

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Ibuprofen B. Braun 600 mg infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 6 mg ibuprofen.

En 100 ml flaska innehåller 600 mg ibuprofen.

Hjälpämne med känd effekt:

En ml lösning innehåller 9,15 mg natriumklorid (3,60 mg natrium).

En 100 ml flaska innehåller 915 mg natriumklorid (360 mg natrium).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös till svagt gul infusionsvätska, lösning, utan några partiklar.

pH: 6,8-7,8

Osmolaritet: 310-360 mOsm/l

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ibuprofen B. Braun är avsett för vuxna för symtomatisk korttidsbehandling av akut smärta av måttlig svårighetsgrad när intravenös administrering är kliniskt motiverat och då andra administreringsvägar inte är möjliga.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Oönskade effekter kan minimeras genom användning av den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Användning ska begränsas till situationer när oral administrering är olämplig. Patienter måste byta till oral behandling så snart som detta är möjligt.

Detta läkemedel är endast avsett för akut korttidsbehandling och ska inte användas i mer än 3 dagar. Patienten bör hållas tillräckligt hydrerad för att minska risken för eventuella renala biverkningar.

Vuxna

Rekommenderad dos är 600 mg. Om kliniskt motiverat, kan en andra 600 mg dos administreras efter 6–8 timmar beroende på tillståndets svårighetsgrad och svar på behandlingen. Maximal total dygnsdos är 1 200 mg.

Äldre patienter

Liksom med alla icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) ska försiktighet iakttas vid behandling av äldre patienter eftersom de i allmänhet löper större risk för att få biverkningar (se avsnitt 4.4 och 4.8) och mera sannolikt har njur-, lever- och kardiovaskulär dysfunktion och får samtidig behandling med andra läkemedel. Särskilt rekommenderas att administrera den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen i denna population. Behandlingen utvärderas med jämna mellanrum och avbryts om ingen behandlingseffekt uppnås eller om behandlingen inte tolereras.

Njurinsufficiens

Försiktighet ska iakttas vid användning av NSAID-preparat hos patienter med njurinsufficiens. Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion ska den initiala dosen sänkas och hållas så låg som möjligt och ges under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen. Njurfunktionen ska övervakas. Detta läkemedel är kontraindicerat hos patienter med svår njurinsufficiens (se avsnitt 4.3).

Leverinsufficiens

Försiktighet ska iakttas vid användning av NSAID-preparat i denna population även om skillnader i den farmakokinetiska profilen inte har observerats. Behandling av patienter med lindrig till måttlig leverinsufficiens ska inledas med reducerad dos. Dosen ska hållas så låg som möjligt och ges under kortast möjliga tid och patienterna ska övervakas noggrant. Detta läkemedel är kontraindicerat hos patienter med svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Detta läkemedel ska inte användas till barn och ungdomar. Användningen av Ibuprofen B. Braun till barn och ungdomar har inte undersökts. Effekt och säkerhet har därför inte fastställts.

Administreringssätt:

För intravenös användning. Ibuprofen B. Braun ska endast administreras av kvalificerad vårdpersonal i en miljö där lämplig utrustning finns tillgänglig (under behandling).

Lösningen ska ges som en intravenös infusion under 30 minuter.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra NSAID-preparat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Bronkospasm, astma, rinit, angioödem eller urtikaria i samband med intag av acetylsalicylsyra (ASA) eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) i anamnesen.
- Tillstånd som innebär en ökad blödningsbenägenhet eller aktiv blödning, t.ex. trombocytopeni.
- Aktivt eller återkommande peptiskt sår/blödning i anamnesen (två eller flera separata episoder av bekräftad ulceration eller blödning).
- Gastrointestinal blödning eller perforation i samband med tidigare NSAID-behandling i anamnesen.
- Cerebrovaskulär eller annan aktiv blödning.
- Svår lever- eller njurinsufficiens.

- Svår hjärtsvikt (NYHA-klass IV).
- Svår uttorkning (orsakad av kräkningar, diarré eller otillräckligt vätskeintag).
- Gravid i den sista trimestern (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Risken för biverkningar kan minimeras genom användning av lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.8).

Samtidig användning av Ibuprofen B. Braun och andra NSAID-preparat inklusive cyklooxygenas-2-selektiva hämmare (coxiber) bör undvikas.

Äldre personer uppvisar en ökad frekvens av biverkningar vid användning av NSAID-preparat, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara livshotande (se avsnitt 4.8).

Gastrointestinala risker:

Gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation, som kan vara livshotande, har rapporterats under behandling med samtliga NSAID, med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga gastrointestinala händelser.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre med ökande NSAID-doser hos patienter med magsår i anamnesen, särskilt om det har lett till blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), samt hos äldre. Dessa patienter ska inleda behandlingen med lägsta möjliga dos tillgänglig. Kombinationsbehandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, samt för patienter som samtidigt behöver behandlas med låg dos acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som förväntas öka den gastrointestinala risken (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med anamnes på gastrointestinal toxicitet, särskilt äldre patienter, ska rapportera alla ovanliga buksymtom (speciellt gastrointestinal blödning) särskilt under de inledande stadierna av behandlingen.

Försiktighet ska iakttas för patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för ulceration eller blödning såsom orala kortikosteroider, antikoagulanter såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocyttaggregationshämmare som t.ex. acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

Om patienter som behandlas med Ibuprofen B. Braun utvecklar gastrointestinal blödning eller ulceration ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

NSAID-preparat ska ges med försiktighet till patienter med gastrointestinal sjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) i anamnesen eftersom dessa tillstånd kan försämrats (se avsnitt 4.8).

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter:

Kliniska studier tyder på att användning av ibuprofen, särskilt i höga doser (2 400 mg dagligen) kan vara förknippad med en något högre risk för aterotrombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Sammantaget tyder epidemiologiska studier inte på någon ökad risk för aterotrombotiska händelser vid användning av ibuprofen i låg dos (t.ex. $\leq 1\,200$ mg dagligen).

Patienter med okontrollerad hypertoni, kongestiv hjärtsvikt (NYHA II-III), etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer artärsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom ska endast behandlas med ibuprofen efter noggrant övervägande och höga doser (2 400 mg dagligen) ska undvikas.

Fall av Kounis syndrom har rapporterats hos patienter som behandlas med Ibuprofen B. Braun. Kounis syndrom har definierats som kardiovaskulära symtom sekundärt till en allergisk reaktion eller

överkänslighetsreaktion och är förknippat med koronar artärkonstriktion som potentiellt kan leda till hjärtinfarkt.

Långtidsbehandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) ska endast påbörjas efter noggrant övervägande, särskilt om höga doser av ibuprofen (2 400 mg/dag) krävs.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR):

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) inklusive exfoliativ dermatit, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofil och systemiska symtom (DRESS-syndrom) och akut generaliserad exantmatös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med användning av ibuprofen (se avsnitt 4.8).

De flesta av dessa reaktioner inträffade inom den första månaden. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska behandlingen med ibuprofen omedelbart upphöra och en alternativ behandling tas under övervägande (i tillämpliga fall).

Lever- eller njurinsufficiens:

Ibuprofen ska användas med försiktighet hos patienter med anamnes på lever- eller njursjukdom och särskilt under samtidig behandling med diuretika, eftersom hämning av prostaglandiner kan orsaka vätskeretention och njurfunktionsnedsättning. Ibuprofen ska ges vid lägsta möjliga dos och patientens njurfunktion ska övervakas regelbundet.

Vid uttorkning ska tillräckligt vätskeintag säkerställas. Iaktta särskild försiktighet vid behandling av uttorkade patienter, till exempel på grund av diarré, eftersom uttorkning kan vara en utlösande faktor för njursvikt.

Regelbunden användning av smärtstillande läkemedel, särskilt då olika smärtstillande läkemedel kombineras, kan leda till njurskada med risk för njursvikt (analgetisk nefropati). Risken är högre hos äldre patienter och hos patienter med njurinsufficiens, hjärtsvikt, leverdysfunktion och patienter som tar diuretika eller ACE-hämmare. Efter att behandlingen med NSAID har satts ut återställs patientens tillstånd i allmänhet.

Liksom andra NSAID-preparat kan ibuprofen orsaka en liten tillfällig ökning av vissa leverfunktionsparametrar, samt signifikanta ökning av transaminaser. Om det sker en signifikant ökning av dessa parametrar ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.3).

Anafylaktoida reaktioner:

I enlighet med standardpraxis för intravenösa infusioner rekommenderas noggrann övervakning av patienten, särskilt i början av infusionen, för att upptäcka eventuell anafylaktisk reaktion orsakad av den aktiva substansen eller hjälpämnen.

Allvarliga akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock) observeras mycket sällan. Vid första tecken på en överkänslighetsreaktion efter administrering av Ibuprofen B. Braun måste behandlingen avbrytas och symtomatisk behandling sättas in. Medicinsk behandling, i enlighet med symtomen, måste sättas in av personal med specialistkompetens.

Andningsbesvär:

Försiktighet krävs om detta läkemedel administreras till patienter med, eller tidigare anamnes på, bronkialastma, kronisk rinit eller allergisk sjukdom eftersom NSAID-preparat har rapporterats orsaka bronkospasm, urtikaria eller angioödem hos sådana patienter.

Hematologiska effekter:

Ibuprofen kan tillfälligt hämma trombocytfunktionen (trombocyttaggregation) och leda till förlängd blödningstid och ökad blödningsrisk.

Ibuprofen ska endast användas med särskild försiktighet till patienter som får acetylsalicylsyra för att hämma trombocyttaggregationen (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Patienter med koagulationsrubbningar eller patienter som genomgår kirurgi ska därför övervakas. Särskilt noggrann övervakning krävs vid behandling av patienter direkt efter en större operation.

Under långtidsbehandling med ibuprofen krävs regelbunden kontroll av levervärden, njurfunktion och blodstatus.

Ibuprofen ska endast användas efter noggrann nytta–riskbedömning hos patienter med kongenitala rubbningar i porfyrinmetabolismen (t.ex. akut intermittent porfyri).

Samtidig alkoholkonsumtion kan leda till att biverkningar, relaterade till den aktiva substansen, särskilt de som berör magtarmkanalen eller centrala nervsystemet, ökar vid användning av NSAID-preparat.

Försiktighet krävs hos patienter med särskilda tillstånd som kan förvärras:

- Hos patienter som får allergiska reaktioner av andra substanser, eftersom en ökad risk för överkänslighetsreaktioner även för detta läkemedel föreligger.
- Hos patienter med hösnuva, näspolyper eller kroniska obstruktiva luftvägssjukdomar eftersom en ökad risk för allergiska reaktioner föreligger. Dessa kan yttra sig som astmaattacker (s.k. analgetisk astma), Quinckes ödem eller urtikaria.

Aseptisk meningit:

Fall av aseptisk meningit har rapporterats vid användning av ibuprofen hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE). Även om det är mer sannolikt att förekomma hos patienter med SLE och relaterade bindvävssjukdomar har det även rapporterats hos patienter som inte har någon underliggande kronisk sjukdom. Detta ska därför beaktas vid administrering av denna behandling (se avsnitt 4.8).

Effekter på ögonen:

Dimsyn eller synförsämring, skotom och förändrat färgseende har rapporterats med oralt ibuprofen. Avbryt behandling med ibuprofen om sådana besvär uppträder och remittera patienten för en ögonundersökning som omfattar kontroll av centrala synfält och färgseende.

Övrigt:

Långtidsanvändning av smärtstillande läkemedel kan orsaka huvudvärk som inte får behandlas med högre doser av läkemedlet.

I sällsynta fall kan vattkoppor orsaka allvarliga komplikationer av hud- och mjukdelsinfektioner. Tillsvidare kan en bidragande roll av NSAID-preparat för förvärrandet av dessa infektioner inte uteslutas. Därför bör behandling med Ibuprofen B. Braun undvikas vid vattkoppor.

Maskering av symtom på underliggande infektioner:

Ibuprofen kan maskera symtom på infektioner, vilket kan leda till att insättning av lämplig behandling fördröjs och därmed till sämre utfall av infektionen. Detta har iakttagits vid samhällsförvärvade bakteriella lunginflammationer och bakteriella komplikationer av varicella. När ibuprofen

administreras mot feber eller för smärtlindring vid infektioner rekommenderas övervakning av infektionen. Om patienten inte är inlagd på sjukhus ska denne kontakta läkare om symtomen kvarstår eller förvärras.

Påverkan på laboratorietester:

- blödningstid (kan vara förlängd under 1 dag efter avslutad behandling)
- blodsockernivå (kan sjunka)
- kreatininclearance (kan sjunka)
- hematokrit eller hemoglobin (kan sjunka)
- blodurea (BUN) och kreatinin- och kaliumkoncentrationen i serum (kan öka)
- leverfunktionstester: förhöjda transaminasvärden

Försiktighet beträffande hjälpämne:

Detta läkemedel innehåller 360 mg natrium per flaska, motsvarande 18,0 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra NSAID-preparat, inklusive COX-2-hämmare och salicylater:

Till följd av synergistisk effekt kan samtidig användning av två eller flera NSAID-preparat öka risken för gastrointestinala sår och blödningar. Samtidig användning av ibuprofen och andra NSAID-preparat ska därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av ibuprofen och acetylsalicylsyra rekommenderas i allmänhet inte på grund av den möjliga ökade risken för biverkningar.

Experimentella data tyder på att ibuprofen kompetitivt kan hämma effekten av lågdos acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation vid samtidig dosering. Även om det finns osäkerheter kring extrapolering av dessa data till den kliniska situationen går det inte att utesluta möjligheten att regelbunden långtidsanvändning av ibuprofen eventuellt minskar den hjärtskyddande effekten av lågdos acetylsalicylsyra. Ingen kliniskt relevant effekt anses sannolik vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 5.1).

Litium:

Samtidig användning av ibuprofen och läkemedel som innehåller litium kan höja serumkoncentrationerna av litium.

Kontroll av serumkoncentrationer av litium är nödvändigt.

Hjärtglykosider (digoxin):

NSAID-preparat kan förvärra hjärtsvikt, minska glomerulär filtrationshastighet och öka nivåerna av hjärtglykosider i plasma. Övervakning av serumdigoxin rekommenderas.

Fenytoin:

Plasmakoncentrationer av fenytoin kan öka vid samtidig behandling med ibuprofen och risken för toxicitet kan därmed öka.

Blodtryckssänkande medel (diuretika, ACE-hämmare, beta-receptorblockerande medel och angiotensin II-antagonister):

Diuretika och ACE-hämmare kan öka risken för nefrotoxicitet av NSAID-preparat. NSAID-preparat kan minska effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande medel, inklusive ACE-hämmare och betablockerare. Hos patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. uttorkade patienter eller äldre patienter

med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av en ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister med läkemedel som hämmar cyklooxygenas resultera i ytterligare försämring av njurfunktionen och till och med akut njursvikt. Denna är vanligtvis reversibel. Sådana kombinationer ska därför endast användas med försiktighet, särskild till äldre patienter. Patienter måste instrueras att dricka tillräckliga mängder vätska. Njurfunktionen ska kontrolleras efter att kombinationsbehandlingen påbörjats och regelbundet därefter.

Samtidig administrering av ibuprofen och ACE-hämmare kan leda till hyperkalemi.

Kaliumsparande diuretika:

Samtidig användning kan orsaka hyperkalemi (kontroll av serumkalium rekommenderas.)

Kaptopril:

Experimentella studier talar för att ibuprofen motverkar kaptoprils effekt avseende ökad natriumutsöndring.

Kortikosteroider:

Ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning (se avsnitt 4.4).

Trombocytaggregationshämmare (t.ex. klopidogrel och tiklopidin) och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI):

Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4). NSAID-preparat ska inte ges i kombination med tiklopidin på grund av den additiva effekten på trombocytfunktionshämningen.

Metotrexat:

NSAID-preparat hämmar tubulär utsöndring av metotrexat och vissa metabola interaktioner kan uppstå som resulterar i minskad clearance för metotrexat. Administrering av ibuprofen inom 24 timmar före eller efter administrering av metotrexat kan leda till förhöjda koncentrationer av metotrexat och en ökning av dess toxiska effekt. Samtidig användning av NSAID-preparat och högdos metotrexat ska därför undvikas. Risken för eventuell interaktion måste även beaktas vid lågdosbehandling med metotrexat, framförallt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Vid kombinationsbehandling ska njurfunktionen övervakas.

Ciklosporin:

Risken för njurskada av ciklosporin ökar vid samtidig administrering av vissa icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel. Denna effekt kan heller inte uteslutas med en kombination av ciklosporin och ibuprofen.

Antikoagulanter:

NSAID-preparat kan förstärka effekten av antikoagulanter såsom warfarin (se avsnitt 4.4) Vid samtidig behandling rekommenderas övervakning av koagulationsstatus.

Sulfonureider:

NSAID-preparat kan förstärka den hypoglykemiska effekten av sulfonureider. Vid samtidig behandling rekommenderas övervakning av blodsockervärden.

Takrolimus:

Ökad risk för nefrotoxicitet.

Zidovudin:

Det finns belägg för en ökad risk för hemartros och hematom hos HIV-positiva hemofilpatienter som får samtidig behandling med zidovudin och ibuprofen. Det kan finnas en ökad risk för hematologisk toxicitet vid samtidig användning av zidovudin och NSAID-preparat.

Probenecid och sulfinpyrazon:

Läkemedel som innehåller probenecid och sulfinpyrazon kan fördröja utsöndringen av ibuprofen.

Kinolonantibiotika:

Djurdata tyder på att NSAID-preparat kan öka risken för krampanfall i samband med kinolonantibiotika. Patienter som tar NSAID-preparat och kinoloner kan löpa ökad risk för krampanfall.

CYP2C9-hämmare:

Samtidig administrering av ibuprofen och CYP2C9-hämmare kan öka exponeringen för ibuprofen (CYP2C9-substrat). I en studie med vorikonazol och flukonazol (CYP2C9-hämmare) har en ökad exponering för S(+)-ibuprofen med ungefär 80–100 % visats. En sänkning av ibuprofendosen ska övervägas vid samtidig administrering av potenta CYP2C9-hämmare, speciellt om hög dos ibuprofen administreras tillsammans med antingen vorikonazol eller flukonazol.

Mifepriston:

Användning av NSAID-preparat inom 8-12 dagar efter administrering av mifepriston kan reducera effekten av mifepriston.

Alkohol:

Användning av ibuprofen hos personer med kronisk alkoholkonsumtion (14-20 glas eller mer per vecka) bör undvikas pga. ökad risk för betydande gastrointestinala biverkningar, inklusive blödning.

Aminoglykosider:

NSAID-preparat kan minska utsöndringen av aminoglykosider och öka deras toxiska effekt.

Örtextrakt:

Ginkgo biloba kan ge ökad risk för blödning med NSAID-preparat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha en negativ inverkan på graviditet och/eller embryonal /fosterutveckling. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för hjärmissbildning och gastroschis efter användning av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % upp till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos och behandlingstidens längd.

Hos djur har administrering av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförlust samt embryo-/fosterdödlighet. Ökad förekomst av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära sådana, har dessutom rapporterats hos djur som fått en prostaglandinsynteshämmare under organogenesen (se avsnitt 5.3).

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av ibuprofen orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort tid efter behandlingsstarten och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Det har även förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall var reversibel vid utsättning. Ibuprofen skall därför inte användas under graviditetens första och andra trimester om det inte är absolut nödvändigt. Om ibuprofen används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under graviditetens första och andra trimester bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Även om intravenös behandling med ibuprofen är indicerad i högst 3 dagar, bör fosterövervakning för oligohydramnios och konstriktion av ductus arteriosus övervägas vid exponering för ibuprofen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Ibuprofen ska sättas ut om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

Under graviditetens tredje trimester kan samtliga prostaglandinsynteshämmare:

- utsätta fostret för:
 - kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och lunghypertoni)
 - njurdysfunktion (se ovan)
- i slutet av graviditeten utsätta modern och fostret för:
 - eventuell ökad blödningstid, en antiaggregationseffekt som kan uppträda även vid mycket låga doser
 - hämning av livmodersammandragningar vilket leder till försenad eller förlängd förlossning.

Följaktligen är ibuprofen kontraindicerat under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.3).

Amning:

Ibuprofen och dess metaboliter kan passera över i bröstmjölk i låga koncentrationer. Eftersom inga negativa effekter på spädbarn hittills konstaterats är det i regel inte nödvändigt att avbryta amningen vid korttidsanvändning. Däremot rekommenderas det att amningen avbryts vid användning av doser över 1 200 mg dagligen eller under längre perioder på grund av risk för hämrad prostaglandinsyntes hos nyfödda.

Fertilitet:

Användning av ibuprofen kan försämra fertiliteten hos kvinnor och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. Hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller kvinnor som genomgår infertilitetsutredning ska utsättning av ibuprofen övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid engångs- eller korttidsanvändning har ibuprofen ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom biverkningar i form av trötthet och yrsel kan förekomma, kan dock reaktionsförmågan och förmågan att köra bil och använda maskiner påverkas. Detta gäller särskilt vid kombination med alkohol.

4.8 Biverkningar

Följande frekvenser används som utgångspunkt vid utvärdering av biverkningar:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

Vanliga: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$

Sällsynta: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$

Mycket sällsynta: < 1/10 000

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

De vanligaste observerade biverkningarna är av gastrointestinal natur. Peptiska sår, gastrointestinal perforation eller blödning, ibland livshotande kan förekomma, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, dyspepsi, buksmärta, melena, hematemes, ulcerös stomatit, försämring av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter administrering. Observationer av gastrit har varit mindre frekventa. Risken för gastrointestinal blödning är särskilt beroende av dos och behandlingstid.

I mycket sällsynta fall har svåra överkänslighetsreaktioner (inklusive reaktioner vid infusionsstället, anafylaktisk chock) och allvarliga hudreaktioner såsom bullösa reaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), erythema multiforme och alopeci rapporterats.

Försämring av infektionsrelaterade inflammationer (t.ex. utveckling av nekrotiserande fascit) som sammanfaller med användning av NSAID-preparat har beskrivits. Detta kan möjligen vara kopplat till verkningsmekanismen hos icke-steroida antiinflammatoriska medel.

Ljuskänslighet, allergisk vaskulit och, i enstaka fall, svåra hudinfektioner och mjukvävnadskomplikationer kan förekomma under en vattkoppsinfektion (se avsnitt 4.4).

Ödem, hypertoni och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska studier tyder på att användning av ibuprofen, särskilt i höga doser (2 400 mg dagligen) kan vara förknippad med en något högre risk för aterotrombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

Infektioner och infestationer	Mycket sällsynta	Försämring av infektionsrelaterade inflammationer (t.ex. utveckling av nekrotiserade fascit) som sammanfaller med användning av icke-steroida antiinflammatoriska medel har beskrivits. Detta kan möjligen vara kopplat till verkningsmekanismen hos icke-steroida antiinflammatoriska medel.
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Störningar i blodbildningen (anemi, agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni och pancytopeni). Initiala symtom är: feber, halsont, ytliga sår i munnen, influensaliknande symtom, kraftig utmattning, näsblod och blödningar i huden.
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner med hudutslag och klåda, samt astmaattacker (möjligen med blodtrycksfall)
	Mycket sällsynta	Systemisk lupus erythematosus, allvarliga överkänslighetsreaktioner, ansiktsödem, svullnad av tungan, svullnad av struphuvudet med luftvägssammandragning, andningssvårigheter, hjärtklappning, hypotoni och livshotande chock.
Psykiatriska tillstånd	Mindre vanliga	Ängest, rastlöshet
	Sällsynta	Psykotiska reaktioner, nervositet, irritabilitet, förvirring eller desorientering och depression
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Trötthet eller sömnlöshet, huvudvärk, yrsel
	Mindre vanliga	Insomni (sömnproblem), agitation, irritabilitet eller trötthet
	Mycket sällsynta	Aseptisk meningit (stel nacke, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller förvirring).

		Patienter med autoimmuna sjukdomar (SLE, blandade bindvävssjukdomar) förefaller vara predisponerade.
Ögon	Mindre vanliga	Synstörningar
	Sällsynta	Reversibel toxisk amblyopi
Öron och balansorgan	Vanliga	Vertigo
	Mindre vanliga	Tinnitus
	Sällsynta	Hörselskador
Hjärtat	Mycket sällsynta	Hjärtklappning, hjärtsvikt, hjärtinfarkt
	Ingen känd frekvens	Kounis syndrom
Blodkär	Mycket sällsynta	Arteriell hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Astma, bronkospasm, dyspné och pipande andning
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Halsbränna, buksmärta, illamående, kräkningar, flatulens, diarré, förstoppning och smärre gastrointestinal blodförlust som i enstaka fall kan orsaka anemi
	Vanliga	Gastrointestinala sår, möjligen med blödning och perforation. Ulcerös stomatit, försämring av kolit och Crohns sjukdom
	Mindre vanliga	Gastrit
	Sällsynta	Matstrupsförträngning, förvärrad divertikelsjukdom, ospecifik hemorragisk kolit. Om gastrointestinal blödning förekommer kan detta orsaka anemi och hematemes
	Mycket sällsynta	Esofagit, pankreatit, bildning av intestinala, diafragmaliknande strikturer
Lever och gallvägar	Sällsynta	Ikterus, leverdysfunktion, leverskada, särskilt vid långtidsbehandling, akut hepatit
	Ingen känd frekvens	Leverinsufficiens
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudreaktioner
	Mindre vanliga	Urtikaria, pruritus, purpura (inklusive allergisk purpura), hudutslag
	Mycket sällsynta	Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) (inklusive erythema multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys), alopeci Ljuskänslighetsreaktioner och allergisk vaskulit. I enstaka fall svåra hudinfektioner och mjukvävnadskomplikationer vid vattkoppsinfektion (se även "Infektioner och infestationer").
	Ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Stel nacke

Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Minskad urinutsöndring och bildning av ödem, särskilt hos patienter med arteriell hypertoni eller njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom, interstitiell nefrit som kan åtföljas av akut njurinsufficiens.
	Sällsynta	Njurvävnadsskada (papillär njurnekros), särskilt vid långtidsbehandling, ökad koncentration av urinsyra i serum
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Smärta och brännande känsla vid administreringsstället
	Ingen känd frekvens	Reaktioner vid injektionsstället, såsom svullnad, hematom eller blödning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Rubbningar i det centrala nervsystemet som innefattar huvudvärk, förvirring, nystagmus, tinnitus, yrsel, svindel, medvetlöshet, kramper (främst hos barn) och ataxi samt buksmärta, illamående och kräkningar kan förekomma som symtom på en överdos. Dessutom är gastrointestinal blödning samt lever- och njurfunktionsstörningar möjliga. Därtill kan hypotoni, hyperkalemi, hypotermi, andningsdepression och cyanos förekomma.

Långvarig användning vid högre doser än rekommenderat eller överdosering kan resultera i renal tubulär acidosis och hypokalemi.

Vid allvarlig förgiftning kan metabolisk acidosis förekomma.

Behandling

Behandlingen är symtomatisk och det finns ingen specifik antidot.

De terapeutiska möjligheterna för behandling av förgiftning styrs av omfattning, nivå och de kliniska symtomen i enlighet med gängse rutiner för intensivvård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID. Propionsyraderivat. Ibuprofen.

ATC-kod: M01AE01

Ibuprofen tillhör gruppen icke-steroida antiinflammatoriska medel som i sedvanliga djurstudier med inflammationsmodeller har visat sig vara effektivt, antagligen genom inhibering av prostaglandinsyntesen. Hos människor har ibuprofen en febernedsättande effekt och minskar

inflammatorisk smärta och svullnad. Därtill inhiberar ibuprofen reversibelt ADP- och kollageninducerad trombocyttaggregation.

Experimentella data antyder att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation kompetitivt när de doseras tillsammans. Vissa farmakodynamiska studier har visat att en minskad effekt av acetylsalicylsyra på tromboxanbildning och trombocyttaggregation förekom när enkeldoser av ibuprofen 400 mg togs inom 8 timmar före eller inom 30 minuter efter dosering av acetylsalicylsyra med omedelbar frisättning (81 mg). Även om det finns osäkerheter kring extrapolering av dessa data till den kliniska situationen går det inte att utesluta möjligheten att regelbunden långvarig användning av ibuprofen eventuellt minskar den hjärtskyddande effekten av låga doser acetylsalicylsyra. Ingen klinisk relevant effekt anses sannolik vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 4.5).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ibuprofen B. Braun administreras intravenöst. Därför förekommer ingen absorptionsprocess och biotillgängligheten av ibuprofen är 100 %.

Efter intravenös administrering av ibuprofen hos människa uppnås den maximala koncentrationen (C_{max}) av (S)-enantiomeren (aktiv) och (R)-enantiomeren efter ungefär 40 minuter med en infusionshastighet på 30 minuter.

Distribution

Den uppskattade distributionsvolymen är 0,11–0,21 l/kg.

Ibuprofen binds i stor utsträckning till plasmaprotein, huvudsakligen till albumin.

Metabolism

Ibuprofen metaboliseras i levern till två inaktiva metaboliter och tillsammans med icke metaboliserad ibuprofen utsöndras dessa via njurarna antingen i oförändrad form eller som konjugat.

Efter oralt intag absorberas ibuprofen delvis redan i magsäcken och sedan fullständigt i tunntarmen. Efter metabolism i levern (hydroxylering, karboxylering) utsöndras de farmakologiskt inaktiva metaboliterna fullständigt, huvudsakligen via njurarna (90 %) men också via gallan.

Eliminering

Utsöndringen via njurarna är snabb och fullständig. Eliminationshalveringstiden är ungefär 2 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Ibuprofens area under kurvan för plasmakoncentration-tid efter en enkeldos ibuprofen (i dosintervallet 200–800 mg) uppvisar linjäritet.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det finns ett samband mellan plasmakoncentrationen av ibuprofen, dess farmakodynamiska egenskaper och allmänna säkerhetsprofil. Ibuprofens farmakokinetik är stereoselektiv efter intravenös och oral administrering.

Verkningsmekanismen och farmakologin för intravenöst ibuprofen skiljer sig inte från mekanismen för oralt ibuprofen.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med milt nedsatt njurfunktion har ökad obunden (S)-ibuprofen, högre AUC-värden för (S)-ibuprofen och ökad enantiomer AUC (S/R)-kvot rapporterats jämfört med friska kontroller.

Hos patienter med njursjukdom i slutskede som erhåller dialys var medelvärdet av den fria fraktionen av ibuprofen ungefär 3 % jämfört med ungefär 1 % hos friska frivilliga. Svår njurfunktionsnedsättning kan resultera i ackumulering av ibuprofenmetaboliter. Klinisk signifikans av denna effekt är ej känd. Metaboliterna kan tas bort via hemodialys (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pughs score 6-10) behandlade med racemiskt ibuprofen observerades i genomsnitt en tvåfaldig förlängning av halveringstiden och den enantiomera AUC-kvoten (S/R) var signifikant lägre än hos friska kontroller, vilket tyder på en försämring av metabol inversion av (R)-ibuprofen till den aktiva (S)-enantiomeren (se avsnitt 4.3 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurtester visade sig subkronisk och kronisk toxicitet för ibuprofen huvudsakligen som lesioner och sår i magtarmkanalen. *In vitro*- och *in vivo*-studier gav inga kliniskt relevanta belägg för en mutagen potential för ibuprofen. I studier på råttor och möss hittades inga belägg för karcinogen effekt för ibuprofen.

Ibuprofen ledde till hämmad ovulation hos kaniner och försämrad implantation hos flera djurarter (kanin, råtta, mus). Experimentella studier på råttor och kaniner har visat att ibuprofen passerar placenta. Efter administrering av doser som är toxiska för modern inträffade en ökning av förekomsten av missbildningar (kammarseptumdefekter) hos avkommor av råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-arginin
Natriumklorid
Saltsyra (för justering av pH)
Natriumhydroxid (för justering av pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Ur en mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsförhållanden efter första öppnandet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 ml LDPE-flaskor med Twincap-lock. Förpackningsstorlekarna är 10 flaskor och 20 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Läkemedlet är avsett för engångsbruk; oanvänd lösning ska kasseras. Före administrering ska lösningen granskas visuellt för att försäkra att den är klar och färglös till svagt gul. Lösningen ska inte användas om partiklar observeras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Postadress:
34209 Melsungen, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

54209

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2017-05-05/2022-06-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-03