sikkerheden og virkningen ikke klarlagt.

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Ibuprofen "B. Braun" bør kun administreres af kvalificeret sundhedspersonale i omgivelser hvor passende udstyr er tilgængeligt (under behandling).

Opløsningen bør administreres som en intravenøs infusion over 30 minutter.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre NSAID'er eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Anamnese med bronkospasme, astma, rhinitis, angioødem eller urticaria i forbindelse med brug af acetylsalicylsyre (ASA) eller andre non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er).
- Sygdomme, der indebærer øget blødningstendens eller aktiv blødning, såsom trombocytopeni.
- Aktiv(t) eller tidligere tilbagevendende mavesår/-blødning (minimum to episoder med dokumenteret sår dannelse eller blødning).
- Gastrointestinal blødning eller perforation relateret til tidligere NSAID-behandling i anamnesen.
- Cerebrovaskulær eller anden aktiv blødning.
- Svær lever- eller nyreinsufficiens.
- Alvorlig hjerteinsufficiens (NYHA-klasse IV).
- Svær dehydrering (forårsaget af opkastning, diarré eller utilstrækkeligt væskeindtag).
- Graviditet i sidste trimester (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Bivirkninger kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis, der er nødvendig til at kontrollere symptomerne, i så kort tid som nødvendigt (se pkt. 4.8).

Samtidig brug af Ibuprofen "B. Braun" og NSAID'er, herunder selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), bør undgås.

Hyppigheden af bivirkninger af NSAID'er er højere hos ældre patienter, især gastrointestinale blødninger og perforationer, som kan være fatale (se pkt. 4.8).

Gastrointestinale risici

Der er rapporteret om gastrointestinal blødning, sår dannelse eller perforation i forbindelse med behandling med alle NSAID'er. Disse bivirkninger kan være fatale og er indtrådt med eller uden advarselssymptomer eller tidligere tilfælde af alvorlige gastrointestinale hændelser i anamnesen.

Risikoen for gastrointestinal blødning, sår dannelse eller perforation er øget ved højere doser af NSAID, hos patienter med ulcus i anamnesen, især hvis det var kompliceret af blødning eller perforation (se pkt. 4.3), og hos ældre. Disse patienter bør indlede behandlingen med den laveste mulige dosis. Kombinationsbehandling med forebyggende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehæmmere) bør overvejes hos disse patienter og hos patienter, der har brug for samtidig behandling med lave doser acetylsalicylsyre eller andre lægemidler, der kan øge den gastrointestinale risiko (se nedenfor og pkt. 4.5).

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

Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med lægemidler, der kan øge risikoen for sår dannelse eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektive serotoningenoptagshæmmere eller trombocythæmmende midler såsom acetylsalicylsyre (se pkt. 4.5)

Hvis der opstår gastrointestinal blødning eller sår dannelse hos en patient, der får Ibuprofen "B. Braun", skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.3).

NSAID'er bør gives med forsigtighed til patienter med gastrointestinal sygdom (ulcerøs colitis, Crohns sygdom) i anamnesen, da disse sygdomme kan forværres (se pkt. 4.8).

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære virkninger

Kliniske studier tyder på, at brug af ibuprofen, særligt ved høje doser (2.400 mg/dag), kan være forbundet med en let øget risiko for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt eller apopleksi). Samlet set tyder de epidemiologiske studier ikke på, at lave doser af ibuprofen (f.eks. ≤ 1.200 mg/dag) er forbundet med en øget risiko for arterielle trombotiske hændelser.

Patienter med ukontrolleret hypertension, kongestiv venstresidig hjerteinsufficiens (NYHA II-III), bekræftet iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriesygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom bør kun behandles med ibuprofen efter nøje overvejelser, og høje doser (2.400 mg/dag) bør undgås.

Initiering af langvarig behandling hos patienter med risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning) kræver også nøje overvejelse, særligt hvis høje ibuprofendoser (2.400 mg/dag) er nødvendige.

Svære hudreaktioner

Der er rapporteret om meget sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner, indimellem med dødelig udgang, herunder eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse ved anvendelse af NSAID'er (se pkt. 4.8). Patienterne har formentlig højere risiko for at få disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet, idet reaktionen i de fleste tilfælde opstår inden for den første måned af behandlingen. Der er rapporteret om akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) i forbindelse med ibuprofen-holdige lægemidler. Ibuprofen bør seponeres ved de første tegn og symptomer på svære hudreaktioner, f.eks. hududslæt, læsioner i slimhinderne eller andre tegn på overfølsomhed.

Lever- eller nyreinsufficiens

Ibuprofen bør anvendes med forsigtighed hos patienter med lever- eller nyresygdom i anamnesen, og især under samtidig behandling med diuretika, idet hæmningen af prostaglandiner kan forårsage væskeretention og nedsat nyrefunktion. Hos sådanne patienter bør ibuprofen administreres i den laveste mulige dosis, og patientens nyrefunktion bør monitoreres regelmæssigt.

I tilfælde af dehydrering skal det sikres, at patienten får tilstrækkelig væske. Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter, der er dehydrerede, for eksempel på grund af diarré, idet dehydrering kan være en udløsende faktor for udvikling af nyresvigt.

Regelmæssig brug af analgetika, især ved kombination af forskellige analgetiske stoffer, kan føre til nyreskade med risiko for nyreinsufficiens (nefropati forårsaget af analgetika).

Denne risiko er højere hos ældre og hos patienter med nyreinsufficiens, hjertesvigt eller hepatisk dysfunktion og hos patienter, der tager diuretika eller ACE-hæmmere. Efter seponering af NSAID-behandlingen vender patientens nyrefunktion som regel tilbage til samme niveau, som inden behandlingen.

Ligesom andre NSAID'er kan ibuprofen forårsage lette, forbigående stigninger i visse leverfunktionsparametre og betydelige stigninger i aminotransaminaser. Hvis der er betydelig stigning i disse parametre, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.3).

Anafylaktoide reaktioner

I forbindelse med intravenøs infusion anbefales det som standardpraksis at overvåge patienten nøje, især i begyndelsen af infusionen, med henblik på detektion af en eventuel anafylaktisk reaktion over for det aktive stof eller et af hjælpestofferne.

Alvorlige akutte overfølsomhedsreaktioner (f.eks. anafylaktisk shock) ses meget sjældent. Ved det første tegn på en overfølsomhedsreaktion efter administration af Ibuprofen "B. Braun" skal behandlingen stoppes, og der skal iværksættes symptomatisk behandling. Specialuddannet personale skal iværksætte de nødvendige medicinske tiltag med udgangspunkt i symptomerne.

Luftvejssygdomme

Der skal udvises forsigtighed, hvis dette lægemiddel administreres til patienter med nuværende eller tidligere bronkial astma, kronisk rhinitis eller allergiske sygdomme, idet der er indberetninger om, at NSAID'er har forårsaget bronkospasmer, urticaria eller angioødem hos sådanne patienter.

Hæmatologiske virkninger

Ibuprofen kan forårsage midlertidig hæmning af blodpladefunktionen (trombocyttaggregation), hvilket forlænger blødningstiden og øger risikoen for blødning.

Ibuprofen bør kun anvendes med særlig forsigtighed hos patienter, der får acetylsalicylsyre for at hæmme trombocyttaggregationen (se pkt. 4.5 og 5.1).

Patienter med koagulationsforstyrrelser eller patienter, der gennemgår kirurgi, skal derfor monitoreres. Der skal udvises særlig forsigtighed i forbindelse med brug umiddelbart efter større kirurgiske indgreb.

Under længerevarende administration af ibuprofen skal der udføres regelmæssig kontrol af leverværdier, nyrefunktion og blodtællinger.

Ibuprofen bør kun anvendes efter nøje vurdering af fordele/risici hos patienter med arvelige forstyrrelser i porfyrinmetabolismen (f.eks. akut intermitterende porfyri).

Ved samtidig indtag af alkohol og NSAID'er kan bivirkninger relateret til det aktive stof øges, især bivirkninger, der berører mave-tarm-kanalen eller centralnervesystemet.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med visse tilstande, som kan forværres:

- Hos patienter, der reagerer allergisk på andre stoffer, da de også har en øget risiko for at få overfølsomhedsreaktioner ved brug af dette lægemiddel.
- Hos patienter, der lider af høfeber, næsepolypper eller kronisk obstruktive luftvejssygdomme, da de har en øget risiko for at få en allergisk reaktion. Disse

reaktioner kan vise sig som astmaanfald (astma forårsaget af analgetika), Quinckes ødem eller urticaria.

Aseptisk meningitis

Der er rapporteret om tilfælde af aseptisk meningitis i forbindelse med brug af ibuprofen hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE). Selvom der er større sandsynlighed for, at dette indtræder hos patienter med SLE og relaterede bindevævssygdomme, er der også rapporteret om tilfælde hos patienter, som ikke havde nogen underliggende kronisk sygdom. Dette skal derfor tages i betragtning ved administration af denne behandling (se pkt. 4.8).

Oftalmologiske virkninger

Der er rapporteret om sløret eller nedsat syn, skotom og ændringer i farvesynet i forbindelse med oral ibuprofen. Ibuprofen skal seponeres, hvis patienten får sådanne gener, og patienten skal henvises til en oftalmologisk undersøgelse, herunder test af centralt synsfelt og farvesyn.

Andre virkninger

Længerevarende brug af smertestillende midler kan forårsage hovedpine, som ikke må behandles med øgede doser af lægemidlet.

I enkeltstående tilfælde kan varicella forårsage alvorlige infektiøse komplikationer i hud og bløddele. Det kan til dato ikke udelukkes, at NSAID'er bidrager til forværring af sådanne infektioner. Det tilrådes derfor at undgå brug af Ibuprofen "B. Braun" i tilfælde af varicella.

Maskering af symptomer på underliggende infektioner

Ibuprofen kan maskere symptomer på infektion, hvilket kan medføre forsinket påbegyndelse af relevant behandling og dermed en forværring af infektionens udfald. Dette er observeret ved bakteriel samfundserhvervet pneumoni og bakterielle komplikationer til varicella. Når ibuprofen gives som feber- eller smertestillende middel i forbindelse med infektion, bør infektionen overvåges. Hvis patienten ikke er indlagt på hospital, bør vedkommende kontakte sin læge, hvis symptomerne varer ved eller forværres.

Interferens med laboratorietest:

- blødningstid (kan være forlænget 1 dag efter seponering af behandlingen)
- blodglucosekoncentration (kan falde)
- kreatininclearance (kan falde)
- hæmatokrit eller hæmoglobin (kan falde)
- koncentration af BUN og serumkreatinin og -kalium (kan stige)
- leverfunktionstest: øgede aminotransaminaseværdier

Forsigtighedsregler vedrørende hjælpestoffer:

Dette lægemiddel indeholder 360 mg natrium pr. flaske, svarende til 18,0 % af det WHO anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre NSAID'er, herunder COX-2-hæmmere og salicylater

Som følge af synergistiske virkninger kan samtidig administration af to eller flere NSAID'er øge risikoen for gastrointestinale sår og blødninger. Samtidig administration af ibuprofen og andre NSAID'er bør derfor undgås (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af ibuprofen og acetylsalicylsyre anbefales generelt ikke på grund af en potentielt øget bivirkningsfrekvens.

Eksperimentelle data tyder på, at ibuprofen muligvis kompetitivt hæmmer virkningen af lave doser acetylsalicylsyre på trombocyttaggregation ved samtidig administration. Der er usikkerhed vedrørende ekstrapolation af disse data til den kliniske situation, men muligheden for, at regelmæssig langvarig behandling med ibuprofen kan nedsætte den kardioprotektive virkning af lavdosis acetylsalicylsyre, kan ikke udelukkes. En klinisk relevant virkning ved lejlighedsvis brug af ibuprofen anses ikke for at være sandsynlig (se pkt. 5.1).

Lithium

Samtidig administration af ibuprofen og lithium-holdige lægemidler kan øge serumniveauet af lithium.

Serumlithiumniveauet skal kontrolleres.

Hjerteglykosider (digoxin)

NSAID'er kan forværre hjertesvigt, reducere den glomerulære filtrationshastighed og øge plasmaniveauet af hjerteglykosider. Det anbefales at monitorere serumdigoxin.

Phenytoin

Samtidig behandling med ibuprofen kan øge plasmaniveauet af phenytoin og dermed øge risikoen for toksicitet.

Antihypertensiva (diuretika, ACE-hæmmere, betablokkere og angiotensin-II-antagonister)

Diuretika og ACE-hæmmere kan øge nefrotoksiciteten af NSAID'er. NSAID'er kan reducere virkningen af diuretika og andre antihypertensive lægemidler, herunder ACE-hæmmere og betablokkere. Hos patienter med nedsat nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter eller ældre patienter med nedsat nyrefunktion) kan samtidig brug af en ACE-hæmmer og angiotensin-II-antagonister sammen med et cyclooxygenasehæmmende lægemiddel medføre yderligere nedsættelse af nyrefunktionen og endog akut nyresvigt. Dette er som regel reversibelt. Sådanne kombinationer bør derfor kun anvendes med forsigtighed, især hos ældre patienter. Patienterne skal instrueres i at drikke tilstrækkelig væske. Nyrefunktion skal måles efter opstart af samtidig behandling, og med jævne mellemrum derefter.

Samtidig administration af ibuprofen og ACE-hæmmere kan medføre hyperkaliæmi.

Kaliumbesparende diuretika

Samtidig brug kan forårsage hyperkaliæmi (det anbefales at kontrollere serumkalium).

Captopril

Eksperimentelle studier tyder på, at ibuprofen modvirker captoprils virkning på øget natriumudskillelse.

Kortikosteroider

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

Trombocythæmmende midler (f.eks. clopidogrel og ticlopidin) og selektive serotoninoptagshæmmere (SSRI'er)

Øget risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4). NSAID'er bør ikke kombineres med ticlopidin på grund af risikoen for en additiv virkning på hæmningen af trombocytfunktionen.

Methotrexat

NSAID'er hæmmer den tubulære udskillelse af methotrexat, og der kan opstå visse metaboliske interaktioner, der medfører nedsat clearance af methotrexat. Administration af ibuprofen inden for 24 timer før eller efter administration af methotrexat kan føre til øget koncentration af methotrexat og øge dets toksiske virkning. Samtidig brug af NSAID'er og høje doser af methotrexat bør derfor undgås. Den potentielle risiko for interaktioner ved behandling med lave doser af methotrexat bør også tages i betragtning, især hos patienter med nedsat nyrefunktion. Ved samtidig behandling bør nyrefunktionen monitoreres.

Ciclosporin

Risikoen for nyreskade forårsaget af ciclosporin stiger ved samtidig administration af visse non-steroid antiinflammatoriske lægemidler. Det kan ikke udelukkes, at samtidig brug af ciclosporin og ibuprofen har samme virkning.

Antikoagulantia

NSAID'er kan forstærke virkningen af antikoagulantia, såsom warfarin (se pkt. 4.4). I tilfælde af samtidig behandling anbefales monitorering af koagulationsstatus.

Sulfonylurinstoffer

NSAID'er kan øge den hypoglykæmiske virkning af sulfonylurinstoffer. I tilfælde af samtidig behandling anbefales det at monitorere blodglucoseniveauet.

Tacrolimus

Øget risiko for nefrotoksicitet.

Zidovudin

Der er evidens for en øget risiko for hæmartrose og hæmatomer hos hiv-positive hæmofilpatienter, der får samtidig behandling med zidovudin og ibuprofen. Der kan være en øget risiko for hæmatotoksicitet ved samtidig brug af zidovudin og NSAID'er.

Probenecid og sulfinpyrazon

Lægemidler, der indeholder probenecid eller sulfinpyrazon, kan forsinke udskillelsen af ibuprofen.

Quinolon-antibiotika

Data fra dyr tyder på, at NSAID'er kan øge risikoen for kramper i forbindelse med quinolon-antibiotika. Patienter, der tager NSAID'er og quinoloner, kan have en øget risiko for at udvikle kramper.

CYP2C9-hæmmere

Samtidig administration af ibuprofen og CYP2C9-hæmmere kan øge eksponeringen for ibuprofen (CYP2C9-substrat). I et studie med voriconazol og fluconazol (CYP2C9-hæmmere) steg eksponeringen for S(+)-ibuprofen med cirka 80 til 100 %. Det bør overvejes at reducere ibuprofendosen ved samtidig administration af potente CYP2C9-hæmmere, særligt ved administration af høje doser ibuprofen sammen med enten voriconazol eller fluconazol.

Mifepriston

Hvis NSAID'er anvendes inden for 8-12 dage efter administration af mifepriston, kan de nedsætte virkningen af mifepriston.

Alkohol

Brug af ibuprofen bør undgås hos personer med kronisk alkoholindtag (14-20 genstande/uge eller mere) på grund af en øget risiko for betydelige gastrointestinale bivirkninger, herunder blødning.

Aminoglykosider

NSAID'er kan reducere udskillelsen og dermed øge toksiciteten af aminoglykosider.

Urteekstrakter

Ginkgo biloba kan øge risikoen for blødning ved NSAID'er.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Hæmning af prostaglandinsyntesen kan have en skadelig virkning på graviditeten og/eller embryo-/fosterudviklingen. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for spontan abort samt hjertemisdannelser og gastrokise efter brug af prostaglandinsyntesehæmmere i den tidlige graviditet. Den absolutte risiko for kardiovaskulære misdannelser blev øget fra under 1 % til ca. 1,5 %. Risikoen menes at stige i takt med dosis og behandlingsvarighed.

Hos dyr er det påvist, at administration af en prostaglandinsyntesehæmmer resulterer i øget præ- og postimplantationstab og embryoføtal mortalitet. Derudover er der rapporteret om øgede forekomster af diverse misdannelser, herunder kardiovaskulære, hos dyr, der fik en prostaglandinsyntesehæmmer i den organogenetiske periode (se pkt. 5.3).

Ibuprofen bør kun gives på tvingende indikation i første og andet trimester af graviditeten. Hvis en kvinde, der forsøger at blive gravid, bruger ibuprofen i første og andet trimester af graviditeten, bør dosen være så lav som mulig og behandlingsvarigheden så kort som mulig.

I tredje trimester af graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehæmmere:

- eksponere fosteret for:
 - kardiopulmonal toksicitet (med præmatur lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension).
 - renal dysfunktion, som kan progredierte til nyresvigt med oligohydramnios;
- ved graviditetens afslutning eksponere moderen og det nyfødte barn for:
 - mulig forlængelse af blødningstiden, en antiaggregerende virkning, som kan indtræde selv ved meget lave doser.
 - vehæmning, som resulterer i forsinket eller forlænget fødsel.

Som følge heraf er brug af ibuprofen kontraindiceret i tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amning

Ibuprofen og dets metabolitter kan udskilles i meget lave koncentrationer i modermælken. Der er til dato intet kendskab til skadelige virkninger på spædbarnet, så ved kortvarig behandling med lave doser er det generelt ikke nødvendigt at afbryde amningen. Det anbefales imidlertid at afbryde amningen i tilfælde af brug af doser over 1.200 mg dagligt eller over længere perioder på grund af muligheden for hæmning af prostaglandinsyntesen hos det nyfødte barn.

Fertilitet

Brug af ibuprofen kan forårsage nedsat fertilitet hos kvinder og frarådes til kvinder, som ønsker at blive gravide. Hos kvinder, der har svært ved at blive gravide, eller som er i udredning for infertilitet, bør seponering overvejes.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Ibuprofen ved enkelt eller kortvarig administration, påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dog kan forekomst af relevante bivirkninger, såsom træthed og vertigo, nedsætte reaktionsevnen, så evnen til at føre motorkøretøj og/eller betjene maskiner kan være nedsat. Dette gælder især ved samtidig indtagelse af alkohol.

4.8 Bivirkninger

Evalueringen af bivirkninger er baseret på følgende hyppigheder:

Meget almindelig: $\geq 1/10$

Almindelig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Sjælden: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Meget sjælden: $< 1/10.000$

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

De hyppigst observerede bivirkninger er af gastrointestinal art. Ulcus pepticum, gastrointestinal perforation eller blødning, undertiden med fatal udgang, specielt hos ældre, kan forekomme (se pkt. 4.4). Der er rapporteret om kvalme, opkastning, diarré, flatulens, obstipation, dyspepsi, mavesmerter, melæna, hæmatemese, ulcerøs stomatitis samt forværring af colitis og Crohns sygdom (se pkt. 4.4) efter administration. I mindre hyppige tilfælde er der set gastritis. Især risikoen for gastrointestinal blødning afhænger af dosisintervallet og behandlingsvarigheden.

Der er indberettet meget sjældne tilfælde af svære overfølsomhedsreaktioner (inklusive reaktioner på infusionsstedet og anafylaktisk shock) og alvorlige kutane bivirkninger såsom bulløse reaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), erythema multiforme og alopeci.

Der er rapporteret om forværring af infektionsrelaterede betændelsestilstande (f.eks. udvikling af nekrotiserende fasciitis), der var sammenfaldende med brug af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler. Dette kan være forbundet med virkningsmekanismen af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler.

I forbindelse med en varicellainfektion kan der opstå fotosensibilitet, allergisk vaskulitis og i enkeltstående tilfælde alvorlige hudinfektioner og bløddelskomplikationer (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om ødem, hypertension og hjerteinsufficiens i forbindelse med NSAID-behandling.

Kliniske studier tyder på, at ibuprofen, særligt ved høje doser (2.400 mg/dag), kan være forbundet med en let øget risiko for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt eller apopleksi) (se pkt. 4.4).

Infektioner og parasitære sygdomme	Meget sjælden	Der er rapporteret om forværring af infektionsrelaterede betændelsestilstande (f.eks. udvikling af nekrotiserende fasciitis), der var sammenfaldende med brug af non-steroid antiinflammatoriske lægemidler. Dette kan være forbundet med virkningsmekanismen af non-steroid antiinflammatoriske lægemidler.
Blod og lymfesystem	Meget sjælden	Bloddannelsesforstyrrelser (anæmi, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni). De første symptomer er: feber, ondt i halsen, overfladiske sår i munden, influenzalignende symptomer, kraftig udmattelse, næseblødning og hudblødning.
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner med hududslæt og kløe samt astmaanfald (muligvis med blodtryksfald)
	Meget sjælden	Systemisk lupus erythematosus, svære overfølsomhedsreaktioner, ansigtsødem, hævelse af tungen, hævelse i struben med forsnævring af luftvejene, vejrtrækningsbesvær, palpitationer, hypotension og livstruende shock.
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Angst, rastløshed
	Sjælden	Psykotiske reaktioner, nervøsitet, irritabilitet, forvirring eller desorientering og depression
Nervesystemet	Meget almindelig	Træthed eller søvnløshed, hovedpine, svimmelhed
	Ikke almindelig	Insomni (søvnproblemer), agitation, irritabilitet eller træthed
	Meget sjælden	Aseptisk meningitis (nakkestivhed, hovedpine, kvalme, opkastning, feber eller forvirring). Patienter med autoimmune sygdomme (SLE, blandet bindevævssygdom) synes at være særligt udsatte.
Øjne	Ikke almindelig	Synsforstyrrelser
	Sjælden	Reversibel toksisk amblyopi
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo
	Ikke almindelig	Tinnitus
	Sjælden	Høreforstyrrelser
Hjerte	Meget sjælden	Palpitationer, hjertesvigt, myokardieinfarkt
Vaskulære sygdomme	Meget sjælden	Arteriel hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget sjælden	Astma, bronkospasmer, dyspnø og hvæsende vejrtrækning
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Pyrosis, mavesmerter, kvalme, opkastning, flatulens, diarré, obstipation og lette gastrointestinale blodtab, som i enkeltstående tilfælde kan medføre anæmi.
	Almindelig	Mavesår, potentielt med blødning og perforation. Ulcerøs stomatitis, forværring af colitis og Crohns sygdom
	Ikke almindelig	Gastritis

	Sjælden	Øsofageal stenose, forværring af divertikulær sygdom, uspecifik hæmoragisk colitis. Gastrointestinal blødning kan forårsage anæmi og hæmatemeser
	Meget sjælden	Øsofagitis, pankreatitis, dannelse af intestinale, diafragmalignende strikturer
Lever og galdeveje	Sjælden	Ikterus, hepatisk dysfunktion, leverskade, særligt ved langvarig behandling, akut hepatitis
	Ikke kendt	Leverinsufficiens
Hud og subkutane væv	Almindelig	Hudreaktion
	Ikke almindelig	Urticaria, pruritus, purpura (inklusive allergisk purpura), hududslæt
	Meget sjælden	Bulløse reaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), erythema multiforme, alopeci. Fotosensitivitetsreaktioner og allergisk vaskulitis. I enkeltstående tilfælde svære hudinfektioner og bløddelskomplikationer i forbindelse med varicella-infektion (se også "Infektioner og parasitære sygdomme").
	Ikke kendt	Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Sjælden	Nakkestivhed
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Nedsat urinudskillelse og ødemdannelse, særligt hos patienter med arteriel hypertension eller nyreinsufficiens, nefrotisk syndrom, interstitiel nefritis, der kan være ledsaget af akut nyreinsufficiens.
	Sjælden	Beskadigelse af nyrevæv (papillær nekrose), særligt ved langvarig behandling, øget serumurinsyrekoncentration i blodet.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Smerte og svie på administrationsstedet
	Ikke kendt	Reaktioner på injektionsstedet såsom hævelse, hæmatom eller blødning.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Forstyrrelser i centralnervesystemet, herunder hovedpine, forvirring, nystagmus, tinnitus, svimmelhed, ørhed, bevidstløshed, kramper (hovedsageligt hos børn) og ataksi, samt mavesmerter, kvalme og opkastning er symptomer, der kan forekomme ved overdosering. Der er desuden mulighed for gastrointestinal blødning og lever- og nyrefunktionsforstyrrelser. Der kan desuden ses hypotension, hyperkaliæmi, hypotermi, respirationsdepression og cyanose.

Ved alvorlig forgiftning kan metabolisk acidose forekomme.

Behandling

Behandlingen er symptomatisk, og der er ingen specifik antidot.

De terapeutiske muligheder for behandling af forgiftning afhænger af omfanget, sværhedsgraden og kliniske symptomer i henhold til almen praksis for intensiv behandling.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: M 01 AE 01. Antiinflammatoriske og antirheumatiske midler, non-steroide. Propionsyre-derivater. Ibuprofen

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Ibuprofen er et non-steroidt antiinflammatorisk middel, som i konventionelle inflammationsmodeller i dyrestudier har vist sig at være effektivt, sandsynligvis som følge af hæmning af prostaglandinsyntesen. Hos mennesker har ibuprofen en antipyretisk virkning, og det reducerer inflammationsrelaterede smerter og hævelser. Desuden medfører ibuprofen reversibel hæmning af ADP- og collagen-induceret trombocyttaggregation.

Eksperimentelle data tyder på, at ibuprofen muligvis kompetitivt hæmmer virkningen af lavdosis acetylsalicylsyre på trombocyttaggregationen ved samtidig administration. Nogle farmakodynamiske studier viser, at acetylsalicylsyres virkning på dannelsen af tromboxan eller trombocyttaggregation blev nedsat ved administration af enkelt-doser af ibuprofen på 400 mg inden for 8 timer før eller 30 minutter efter en dosis acetylsalicylsyre (81 mg) med umiddelbar udløsning. Der er usikkerhed vedrørende ekstrapolation af disse data til den kliniske situation, men muligheden for, at regelmæssig langvarig behandling med ibuprofen kan nedsætte den kardioprotektive virkning af lavdosis acetylsalicylsyre, kan ikke udelukkes. En klinisk relevant virkning ved lejlighedsvis brug af ibuprofen anses ikke for at være sandsynlig (se pkt. 4.5).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Ibuprofen "B. Braun" administreres intravenøst. Derfor er der ingen absorptionsproces, og biotilgængeligheden af ibuprofen er 100 %.

Efter intravenøs administration af ibuprofen hos mennesker nås den maksimale koncentration (C_{max}) af S-enantiomer (aktiv) og R-enantiomer efter cirka 40 minutter ved en infusionstid på 30 minutter.

Fordeling

Det estimerede fordelingsvolumen er 0,11 til 0,21 l/kg.

Ibuprofen bindes i høj grad til plasmaproteiner, hovedsageligt albumin.

Biotransformation

Ibuprofen metaboliseres i leveren til to inaktive metabolitter, og disse bliver udskilt sammen med umetaboliseret ibuprofen via nyrerne som sådan eller som konjugater.

Efter oral administration absorberes ibuprofen allerede delvist i maven og herefter fuldstændigt i tyndtarmen. Efter hepatisk metabolisering (hydroxylering, carboxylering) elimineres de farmakologisk inaktive metabolitter fuldstændigt, primært via nyrerne (90 %) men også via galden.

Elimination

Udskillelsen via nyrerne er hurtig og fuldstændig. Eliminationshalveringstiden er ca. 2 timer.

Linearitet/non-linearitet

Ibuprofen udviser linearitet i arealet under plasmakonzentrations-/tidskurven (AUC) efter en enkelt administration af ibuprofen (i intervallet 200-800 mg).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der er korrelation mellem ibuprofens plasmaniveauer, farmakodynamiske egenskaber og overordnede sikkerhedsprofil. Ibuprofens farmakokinetik er stereoselektiv efter intravenøs og oral administration.

Ibuprofens virkningsmekanisme og farmakologi efter intravenøs administration adskiller sig ikke fra det, der ses ved oral administration.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let nedsat nyrefunktion er der rapporteret om øget ubundet (S)-ibuprofen, højere AUC-værdier af (S)-ibuprofen og øgede enantiomere AUC-ratioer (S/R) i forhold til raske kontrolpersoner.

Hos patienter med nyresygdom i terminalfasen, som var i dialysebehandling, var den gennemsnitlige frie fraktion af ibuprofen cirka 3 % sammenlignet med cirka 1 % hos raske frivillige. Svært nedsat nyrefunktion kan resultere i akkumulation af ibuprofenmetabolitter. Signifikansen af denne virkning er ukendt. Metabolitterne kan fjernes ved hæmodialyse (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Hos cirrosepatienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh-score 6-10), der blev behandlet med racemisk ibuprofen, steg halveringstiden cirka til det dobbelte, og den enantiomere AUC-ratio (S/R) var signifikant lavere sammenlignet med raske kontrolpersoner, hvilket tyder på nedsat metabolisk inversion af (R)-ibuprofen til den aktive (S)-enantiomer (se pkt. 4.3 og 4.4).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Den subkroniske og kroniske toksicitet af ibuprofen i dyrestudier viste sig primært i form af læsioner og sår i mave-tarm-kanalen. *In vitro*- og *in vivo*-studier gav ingen klinisk relevant evidens for mutagent potentiale af ibuprofen. I studier med rotter og mus blev der ikke fundet evidens for karcinogene virkninger af ibuprofen.

Ibuprofen resulterede i ovulationshæmning hos kaniner og nedsat implantation hos forskellige dyrearter (kaniner, rotter, mus). Studier med rotter og kaniner har vist, at ibuprofen krydser placenta. Efter administration af maternotoksiske doser var der en øget forekomst af misdannelser (ventrikelseptumdefekter) hos afkommet hos rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-arginin
Natriumchlorid
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Den primære emballage er en 100 ml LDPE-flaske med låg (Twincap) i pakninger med hhv. 10 flasker og 20 flasker med 100 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Dette lægemiddel er indiceret til enkeltdosisbrug; ikke anvendt opløsning skal kasseres. Inden administration skal opløsningen efterses for at sikre, at den er klar og farveløs til svagt gul. Den må ikke anvendes, hvis der ses partikler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Tyskland

Repræsentant

B. Braun Medical A/S
Dirch Passers Allé 27, 3. sal
2000 Frederiksberg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

57161

9. **DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
7. juni 2017
10. **DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
11. januar 2022