

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibuprofen Chefaro 400 mg, omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 400 mg ibuprofen.

Hulpstoffen met bekend effect: 80 mg lactose monohydraat per omhulde tablet
191 mg sucrose per omhulde tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.

Witte, capsulevormige, biconvexe omhulde tabletten, zonder bedrukking.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor kortdurende behandeling van lichte tot matige pijn, zoals hoofdpijn, menstruatiepijn, kiespijn en koorts en pijn tijdens verkoudheid.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor orale toediening en alleen voor kortdurend gebruik.

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt 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).

Volwassenen:

400 mg, tot maximaal 3 maal per dag indien nodig.

Houd een minimale tussenpose van zes uur tussen doses en gebruik niet meer dan 1200 mg per 24 uur.

Indien het geneesmiddel langer dan 3 dagen voor koorts of langer dan 4 dagen nodig is voor pijn, of indien de symptomen verergeren, moet de patiënt een arts raadplegen.

Adolescenten \geq 40 kg (vanaf 12 jaar en ouder):

400 mg, tot maximaal 3 maal per dag indien nodig.

Houd een minimale tussenpose van zes uur tussen doses en gebruik niet meer dan 1200 mg per 24 uur.

Indien het geneesmiddel langer dan 3 dagen voor koorts of indien de symptomen verergeren, moet de patiënt een arts raadplegen.

Het wordt aanbevolen dat patiënten met een gevoelige maag Ibuprofen Chefaro 400 mg, omhulde tabletten innemen met voedsel.

Speciale patiëntengroepen

Pediatische patiënten:

Niet aanbevolen voor adolescenten lichter dan 40 kg of kinderen jonger dan 12 jaar.

Oudere patiënten

Oudere patiënten lopen een verhoogd risico op ernstige gevolgen van bijwerkingen. Als er een NSAID noodzakelijk wordt geacht, dient de laagste effectieve dosis gebruikt te worden voor een zo kort mogelijke periode. De patiënt dient regelmatig gecontroleerd te worden op maagbloedingen tijdens een behandeling met NSAID. Als de nierfunctie of de leverfunctie verminderd is, dient de dosering individueel beoordeeld te worden.

Verminderde nierfunctie:

Voorzichtigheid is geboden bij de dosering van ibuprofen bij patiënten met een verminderde nierfunctie. De dosering dient individueel beoordeeld te worden en de dosering dient zo laag als mogelijk gehouden te worden en de nierfunctie dient gemonitord te worden. (zie rubriek 4.3 en 4.4)

Verminderde leverfunctie:

Voorzichtigheid is geboden bij de dosering van ibuprofen bij patiënten met een verminderde leverfunctie. De dosering dient individueel beoordeeld te worden en de dosering dient zo laag als mogelijk gehouden te worden (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een geschiedenis van overgevoeligheidsreacties (zoals bronchospasmen, astma, rhinitis, angioedema of urticaria, geassocieerd met de inname van acetylsalicylzuur(aspirine) of andere niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's).

Actief of een geschiedenis van recidiverend ulcus pepticum/gastro-intestinale hemorragie (twee of meer episodes waarvan ulceratie of bloeding is vastgesteld).

Geschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, gerelateerd aan het gebruik van NSAID's.

Patiënten met ernstig leverfalen, ernstig nierfalen of ernstig hartfalen (NYHA klasse IV) (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Patiënten met cerebrovasculaire of andere bloedingen.

Patiënten met bloedstollingsstoornissen.

Patiënten met onbekende bloedstoornissen.

Patiënten met ernstige dehydratie (door overgeven, diarree of onvoldoende vocht inname).

Gedurende de laatste drie maanden van de zwangerschap (zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bepaalde aandoeningen, deze kunnen verergeren:

- Congenitale afwijkingen van porfyriene metabolisme (zoals acute intermitterende porphyria)
- Systemische lupus erythematosus of gemengde bindweefselziekten: vergrote kans op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).
- Direct na een zware chirurgische ingreep.

- Bij patiënten die allergische reacties krijgen op andere stoffen, omdat een verhoogde kans op allergische reacties ook kan optreden bij het gebruik van Ibuprofen Chefaro 400 mg, omhulde tabletten..
- Bij patiënten met hooikoorts, nasale polypen of chronische obstructieve luchtwegaandoeningen omdat het risico toeneemt voor hen op het optreden van allergische reacties. Deze treden op als astma aanvallen (zogenoemde analgetische astma), Quincke oedeem of urticaria.

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Ouderen hebben een verhoogde kans op bijwerkingen als gevolg van NSAID's, met name op gastro-intestinale bloedingen en perforatie, die fataal kunnen zijn.

Langdurig gebruik van elk type pijnstiller voor hoofdpijn kan deze hoofdpijn doen verergeren. Indien dit het geval is of verdenking hierop is, dient medisch advies ingewonnen te worden en de behandeling dient gestaakt te worden. De diagnose van geneesmiddel-afhankelijke hoofdpijn (MOH) dient overwogen te worden bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of juist door) het regelmatig gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn.

Luchtwegen:

Bronchospasme kan zich voordoen bij patiënten die lijden of hebben geleden aan astma of allergische aandoeningen.

Andere NSAID's:

Het gelijktijdig gebruik van Ibuprofen Chefaro 400 mg, omhulde tabletten met andere NSAID's waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers dient te worden vermeden. (zie rubriek 4.5)

SLE en gemengde bindweefselziekten:

Systemische lupus erythematosus of gemengde bindweefselziekten: vergrote kans op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen)

Nieren:

Hypertensie en/of congestief hartfalen kunnen verergeren en/of vloeistofretentie kan optreden. Nierfalen en nierfunctie kunnen verslechteren (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties en rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Zoals met andere NSAID's heeft een langdurig gebruik van ibuprofen geresulteerd in renale papillaire necrose en andere pathologische veranderingen in de nieren. Renale toxiciteit is ook geconstateerd bij patiënten waarbij renale prostaglandines een compenserende rol spelen in het onderhoud van renale perfusie. Bij deze patiënten, kan de toediening van een NSAID een dosis-afhankelijke verlaging in prostaglandines veroorzaken en op de tweede plaats een renale bloedstroom, die nierfalen kan veroorzaken. Degene die het grootste risico lopen zijn patiënten met nierfalen, leverfalen en oudere patiënten die diuretica of ACE remmers gebruiken.

Er bestaat een risico op nierbeschadiging bij dehydratie van adolescenten.

Verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid

Er is beperkt bewijs dat geneesmiddelen die cyclo-oxygenase/proglandine synthese remmen, vermindering van de vrouwelijke vruchtbaarheid kan veroorzaken door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar door het stopzetten van de behandeling.

Gastro-intestinale veiligheid:

NSAID's moeten met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met een ziektegeschiedenis van maagdarmaandoeningen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) omdat deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8)

Gastro-intestinale bloedingen, ulceratie en perforatie:

Maagdarmbloedingen, maagzweren of perforatie, die fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van elke NSAID's op elk moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of bij een ziektegeschiedenis van ernstige maagdarmbloedingen aandoeningen.

De kans neemt toe op maagdarmbloedingen, maagzweren of perforatie met een hogere dosering van de NSAID, bij patiënten met een ziektegeschiedenis van maagzweren, in het bijzonder die gecompliceerd werden met hemorragie of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling te beginnen met de laagste dosis die beschikbaar is.

Men dient te overwegen deze patiënten een combinatiebehandeling voor te schrijven met beschermende middelen (zoals misoprostol of protonpompremmers). Dit geldt ook voor patiënten die een lage dosis acetylsalicylzuur gebruiken, of andere geneesmiddelen die een verhoogd gastro-intestinaal risico hebben (zie beneden en rubriek 4.5).

Patiënten met een historie van effecten op het maagdarmkanaal, met name de ouderen, dienen, vooral aan het begin van de behandeling, elk ongewoon abdominaal symptoom (met name maagdarmbloeding) te melden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die tevens geneesmiddelen gebruiken die de kans op maagzweren of -bloedingen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of trombocytenaggregatieremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Als bij het gebruik van Ibuprofen Chefaro 400 mg, omhulde tabletten maagdarmbloeding of maagzweren optreden, dient de behandeling te worden gestaakt.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's):

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met het gebruik van Ibuprofen (zie rubriek 4.8). De meeste van deze reacties traden op binnen de eerste maand. Als zich tekenen en symptomen voordoen die op deze reacties wijzen, moet Ibuprofen Chefaro 400 mg onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing).

In het bijzonder kan varicella de oorzaak zijn van ernstige huid- en bindweefselinfectie complicaties. Op dit moment kan de rol van NSAID's niet worden uitgesloten in de verergering van deze infecties. Daarom wordt het gebruik van Ibuprofen Chefaro 400 mg, omhulde tabletten niet aanbevolen bij varicella infecties.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Patiënten (bespreek met arts of apotheker) met een geschiedenis van hypertensie en/of milde of gematigde vorm van congestief hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden aangezien vochtretentie, hypertensie en oedeemvorming gerapporteerd zijn in associatie met een behandeling met NSAID's.

Er zijn gevallen van Kounis-syndroom gemeld bij patiënten die werden behandeld met Ibuprofen Chefaro 400 mg. Het Kounis-syndroom is gedefinieerd als cardiovasculaire symptomen die secundair zijn aan een allergische of overgevoeligheidsreactie, die gepaard gaat met vernauwing van de kransslagaders en die mogelijk kan leiden tot een hartinfarct.

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. \leq 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.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Ibuprofen Chefaro 400 mg 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 Chefaro 400 mg, omhulde tabletten wordt toegediend voor koorts of pijnverlichting gerelateerd aan infectie, wordt geadviseerd de infectie te bewaken. Bij zorg buiten een ziekenhuis, dient de patiënt eenarts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

Ibuprofen Chefaro 400 mg, omhulde tabletten bevat lactose en sucrose

Bevat lactose en sucrose: Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Overige opmerkingen:

Zeer zelden zijn ernstige allergische reacties (zoals anafylactische reacties) gemeld. Het gebruik van Ibuprofen Chefaro 400 mg, omhulde tabletten dient te worden gestaakt bij de eerste tekenen van overgevoelighedsreacties na de inname/toediening. Medische maatregelen dienen genomen te worden in overeenkomst met de symptomen, door specialistisch medisch personeel.

Bij een langere therapieduur met is het aan te raden omregelmatig de lever- en nierfunctie als mede het bloedbeeld te controleren.

Ibuprofen, het actieve bestanddeel van Ibuprofen Chefaro 400 mg, omhulde tabletten kan tijdelijk de bloedstolling functie remmen (thrombocytenaggregatie). Daarom is het aan te bevelen om patiënten met een coagulatie stoornis te monitoren.

Ibuprofen , kan net als andere NSAID's de symptomen van een onderliggende infectie maskeren.

In het algemeen geldt, dat de gewoonte om pijnstillers in te nemen, in het bijzonder in combinatie met andere pijnstillende werkzame stoffen, kan leiden tot blijvende nierbeschadiging met risico op nierfalen (anagetische nefropathie). Dit risico kan mogelijk vergroot worden door fysieke inspanning met verlies van zout en dehydratie. Daarom moet dit voorkomen worden.

Door het gelijktijdig gebruik van NSAID's en de consumptie van alcohol, kunnen werkzame stof gerelateerde bijwerkingen, in het bijzonder met betrekking tot het gastro-intestinale stelsel of zenuwstelsel verergerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ibuprofen dient(zoals andere NSAID's) niet gebruikt te worden in combinatie met:

Lage dosering acetylsalicylzuur (Aspirine):

Onderzoeksresultaten wijzen op een verminderd effect van de remming van de trombocyten aggregatie van acetylsalicylzuur bij gelijktijdig gebruik met ibuprofen. Deze interactie kan het gewenste beschermende cardiovasculaire effect van acetylsalicylzuur verminderen. Ibuprofen dient daarom alleen zeer voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die acetylsalicylzuur gebruiken om trombocytenaggregatie te remmen.

Andere NSAID's waaronder acetylsalicylzuur > 100 mg/dag:

Voorkom het gelijktijdig gebruik van verschillende NSAID's, deze kunnen het risico verhogen op maagdarmswieren en bloedingen door het synergetisch effect (zie rubriek 4.4).

De volgende combinatie met ibuprofen dienen vermeden te worden:

Dicumarol producten

NSAID's kunnen het effect van anti-coagulantia, zoals warfarine, versterken. Experimentele studies hebben aangetoond dat ibuprofen het effect van warfarine op de bloedingstijd versterkt. NSAID's en dicumarol producten worden gemetaboliseerd door hetzelfde enzym, CYP2C9.

Aggregatieremmers

NSAID's dienen niet gecombineerd te worden met aggregatieremmers zoals ticlopidine vanwege de versterkende remming op de functie van de bloedplaatjes (zie hieronder).

Methotrexaat:

NSAID's remmen de tubulaire uitscheiding van methotrexaat en enkele metabolische interacties met als gevolg dat verminderde afbraak van methotrexaat kan optreden. Daarom, dient bij hoge dosering methotrexaat het voorschrijven van NSAID's te vermijden. (zie hieronder).

Acetylsalicylzuur:

De combinatie van acetylsalicylzuur en andere NSAID's dient vermeden te worden vanwege het verhoogde risico op bloedingen.

Er zijn aanwijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen het effect van laag gedoseerd acetylsalicylzuur op de trombocytenaggregatie kan remmen wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend. Echter op basis van de beperking van de gegevens en de onzekerheid bij het extrapoleren van *ex vivo* gegevens naar de klinische situatie, kan dit niet met zekerheid worden geconcludeerd over het regelmatige gebruik van ibuprofen. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen is een klinisch relevant effect onwaarschijnlijk (zie rubriek 5.1).

Cardiale glycosiden:

NSAID's kunnen hartfalen verergeren, kunnen glomerulaire filtratie verminderen en verhogen de cardiale glycosiden (bijvoorbeeld, digoxine) concentratie in het plasma.

Mifeprison:

Een afname van de doeltreffendheid van het geneesmiddel kan theoretisch optreden als gevolg van de antiprostaglandine eigenschappen van niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) waaronder acetylsalicylzuur. Er is beperkt bewijs dat de gelijktijdige toediening van NSAID's op de dag van de prostaglandine toediening geen nadelige invloed heeft op het effect van mifepriston of op de prostaglandines die zorgen voor de rijping van de baarmoederhals of de baarmoeder contractie en dat de klinische doeltreffendheid van de medische beëindiging van de zwangerschap wordt verminderd.

Sulfonurea:

Er zijn uitzonderlijke meldingen waarbij hypoglycemie gemeld wordt bij patiënten die sulfonurea gebruiken na toediening van ibuprofen.

Zidovudine:

Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico op haemarthrose en heematoma in HIV (+) hemofilie patiënten die gelijktijdig een behandeling met zidovudine en ibuprofen krijgen.

De volgende combinaties met ibuprofen kunnen leiden tot aanpassing in de dosering

NSAID's kunnen het effect van diuretica en antihypertensiva verminderen.

NSAID's kunnen de uitscheiding van aminoglycosiden verminderen. Bij kinderen dient voorzichtig gehandeld te worden bij gelijktijdige toediening van ibuprofen en aminoglycosiden.

Lithium:

Ibuprofen verlaagt de uitscheiding van lithium, waardoor de lithium concentratie kan stijgen. Het gelijktijdig gebruik dient vermeden te worden, tenzij er regelmatig controles van concentratie lithium in het bloed uitgevoerd kunnen worden en de mogelijke verlaging van dosering van de lithium kan worden doorgevoerd.

ACE-remmers en Angiotensine-II antagonisten

Er is een verhoogd risico op acuut nierfalen, dat normaal gesproken reversibel is, bij patiënten met nierschade (gedehydrateerde patiënten en/of oudere patiënten) als de toediening met ACE-remmers en angiotensine-II antagonisten op het zelfde moment plaatsvindt als NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2 remmers. Daarom moeten deze combinaties voorzichtig worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn en het meten van de nierfunctie moet overwogen worden na het starten van de gelijktijdige therapie, en vervolgens periodiek opnieuw (zie rubriek 4.4).

Bètablokkers:

NSAID's werken het antihypertensieve effect van bètablokkers tegen.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):

SSRI's en NSAID's brengen een verhoogde kans op bloedingen met zich mee, bijvoorbeeld gastro-intestinale bloeding. Dit risico wordt verhoogd bij combinatie therapie. Het mechanisme kan samenhangen met de verminderde opname van serotonine in de bloedplaatjes (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine:

Er wordt gedacht dat gelijktijdige toediening van NSAID's en ciclosporine mogelijk het risico op nefrotoxiciteit verhoogt als gevolg van de verlaagde synthese van prostaglandine in de nieren. Als gevolg hiervan, dient bij de combinatie behandeling, de nierfunctie nauwlettend gemonitord te worden.

Captopril:

Experimentele proeven wijzen erop dat ibuprofen het effect van captopril op de natrium uitscheiding tegen werkt.

Colestyramine:

Het gelijktijdig gebruik van ibuprofen en colestyramine vertraagt en vermindert (tot 25%) de absorptie van ibuprofen. Deze geneesmiddelen dienen toegediend te worden met een interval van tenminste 2 uur.

Thiazide, thiazide gerelateerde producten en diuretica.

NSAID's kunnen het diuretisch effect van furosemide en bumetanide tegenwerken, mogelijk door remming van de prostaglandine synthese. Zij kunnen ook het antihypertensieve effect van thiazide tegenwerken.

Tacrolimus:

Er wordt gedacht dat gelijktijdige toediening van NSAID's en tacrolimus mogelijk het risico op nefrotoxiciteit verhoogt als gevolg van de verlaagde synthese van prostaglandine in de nieren. Als gevolg hiervan, dient bij de combinatie behandeling, de nierfunctie nauwlettend gemonitord te worden.

Methotrexaat:

Er dient rekening te worden gehouden met het risico op mogelijke interactie tussen een NSAID en methotrexaat bij een behandeling met een lage dosis methotrexaat, vooral bij patiënten met nierschade. Als er een combinatie behandeling wordt toegediend, dient de nierfunctie gemonitord te worden. Men

dient extra voorzichtig te zijn als zowel methotrexaat als NSAID binnen 24 uur worden toegediend, omdat de methotrexaat concentratie in het bloed kan stijgen, dat resulteert in verhoogde toxiciteit. (zie eerder).

Corticosteroiden:

Gelijktijdige toediening verhoogt het risico op maagdarmzweren of -bloeding.

Aggregatieremmers

Verhoogd risico op maagbloedingen (zie eerder).

Quinolone antibiotica:

In studies met dieren bleek dat NSAID's het risico verhogen op convulsies door quinolone antibiotica. Patiënten die gelijktijdig NSAID's en quinolonen gebruiken hebben een verhoogd risico op het krijgen van convulsies.

CYP2C9 remmers

Gelijktijdige toediening van ibuprofen en CYP2C9 remmers kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9 substraat). In een studie met voriconazol en fluconazol (CYP2C9 remmers) is een verhoogde S(+)-ibuprofen blootstelling geconstateerd van ongeveer 80-100%. Verlaging van de ibuprofen dient in overweging genomen te worden als krachtige CYP2C9-remmers gelijktijdig worden toegediend, vooral als een hoge dosis ibuprofen wordt toegediend met voriconazol en fluconazol.

Interactie studies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er is beperkt bewijs dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase-/prostaglandinesynthese remmen mogelijk de vruchtbaarheid bij vrouwen verminderen door een werking op de ovulatie. Dit is reversibel na staken van de behandeling.

Zwangerschap

Remming van prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling.

Het toedienen van een prostaglandinesyntheseremmer aan dieren resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld bij dieren waaraan een prostaglandinesyntheseremmer werd toegediend gedurende de periode van organogenese. Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van Ibuprofen Chefaro 400 mg, omhulde tabletten 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. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, meestal verdwenen die na stopzetting van de behandeling. Daarom mag Ibuprofen Chefaro 400 mg, omhulde tabletten in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als ibuprofen wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwangerte worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren.

Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan Ibuprofen Chefaro 400 mg, omhulde tabletten worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met Ibuprofen Chefaro 400 mg, omhulde tabletten moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de

ductus arteriosus wordt vastgesteld

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap, kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers:

- de foetus blootstellen aan:
 - cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonairehypertensie);
 - renale disfunctie (zie hierboven)
- de moeder en de neonaat, aan het eind van de zwangerschap, aan:
 - mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een aggregatie remmend effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen;
 - remming van de contracties van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Ten gevolge hiervan is ibuprofen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie secties 4.3 en 5.3)

Borstvoeding

Ibuprofen en de metabolieten komen in zeer lage concentraties in de moedermelk. Er zijn tot op heden geen schadelijke effecten op de pasgeborene bekend. Om deze reden is tijdens de kortdurende behandeling met de aanbevolen dosering voor pijn en koorts van ibuprofen het stoppen van de borstvoeding niet noodzakelijk.

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

Bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel zoals bijvoorbeeld vermoeidheid en duizeligheid kunnen optreden tijdens het gebruik van een hoge dosering ibuprofen Chefaro 400 mg, omhulde tabletten . Hierdoor kan het vermogen om te reageren en het vermogen om actief in het verkeer deel te nemen beïnvloed worden in bepaalde gevallen. Dit geldt in het bijzonder voor gebruik in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen voorkomen in de volgende frequenties:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

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

Soms: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$

Zeer zelden: $< 1/10.000$

Frequentie onbekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De meeste bijwerkingen hebben betrekking op het maagdarmstelsel, maagdarmzweren, perforatie of gastro-intestinale bloedingen, in sommige gevallen fataal, kunnen voorkomen vooral bij ouderen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, overgeven, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de feces, haematesis, maagzweren, verergering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na inname. Soms is melding gemaakt van gastritis.

Oedema, hypertensie en hartfalen zijn gemeld in associatie met NSAID's behandelingen.

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).

De lijst met de bijwerkingen bevat alle bijwerkingen die bekend zijn geworden na een behandeling met ibuprofen, hieronder ook de gevallen waarbij een hoge dosering gedurende een lange tijd aan reuma

patiënten werd toegediend. De genoemde frequenties, die verder gaan dan zeer zelden, verwijzen naar kortdurend gebruik van een dagelijkse dosering tot maximaal 1200 mg ibuprofen voor orale toedieningen en een maximum van 1800 mg voor zetpillen.

Bij de volgende bijwerkingen, moet gerealiseerd worden dat deze voornamelijk dosisafhankelijk zijn en inter-individueel kunnen variëren.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: Rhinitis

Zeer zelden: Verergering van infectie gerelateerde ontstekingen (zoals bijvoorbeeld ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) zijn gemeld tijdens het gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen. Dit is mogelijk geassocieerd met het werkingsmechanisme van de niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen.

Bij symptomen van het optreden van een infectie of een verergering ervan tijdens het gebruik van Ibuprofen Chefaro 400 mg, omhulde tabletten, dient aanbevolen te worden aan de patiënt om meteen een arts te raadplegen. Het moet onderzocht worden of een indicatie bestaat voor behandeling met een anti-infectie of antibioticatherapie.

De symptomen voor een aseptische meningitis met een stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, overgeven, koorts of verlies van het bewustzijn zijn gemeld tijdens het gebruik van ibuprofen. Patiënten met een auto-immuunziekte (SLE, gemengde bindweefselziekten) schijnen een vergrote kans te hebben.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: Leukopenie, trombocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie, haemolytische anemie. De eerste symptomen zijn: koorts, keelpijn, oppervlakkige mondzweren, griepachtige symptomen, ernstige uitputting, onverklaarbare bloedingen en bloeditstoringen. In deze gevallen dient de patiënt geadviseerd te worden om onmiddellijk te staken met het gebruik van het geneesmiddelen en geen andere vrij verkrijgbare pijnstillers of koortsverlagende geneesmiddelen te nemen en om een arts te raadplegen. Het aantal bloedcellen dient regelmatig gecontroleerd te worden bij lange termijn behandelingen.

Zeer zelden: pancytopenie

Immuunsysteem aandoeningen

Soms: Overgevoelighedsreacties met huiduitslag en pruritus, eventueel gepaard met astma aanvallen (mogelijk met een daling van de bloeddruk), verergering van astma, bronchospasmen, dyspneu. De patiënt dient geïnstrueerd te worden om meteen een arts te raadplegen en het gebruik van Ibuprofen Chefaro 400 mg, omhulde tabletten te staken.

Zelden: Anafylactische reacties

Zeer zelden: Ernstige gegeneraliseerde overgevoelighedsreacties. De symptomen kunnen omvatten: zwelling in het gezicht, tong en slokdarm, dyspneu, tachycardie, hypotensie, (anafylaxie, angio-oedeem of ernstige shock). Als één van deze symptomen optreedt, kan al tijdens het eerste gebruik, moet onmiddellijk medische assistentie van een arts gezocht worden.

Psychiatrische aandoeningen:

Soms: Slapeloosheid, angst

Zelden: Verward zijn

Zeer zelden: Psychotische reacties, depressie.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: Hoofdpijn, duizeligheid

Zelden: Paresthesie, slaperigheid, slapeloosheid, agitatie, irritatie of vermoeidheid.

Zeer zelden: Optische neuritis

Oogaandoeningen

Soms: Visusstoornissen
Zelden: Toxische optische neuropathie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Gehoorschade
Zelden: Tinnitus, vertigo

Hartaandoeningen

Zeer zelden: Palpaties, hartfalen, myocardinfarct.

Kounis-syndroom (frequentie: niet bekend)

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Arteriële hypertensie, vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Astma, bronchospasmen, dyspneu.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Gastro-intestinale klachten zoals pyrosis, buikpijn, misselijkheid, overgeven, flatulentie, diarree, constipatie en licht gastro-intestinaal bloedverlies dat mogelijk tot bloedarmoede kan leiden in zeldzame gevallen.

Soms: Gastro-intestinale zweren, mogelijk met bloedingen en perforatie. Maagzweren, gastritis.
Zeer zelden Oesophagitis, pancreatitis, formatie van intestinale diafragma-achtige structuren. De patiënt dient geïnstrueerd te worden te staken met het gebruik van het geneesmiddel en onmiddellijk advies in te winnen van een arts indien ernstige pijn ontstaat in het bovenste deel van de buik of indien bloed in de feces of haematemesis optreedt.

Onbekend: Colitis en de ziekte van Crohn

Lever- en galaandoeningen

Soms: Hepatitis, geelzucht, abnormale leverfunctie
Zelden: Leverbeschadiging
Zeer zelden: Leverschade, leverfalen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Huiduitslag

Soms: Urticaria jeuk, purpura, angioedeem, fotosensibele reactie

Zeer zelden: Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) zoals bulleuze reacties, inclusief Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis en toxische epidermale necrolyse kunnen optreden. Alopecia. In zeer zeldzame gevallen kunnen ernstige huidinfecties en bindweefselziekten optreden gedurende een varicella infectie (zie ook "Infecties en parasitaire aandoeningen").

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

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: Interstitiële nefritis, niersyndroom en nierfalen

Zelden: Nierweefselschade (papillaire necrose) en verhoogde urinezuurconcentraties in het bloed kunnen in zeldzame gevallen voorkomen.

Zeer zelden Oedeemvorming, vooral in patiënten met arteriële hypertensie of nier insufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die vergezeld kan gaan met acute renale insufficiëntie. De renale functie dient daarom regelmatig gecontroleerd te worden.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Vermoeidheid
Zelden: Oedeem

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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Bij adolescenten en volwassenen gaat het dosis-respons effect niet duidelijk over in een overdosering. De halfwaardetijd in een overdosering is 1,5 tot 3 uur.

Verschijnselen

De meeste patiënten die een klinisch relevante hoeveelheid van NSAID's hebben ingenomen, zullen verschijnselen ontwikkelen zoals misselijkheid, braken, maagpijn en in zeldzame gevallen diarree. Tinnitus, hoofdpijn en maagdarmbloedingen zijn ook mogelijk. Bij ernstige intoxicaties zijn verstoringen gezien in het centrale zenuwstelsel waarbij verschijnselen optreden als duizeligheid, slaperigheid, met soms opwinding, oriëntatieverlies of coma. Soms treden bij patiënten convulsies op. Bij ernstige vergiftiging kan metabole acidosis optreden en de protrombine tijd/INR kan verlengd worden, waarschijnlijk door interferentie met de circulerende bloedstollingsfactoren. Acuut nierfalen en leverschade zijn mogelijk. Verergering van astma is mogelijk bij astma patiënten.

Behandeling

De therapie is symptomatisch en ondersteunend waarbij de luchtweg vrij moet blijven en met controle van het hart en de vitale functies totdat de patiënt stabiel is. Overweeg orale toediening van actieve kool indien de patiënt zich meldt binnen een uur na de inname van de overdosering. Indien frequente of verlengde convulsies optreden, dienen deze behandeld te worden met intraveneus diazepam of lorazepam. Geef bronchodilatoren tegen de astma.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-inflammatoire en antireumatische geneesmiddelen, non-steroïdaal, propionzuurderivaten.

ATC code: M01AE01

Ibuprofen is een niet-steroïdaal anti-inflammatoire geneesmiddel (NSAID) dat in conventionele dierexperimentmodellen voor ontstekingen effectief is gebleken via het remmen van de prostaglandinesynthese. Bij mensen vermindert ibuprofen de pijn bij een ontsteking, zwelling en koorts. Verder remt ibuprofen reversibel de ADP- en collageen geïnduceerde trombocytenuitstrooming.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstrooming, 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 trombocytenuitstrooming optrad. Er zijn nog onzekerheden met betrekking tot de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, maar de mogelijkheid dat normaal, langduriggebruik 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

Na orale toediening, wordt ibuprofen gedeeltelijk geabsorbeerd in de maag en gevolgd door volledige absorptie in de kleine darm.

Na levermetabolisme (hydroxylering, carboxylering), worden de farmacologische inactieve metabolieten volledig uitgescheiden, vooral via de nieren (90%), maar ook via gal. De plasmahalfwaardetijd bij gezonde volwassenen en bij hen met een lever en nierziekte bedraagt 1,8-3,5 uur, plasma-eiwitbinding is 99%.

De maximale piekplasmaconcentratie na orale toediening van een conventionele farmaceutisch vorm (tablet) indien met voedsel ingenomen wordt bereikt na 1 to 2 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen in dierexperimenten toonde voornamelijk laesies en zweren in het maagdarmsstelsel. *In vitro* en *in vivo* studies tonen geen klinisch relevant bewijs voor mogelijke mutagene eigenschappen van ibuprofen. In studies met ratten en muizen werd geen bewijs gevonden voor carcinogeniteit van ibuprofen. Ibuprofen leidde tot een remming van de ovulatie in ratten als verstoringen van de eicelimplantatie in verschillende dieren (konijn, rat, muis). Experimentele onderzoeken in ratten en konijnen hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert. Bij toxische doseringen voor de moeder, werd een toegenomen incidentie gezien van de malformaties (ventrikel septum defecten) bij het nageslacht van de ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Croscarmellose natrium
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Maïszetmeel
Providone
Watervrij colloidaal silicium
Talk

Tabletomhulling:

Suikercoating bevat:
Sucrose
Talk
Maïs zetmeel
Titanium dioxide
Carnauba was

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen bestaan uit 20 µm aluminium folie en 250 µm PVC, verpakt in kartonnen doosjes, bevat 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 48, 50, 96 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

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

Chefaro Ireland DAC
The Sharp Building
Hogan Place
Dublin 2
Ierland

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

RVG 110593

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 november 2013
Datum van laatste verlenging: 27 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 25 januari 2024.