

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibuprofen EG 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml suspensie voor oraal gebruik bevat 40 mg ibuprofen.

1,25 ml bevat 50 mg ibuprofen.

2,5 ml bevat 100 mg ibuprofen.

3,75 ml bevat 150 mg ibuprofen.

5 ml bevat 200 mg ibuprofen.

Hulpstoffen met bekend effect:

1 ml suspensie voor oraal gebruik bevat 0,2 mg natriumpropylparahydroxybenzoaat (E217), 1,8 mg natriummethylparahydroxybenzoaat (E219) en 289,5 mg vloeibare maltitol (E965).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik.

Witachtige suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor korte symptomatische behandeling van:

- lichte tot matige pijn zoals hoofdpijn, tandpijn, menstruatiepijn
- koorts

Ibuprofen EG is geschikt voor kinderen met een lichaamsgewicht van minimum 8 kg (vanaf 6 maanden), adolescenten en volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering wordt bepaald door de informatie in de volgende tabel. Bij kinderen en adolescenten hangt de dosis Ibuprofen EG af van het lichaamsgewicht, gewoonlijk 7 tot 10 mg/kg lichaamsgewicht als enkelvoudige dosis, tot maximum 30 mg/kg lichaamsgewicht als totale dagelijkse dosis.

In beide gevallen moet het doseringsinterval bepaald worden door de symptomen en de maximale totale dagelijkse dosis; dit mag niet minder dan 6 uur zijn. De aanbevolen maximale dagdosering mag niet worden overschreden.

Indien bij kinderen en bij adolescenten het gebruik van dit geneesmiddel langer dan 3 dagen nodig is, of indien de symptomen erger worden, moet een arts geconsulteerd worden.

Indien bij volwassenen het gebruik van dit geneesmiddel langer dan 3 dagen nodig is bij koorts of langer dan 4 dagen bij de behandeling van pijn, of als de symptomen erger worden, moet een arts geconsulteerd worden.

Lichaamsgewicht (Leeftijd)	Enkelvoudige dosis	Max. dagelijkse dosis
8 kg – 9 kg (Kinderen: 6 – 11 maanden)	50 mg ibuprofen (equivalent aan 1,25 ml)	200 mg ibuprofen (equivalent aan 5 ml)
10 kg – 15 kg (Kinderen: 1 jaar – 3 jaar)	100 mg ibuprofen (equivalent aan 2,5 ml)	300 mg ibuprofen (equivalent aan 7,5 ml)
16 kg – 19 kg (Kinderen: 4 jaar – 5 jaar)	150 mg ibuprofen (equivalent aan 3,75 ml)	450 mg ibuprofen (equivalent aan 11,25 ml)
20 kg – 29 kg (Kinderen: 6 jaar – 9 jaar)	200 mg ibuprofen (equivalent aan 5 ml)	600 mg ibuprofen (equivalent aan 15 ml)
30 kg – 39 kg (Kinderen: 10 jaar – 11 jaar)	200 mg ibuprofen (equivalent aan 5 ml)	800 mg ibuprofen (equivalent aan 20 ml)
≥ 40 kg (Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar)	200 – 400 mg ibuprofen (equivalent aan 5 – 10 ml)	1200 mg ibuprofen (equivalent aan 30 ml)

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Een specifieke aanpassing van de dosis is niet nodig. Vanwege het mogelijke negatieve effect (zie rubriek 4.4) moeten ouderen zeer zorgvuldig gecontroleerd worden.

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisverlaging vereist bij patiënten met een licht tot matig verstoorde nierfunctie (voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2)

Er is geen dosisverlaging vereist bij patiënten met een licht tot matig verstoorde leverfunctie (voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Voor gebruik bij kinderen en adolescenten, zie ook rubriek 4.3.

Wijze en duur van de toediening

Uitsluitend voor oraal en kortdurend gebruik.

Het flesje moet goed geschud worden vóór gebruik. Voor een exacte dosering is de verpakking voorzien van

een maatlepel met twee uiteinden (het grote uiteinde meet 5 ml, het kleine uiteinde meet 2,5 ml en het binnenste merkteken van het kleine uiteinde meet 1,25 ml). Door de lepel tweemaal te gebruiken kan 3,75 ml gemeten worden (2,5 ml en 1,25 ml).

een doseerspuit met schaalverdeling volgens onderstaande tabel:

ml	kg lichaamsgewicht
1,25 ml	8-9 kg
2,50 ml	10-15 kg
3,75 ml	16-19 kg
5,00 ml	20-39 kg

Patiënten met een gevoelige maag wordt aangeraden ibuprofen te nemen tijdens de maaltijd.

Bijwerkingen kunnen tot een minimum beperkt worden door gebruik te maken van de laagst mogelijk effectieve dosis voor de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen onder controle te brengen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor ibuprofen, natriummethylparahydroxybenzoaat (E219), natriumpropylparahydroxybenzoaat (E217) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
 - Een verleden van bronchospasmen, astma, rhinitis, angio-oedeem of urticaria geassocieerd met het gebruik van acetylsalicylzuur (ASZ) of andere NSAID's (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)
 - Onverklaarbare hematopoëtische aandoeningen
 - Bestaande of doorgemaakte maagzweer/hemorragie (twee of meer verschillende episodes van bewezen verzwering of bloeding)
 - Verleden van maagdarmbloeding of perforatie gerelateerd aan eerdere behandeling met NSAID's,
 - Cerebrovasculaire of andere actieve bloeding
 - Ernstig lever- of nierfalen
 - Ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV)
 - Ernstige dehydratatie (veroorzaakt door braken, diarree of onvoldoende vloeistofinname)
 - Laatste drie maanden van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- en bij
- kinderen van minder dan 8 kg of jonger dan 6 maanden, aangezien deze dosissterkte niet geschikt is door het relatief hoge gehalte aan actieve bestanddelen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De bijwerkingen kunnen beperkt worden door gebruik van de laagst werkzame dosis voor de kortst mogelijke duur die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.2 en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's onderaan).

Gastro-intestinale veiligheid

Het gebruik van ibuprofen gelijktijdig met NSAID's, waaronder cyclo-oxygenase-2 selectieve remmers moet worden vermeden.

Ouderen:

Ouderen vertonen vaker bijwerkingen op NSAID's, vooral maagdarmbloeding en -perforatie, die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie:

Maagdarmbloeding, -ulceratie of -perforatie, die fataal kunnen zijn, werden gerapporteerd met alle NSAID's onverschillig wanneer tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale gebeurtenissen.

Het risico op maagdarmbloeding, -ulceratie of -perforatie is hoger met hogere doses van NSAID's en bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, vooral indien gecompliceerd met een bloeding of een perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Die patiënten moeten de behandeling starten met de laagst beschikbare dosis. Een combinatietherapie met beschermende middelen (zoals misoprostol of protonpompremmers) moet worden overwogen bij deze patiënten en ook bij patiënten die tevens een lage dosis acetylsalicylzuur moeten krijgen of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie verder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van GI-toxiciteit, vooral ouderen, moeten alle ongewone abdominale symptomen (vooral GI-bloeding) rapporteren, vooral in het begin van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het risico op ulceratie of bloeding zouden kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia, zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of plaatjesaggregatieremmers, zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Als er een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die ibuprofen krijgen, moet de behandeling worden stopgezet.

NSAID's moeten met omzichtigheid worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van maagdarmaandoeningen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) omdat hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen is vooraf aan de behandeling voorzichtigheid geboden (overleg met arts of apotheker). Vochtretentie, hypertensie en oedeem werden immers gerapporteerd in associatie met een behandeling met NSAID's.

Klinische studies wijzen erop dat gebruik van ibuprofen, met name hoge doses (2400 mg/dag) geassocieerd kan worden met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Over het algemeen wijzen epidemiologische studies niet uit dat lage doseringen ibuprofen (bijv. ≤ 1200 mg/dag) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogde kans op arteriële trombotische gebeurtenissen.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen (NYHA II-III), vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte, en/of cerebrovasculaire ziekte mogen alleen met ibuprofen worden behandeld na zorgvuldige overweging. Hoge doses (2400 mg/dag) dienen te worden vermeden.

Ook moet zorgvuldige overweging plaatsvinden vóór aanvang van langdurige behandeling van patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire gebeurtenissen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken), met name wanneer hoge doses ibuprofen (2400 mg/dag) nodig zijn.

Ernstige huidreacties

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, waaronder exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse zijn zelden gemeld in samenhang met het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). Patiënten blijken het grootste risico op deze reacties te lopen in een vroeg stadium van de behandeling. De reactie begint meestal in de eerste maand van de behandeling. Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in samenhang met de behandeling met producten met ibuprofen. De behandeling met ibuprofen moet worden gestaakt bij het eerste optreden van tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, zoals huiduitslag, laesies van de slijmvliezen of andere tekenen van overgevoeligheid.

Uitzonderlijk kan varicella leiden tot ernstige infectieuze complicaties van de huid en de weke weefsels. Tot nog toe kan niet worden uitgesloten dat NSAID's bijdragen aan het verergeren van die infecties. Daarom is het raadzaam ibuprofen niet te gebruiken in geval van varicella.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Ibuprofen EG kan symptomen van infectie maskeren, hetgeen kan leiden tot een vertraagde start van een passende behandeling, waardoor het resultaat van de infectie wordt verergerd. Dit is waargenomen bij community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer Ibuprofen EG wordt toegediend voor koorts of pijnverlichting gerelateerd aan infectie, wordt geadviseerd de infectie te bewaken. In geval van varicella is het echter raadzaam ibuprofen niet te gebruiken, wegens mogelijke verergering van complicaties (zie hierboven). Bij zorg buiten een ziekenhuis, dient de patiënt een arts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

Andere opmerkingen

Ibuprofen dient enkel te worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's bij

- aangeboren stoornissen van het porfyrimetabolisme (bv. acute intermitterende porfyrie)
- systemische lupus erythematosus (SLE) en gemengde bindweefselziekte (zie rubriek 4.8)

Nauwlettende medische controle is vereist in de volgende gevallen:

- verminderde nierfunctie (aangezien een acute verslechtering van de nierfunctie kan optreden bij patiënten met een reeds bestaande nierstoornis)
- dehydratatie
- leverfunctiestoornissen
- kort na een ingrijpende operatie
- patiënten met hooikoorts, neuspoliepen, chronische zwelling van het neusslijmvlies of chronische obstructieve longziekte, aangezien ze een groter risico lopen allergische reacties te ontwikkelen. Dergelijke reacties kunnen zich uiten als astma-aanvallen (zogenaamde analgetisch geïnduceerde astma), angio-oedeem of urticaria.
- patiënten die allergische reacties ondervinden op andere bestanddelen, aangezien ze eveneens een groter risico lopen overgevoeligheid te ontwikkelen tijdens het gebruik van ibuprofen.

Zeer zelden worden ernstige acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoeligheidsreactie na toediening van ibuprofen moet de behandeling worden stopgezet. Afhankelijk van de symptomen moeten de medisch vereiste maatregelen worden genomen door gespecialiseerd personeel.

Ibuprofen, het werkzame bestanddeel in Ibuprofen EG, kan tijdelijk de bloedplaatjesfunctie (bloedplaatjesaggregatie) remmen. Patiënten met stollingsstoornissen moeten daarom zorgvuldig gecontroleerd worden.

Resultaten van experimentele onderzoeken wijzen erop dat bij gelijktijdige toediening van ibuprofen de plaatjesaggregatieremmende werking van acetylsalicylzuur (ASZ) verzwakt. Deze interactie zou het gewenste beschermende cardiovasculaire effect van ASZ kunnen verminderen. Daarom mag ibuprofen enkel met bijzondere voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die ASZ krijgen om de plaatjesaggregatie te remmen (zie rubriek 4.5)

Bij langdurige toediening van ibuprofen moeten de leverwaarden, de nierfunctie en het aantal bloedcellen regelmatig worden gecontroleerd.

Langdurig gebruik van om het even welke pijnstillers tegen hoofdpijn kan deze verergeren. In dergelijke situatie of een vermoeden daarvan dient medisch advies te worden ingewonnen en de behandeling te worden stopgezet. Bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of door) het regelmatige gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn, dient te worden gedacht aan de diagnose van hoofdpijn door overmatig gebruik van geneesmiddelen (MOH: 'medication overuse headache').

Over het algemeen kan frequent gebruik van pijnstillers, vooral wanneer er sprake is van een combinatie van meerdere pijnstillende werkzame bestanddelen, leiden tot een permanente beschadiging van de nieren met een risico op nierfalen (analgeticanefropathie).

Bij gebruik van NSAID's kan gelijktijdig gebruik van alcohol de geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen versterken, in het bijzonder degene die het maagdarmkanaal of het centrale zenuwstelsel beïnvloeden.

NSAID's kunnen de symptomen van een infectie en koorts maskeren.

Pediatrische patiënten

Er bestaat een risico op nierinsufficiëntie bij gedehydrateerde kinderen en adolescenten.

Zie rubriek 4.6 voor de vrouwelijke vruchtbaarheid.

Hulpstoffen

Ibuprofen EG 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik bevat vloeibare maltitol.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Ibuprofen EG 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik bevat natriummethylparahydroxybenzoaat en natriumpropylparahydroxybenzoaat.

Dit kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Ibuprofen EG 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik bevat natrium.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml suspensie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ibuprofen (zoals andere NSAID's) mag enkel met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met de volgende werkzame bestanddelen:

Andere NSAID's, inclusief salicylaten

De gelijktijdige toediening van verschillende NSAID's kan het risico verhogen op gastro-intestinale ulcera en bloeding door een synergistisch effect. Gelijktijdig gebruik van ibuprofen met andere NSAID's moet daarom vermeden worden (zie rubriek 4.4).

Digoxine, fenytoïne, lithium

Gelijktijdig gebruik van ibuprofen met digoxine-, fenytoïne- of lithiumpreparaten kan de serumconcentraties van deze geneesmiddelen verhogen. Controle van de serumspiegels van lithium, digoxine en fenytoïne is in de regel niet vereist bij correct gebruik (maximaal 3 of 4 dagen).

Diuretica, ACE-remmers, bètablokkers en angiotensine-II-antagonisten

NSAID's kunnen het effect verzwakken van diuretica en andere antihypertensiva. Bij patiënten met een verstoorde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of bejaarde patiënten met een verstoorde nierfunctie) kan de gelijktijdige toediening van een ACE-remmer, een bètablokker of een angiotensine-II-antagonist samen met een cyclo-oxygenaseremmer, leiden tot een verdere aantasting van de nierfunctie, met mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk omkeerbaar is. Deze combinatie mag daarom enkel met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij bejaarden. Patiënten moeten aangespoord worden voldoende vocht in te nemen en regelmatige controle van de nierfunctie dient te worden overwogen na de start van de combinatietherapie.

De gelijktijdige toediening van ibuprofen en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie.

Glucocorticoïden

Verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).

Antitrombotica en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

Acetylsalicylzuur

Gelijktijdige behandeling van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt meestal niet aangeraden omdat het de kans op bijwerkingen vergroot.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op trombocytenaggregatie, wanneer deze gelijktijdig worden toegediend. Er zijn nog onzekerheden met betrekking tot de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, maar de mogelijkheid dat normaal, langdurig gebruik van ibuprofen de cardioprotectieve werking van lage doseringen acetylsalicylzuur kan verlagen, kan niet worden uitgesloten. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen klinisch relevante effecten verwacht (zie rubriek 5.1).

Methotrexaat

De toediening van ibuprofen binnen 24 uur vóór of na toediening van methotrexaat kan leiden tot verhoogde concentraties van methotrexaat en het toxische effect versterken.

Ciclosporine

Het risico op nierschade door ciclosporine is hoger bij gelijktijdige toediening van sommige niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen. Dit effect kan ook niet uitgesloten worden bij combinatie van ciclosporine met ibuprofen.

Anticoagulantia

NSAID's kunnen de effecten versterken van anticoagulantia zoals warfarine (zie rubriek 4.4).

Sulfonylurea

Klinisch onderzoek heeft interacties aangetoond tussen niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen en orale antidiabetica (sulfonylurea). Hoewel tot op heden geen interacties beschreven werden tussen ibuprofen en sulfonylurea, is bij gelijktijdig gebruik een controle van bloedglucosewaarden aanbevolen als voorzorgsmaatregel.

Tacrolimus

Het risico op nefrotoxiciteit neemt toe als de twee geneesmiddelen samen worden toegediend.

Zidovudine

Bij hiv-positieve hemofiliepatiënten die gelijktijdig zidovudine en ibuprofen gebruiken, bestaan aanwijzingen dat zij een hoger risico hebben op haemarthrose en hematomen.

Probenecid en sulfinpyrazon

Geneesmiddelen met probenecid of sulfinpyrazon kunnen de uitscheiding van ibuprofen uitstellen.

Chinolonantibiotica

In dierstudies werd vastgesteld dat NSAID's in combinatie met chinolonantibiotica het risico op convulsies kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken, lopen mogelijk een hoger risico op de ontwikkeling van convulsies.

CYP2C9-remmers:

Gelijktijdige toediening van ibuprofen en CYP2C9-remmers kan de blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9-substraat) verhogen. In een studie met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers) werd een toename van de blootstelling aan S(+)-ibuprofen met ongeveer 80 tot 100% aangetoond. Een verlaging van de dosis ibuprofen moet worden overwogen wanneer krachtige CYP2C9-remmers tegelijkertijd worden toegediend, vooral bij toediening van hoge doses ibuprofen samen met voriconazol of fluconazol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens van epidemiologische studies wijzen op een hoger risico op miskraam, cardiale misvormingen en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in het begin van de zwangerschap. Het absolute risico op

cardiovasculaire malformatie was toegenomen van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Verondersteld wordt dat het risico stijgt met de dosis en de behandelingsduur.

Bij dieren bleek de toediening van prostaglandinesyntheseremmers te leiden tot een hoger pre- en postimplantatieverlies en tot embryofetale sterfte. Bovendien werd een stijging gemeld van de incidentie van uiteenlopende misvormingen, ook cardiovasculaire, bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen tijdens de organogenese.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van ibuprofen leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Bovendien zijn er meldingen geweest van constrictie van de ductus arteriosus na behandeling tijdens het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap mag ibuprofen daarom niet worden toegediend, tenzij duidelijk noodzakelijk. Als ibuprofen wordt gebruikt door een vrouw die zwanger probeert te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moeten de doses zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk gehouden worden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan ibuprofen worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en constrictie van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met ibuprofen moet worden stopgezet als er oligohydramnion of constrictie van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (premature constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- nierdisfunctie (zie hierboven);

de moeder en de pasgeborene, aan het einde van de zwangerschap, blootstellen aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zich al bij heel lage doses kan voordoen;
- inhibitie van baarmoedercontracties met vertraagde of verlengde bevalling als gevolg.

Daarom is ibuprofen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Slechts kleine hoeveelheden van het werkzame bestanddeel ibuprofen en zijn afbraakproducten worden uitgescheiden in de moedermelk. Aangezien tot op heden nog geen nadelige effecten voor de zuigeling bekend zijn, hoeft de borstvoeding gewoonlijk niet onderbroken te worden bij een kortdurend gebruik van de aanbevolen dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn aanwijzingen dat stoffen die cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese inhiberen de vrouwelijke vruchtbaarheid kunnen verstoren door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar bij beëindiging van de behandeling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dit geneesmiddel heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, bv. vermoeidheid en duizeligheid, kunnen optreden tijdens gebruik van ibuprofen in hogere doses. Daardoor kan het reactievermogen en het vermogen actief deel te nemen aan het verkeer alsook het besturen van machines in individuele gevallen verstoord worden. Dit is vooral het geval wanneer er sprake is van interactie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequenties worden genomen als basis bij de evaluatie van bijwerkingen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De lijst van de volgende bijwerkingen omvat alle bijwerkingen die werden beschreven bij behandeling met ibuprofen, ook bij reumapatiënten die gedurende lange tijd met hoge doseringen werden behandeld. De vermelde frequenties die ook zeer zeldzame rapporten omvatten, slaan op een kort gebruik van dagdoseringen tot hoogstens 1200 mg ibuprofen (= 30 ml suspensie voor oraal gebruik) voor orale vormen en maximaal 1800 mg voor zetpillen.

Men moet er rekening mee houden dat de volgende bijwerkingen voornamelijk dosisgebonden zijn en interindividueel variëren.

De vaakst waargenomen bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard. Ulcus pepticum, perforatie of gastro-intestinale bloeding, soms fataal, vooral bij bejaarden, kunnen optreden (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, winderigheid, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melena, hematemese, stomatitis ulcerosa, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) werden gemeld na toediening. Minder vaak werd gastritis waargenomen. Vooral het risico op gastro-intestinale bloeding is afhankelijk van het dosisbereik en de gebruiksduur.

Oedeem, hypertensie en hartfalen werden gemeld als gevolg van behandeling met NSAID's.

Klinische studies wijzen erop dat gebruik van ibuprofen, met name hoge doses (2400 mg / dag), geassocieerd kan worden met een licht verhoogde kans op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zeer zelden: exacerbatie van infectiegerelateerde ontstekingen (zoals ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) werd beschreven in tijdelijke associatie met het systemische gebruik van niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen. Dit hangt mogelijk samen met het werkingsmechanisme van niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen.

Als er tekenen van een infectie optreden of als die tekenen verergeren tijdens het gebruik van ibuprofen, moet de patiënt dan ook meteen naar een arts gaan. Er dient te worden nagegaan of er een indicatie is voor behandeling met anti-infectieuze middelen/antibiotica.

Zeer zelden: symptomen van aseptische meningitis met nekstijfheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of bewustzijnsstoornissen werden waargenomen bij gebruik van ibuprofen. Patiënten met auto-immuunziekten (SLE, gemengde bindweefselziekte) blijken daar meer aanleg voor te hebben.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: hematopoëtische stoornissen (anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytose).

De eerste tekenen kunnen zijn: koorts, keelpijn, oppervlakkige mondulcera, griepachtige symptomen, abnormale ernstige uitputting, neus- en huidbloeding. In dergelijke gevallen moet de patiënt geadviseerd worden onmiddellijk te stoppen met de behandeling, zelfmedicatie met analgetica of antipyretica te vermijden en een arts te raadplegen.

Bij langdurige therapie moeten de bloedcellen regelmatig gecontroleerd worden.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoelighedsreacties met huiduitslag, pruritus en astma-aanvallen (mogelijk met een daling van de bloeddruk).

De patiënt moet weten dat hij in dat geval meteen een arts moet inlichten en geen ibuprofen meer mag gebruiken.

Zeer zelden: ernstige algemene overgevoeligheidsreacties die zich kunnen voordoen als oedeem van het gezicht, zwelling van de tong, zwelling van de interne larynx met constrictie van de luchtwegen, dyspneu, hartkloppingen, bloeddrukdaling gaande tot levensbedreigende shock.

Reeds bij de eerste tekenen van één van die symptomen, wat al het geval kan zijn bij het eerste gebruik van het geneesmiddel, is onmiddellijke assistentie door een arts vereist.

Psychische stoornissen

Zeer zelden: psychotische reacties, depressie.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: stoornissen van het centrale zenuwstelsel zoals hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid.

Oogaandoeningen

Soms: gezichtsstoornissen. In dit geval moet de patiënt geadviseerd worden onmiddellijk een arts te raadplegen en de behandeling met ibuprofen te stoppen.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden: tinnitus.

Hartaandoeningen

Zeer zelden: hartkloppingen, hartfalen, myocardinfarct.

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: arteriële hypertensie.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: gastro-intestinale klachten zoals pyrosis, buikpijn, misselijkheid, braken, flatulentie, diarree, constipatie en licht gastro-intestinaal bloedverlies, dat in uitzonderlijke gevallen anemie kan veroorzaken.

Soms: maagdarmulcera, mogelijk met bloeding en perforatie. Ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4), gastritis.

Zeer zelden: oesofagitis, pancreatitis, vorming van diafragma-achtige darmstructuren.

De patiënt moet weten dat hij het geneesmiddel moet stopzetten en onmiddellijk een arts moet raadplegen als hij relatief hevige pijn in de bovenbuik, melena of hematemese vertoont.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: leverdisfunctie, leverbeschadiging, vooral bij een langdurige behandeling, leverfalen, acute hepatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: verschillende soorten huiduitslag

Zeer zelden: bulleuze huidreacties zoals het Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), alopecia.

Niet bekend: Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), fotosensitiviteitsreacties.

Uitzonderlijk kunnen ernstige huidinfecties en complicaties van de huid en de weke weefsels optreden tijdens een varicella-infectie (zie ook 'Infecties en parasitaire aandoeningen').

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: beschadiging van het nierweefsel (papilnecrose), vooral bij langdurig gebruik, verhoogde serumurinezuurconcentraties.

Zeer zelden: daling van de urine-excretie en vorming van oedeem, vooral bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefritissyndroom en interstitiële nefritis, eventueel gepaard gaand met acute nierinsufficiëntie.

De nierfunctie moet regelmatig worden gecontroleerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Symptomen van een overdosis

Stoornissen van het centrale zenuwstelsel zoals hoofdpijn, duizeligheid, sufheid en bewustzijnsverlies (ook myoklonische toevallen bij kinderen), alsook buikpijn, misselijkheid en braken kunnen optreden als symptomen van overdosis. Verder zijn gastro-intestinale bloeding, nierstoornissen en leverstoornissen ook mogelijk. Bovendien kunnen hypotensie, ademhalingsdepressie en cyanose optreden. Bij ernstige vergiftiging kan metabole acidose optreden.

Behandeling van een overdosis

Er bestaat geen antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-steroïdale anti-inflammatoire en antireumatische middelen; propionzuurderivaten.

ATC-code: M01AE01

Ibuprofen is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel, dat in conventionele dierexperimentele inflammatiemodellen bewezen heeft werkzaam te zijn via prostaglandinesynthese-inhibitie. Bij mensen vermindert ibuprofen pijn, zwelling en koorts veroorzaakt door ontsteking. Bovendien inhibeert ibuprofen reversibel de door ADP- en door collageen geïnduceerde plaatjesaggregatie.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op de trombocytenaggregatie, wanneer deze gelijktijdig worden toegediend. Sommige farmacodynamische studies tonen aan dat, wanneer een enkele dosis ibuprofen van 400 mg werd ingenomen binnen 8 uur voor of 30 minuten na inname van acetylsalicylzuur met directe afgifte (81 mg), er een verminderd effect van de acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of trombocytenaggregatie optrad. Er zijn nog onzekerheden met betrekking tot de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, maar de mogelijkheid dat normaal, langdurig gebruik van ibuprofen de cardioprotectieve werking van lage doseringen acetylsalicylzuur kan verlagen, kan niet worden uitgesloten. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen relevante klinische effecten verwacht (zie rubriek 4.5).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt ibuprofen gedeeltelijk geabsorbeerd in de maag en daarna volledig in de dunne darm.

Eliminatie

Na metabolisatie in de lever (hydroxylering, carboxylering) worden de farmacologisch inactieve metabolieten volledig geëlimineerd, vooral via de nieren (90%) maar ook via de gal. De eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde personen en bij patiënten met lever- of nieraandoeningen is 1,8 tot 3,5 uur. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 99%. Pieksplasmaconcentraties worden bereikt 1 à 2 uur na orale toediening van een formulering met normale afgifte.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen traden in dierexperimenteel onderzoek hoofdzakelijk op in de vorm van laesies en ulcera in het maagdarmkanaal.

Onderzoek *in vitro* en *in vivo* duiden niet op klinisch relevante aanwijzingen voor mutagene effecten van ibuprofen. In onderzoek bij ratten en muizen werden geen aanwijzingen gevonden voor carcinogene effecten van ibuprofen.

Ibuprofen remde de ovulatie bij konijnen en leidde tot implantatiestoornissen bij verschillende diersoorten (konijn, rat, muis). Experimenteel onderzoek bij ratten en konijnen heeft aangetoond dat ibuprofen door de placenta dringt. Na toediening van maternotoxische doses trad een hoger percentage misvormingen (ventriculaire septumafwijkingen) op bij de nakomelingen van ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat
Glycerol
Vloeibare maltitol
Natriummethylparahydroxybenzoaat (Eur. Ph.)
Natriumpropylparahydroxybenzoaat (Eur. Ph.)
Polysorbaat 80
Natriumsaccharine
Gezuiverd water
Xanthaangom
Kersaroma

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na openen van de fles: 12 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van polyethyleentereftalaat (PET) of amberkleurige glazen fles (klasse III) met kindveilige sluiting (polypropyleen) en een maatlepel met twee uiteinden met doseringen van 1,25 ml, 2,5 ml en 5 ml.

Fles van polyethyleentereftalaat (PET) of amberkleurige glazen fles (klasse III) met kindveilige sluiting (polypropyleen) en een polypropyleen applicator, voorzien van een doseerspuit voor orale toediening (met doseringen van 1,25 ml/8-9 kg, 2,5 ml/10-15 kg, 3,75 ml/16-19 kg en 5 ml/20-39 kg).

Verpakkingsgrootte: 100 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE409726 (pet fles)
BE409717 (amberkleurige glazen fles)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/01/2012.
Datum van laatste verlenging: 04/12/2014.

10. DATUM VAN GOEDKEURING / HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2023.
Datum van herziening van de tekst: 10/2022.