1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 400 mg, capsules, zacht

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 400 mg ibuprofen.

Hulpstof met bekend effect (per capsule): 96 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht.

Een heldere ovale, transparante zachte gelatine capsule.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 400 mg is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen & adolescenten met een lichaamsgewicht van ≥40 kg (12 jaar en ouder) voor de kortdurende symptomatische behandeling van matige tot gemiddelde pijn, zoals hoofdpijn, menstruatiepijn, kiespijn en koorts en pijn bij verkoudheid.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Uitsluitend 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).

Indien dit geneesmiddel langer dan 3 dagen moet worden gebruikt door kinderen & adolescenten, of indien symptomen verergeren dient een arts geraadpleegd te worden.

Als het noodzakelijk is bij volwassenen om het geneesmiddel meer dan 4 dagen voor pijn of meer dan 3 dagen voor koorts te gebruiken, of als de symptomen verslechteren, dan dient de patiënt een arts te raadplegen.

Patiënten met een gevoelige maag wordt aangeraden om dit middel samen met voedsel in te nemen.

Indien het middel kort na de maaltijd wordt ingenomen, kan de werking vertraagd zijn. Als dit

gebeurt, neem dan niet meer Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 400 mg dan wordt aangeraden in rubriek 4.2 (dosering) en wacht tot het juiste interval tussen 2 doses voorbij is.

Volwassenen en kinderen & adolescenten ≥40 kg (12 jaar of ouder):
400 mg (één capsule) met water innemen, zo nodig herhalen met intervallen van minstens 6 uur. Neem niet meer dan 1200 mg ibuprofen (drie capsules) in per 24 uur.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen:
Er is geen speciale dosisaanpassing noodzakelijk. Vanwege het mogelijke bijwerkingenprofiel (zie rubriek 4.4) wordt geadviseerd ouderen bijzonder goed te controleren.

Nierinsufficiëntie:
Er is geen dosisverlaging noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2):
Er is geen dosisverlaging noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornissen (voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, zie rubriek 4.3).

Kinderen en adolescenten:
Voor het gebruik bij kinderen en adolescenten, zie rubriek 4.3.

Wijze van toediening:
Voor oraal gebruik. Er mag niet op de capsules worden gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties (bijv. bronchospasme, astma, rinitis, angio-oedeem of urticaria) bij gebruik van acetylsalicylzuur (ASA) of andere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's).
- Voorgeschiedenis van maag-darmbloeding of –perforatie bij eerder gebruik van een NSAID.
- Actieve maagzweer/-bloeding of voorgeschiedenis van recidiverende maagzweer/-bloeding (twee of meer afzonderlijke episoden van bewezen ulceratie of bloeding)
- Patiënten met ernstig nierfalen, ernstig leverfalen of ernstig hartfalen (NYHA-klasse IV). Zie ook rubriek 4.4.
- Patiënten met een cerebrovasculaire bloeding of een andere actieve bloeding.
- Patiënten met onverklaarde stoornissen in de bloedaanmaak.
- Patiënten met ernstige dehydratie (ten gevolge van braken, diarree of onvoldoende vochtinname).
- Het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Adolescenten met een lichaamsgewicht onder 40 kg of kinderen jonger dan 12 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bepaalde aandoeningen, die kunnen verslechteren bij gebruik van Kruidvat Ibuprofen Liquid caps 400 mg:
- systemische lupus erythematodes en gemengde bindweefselaandoeningen, vanwege een verhoogd risico van aseptische meningitis (zie rubriek 4.8)
- congenitale afwijkingen in de stofwisseling van porfyrine (bijv. acute intermitterende porfyrie)
- gastro-intestinale aandoeningen en chronische inflammatoire darmaandoeningen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) (zie rubriek 4.8)
- hypertensie en/of verminderde hartfunctie (zie rubriek 4.3 en 4.8)
- nierinsufficiëntie, aangezien de nierfunctie verder kan verslechteren (zie rubriek 4.3 en 4.8)
- leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.8)
- direct na een zware operatieve ingreep
- bij patiënten die een allergische reactie vertonen op andere stoffen, aangezien er bij hen ook sprake is van een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties bij gebruik van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 400 mg (zie rubriek 4.3).
- bij patiënten met hooikoorts, neuspoliepen, chronisch obstructieve respiratoire aandoeningen of patiënten met een voorgeschiedenis van allergische aandoeningen, omdat bij hen het risico van allergische reacties verhoogd is. Allergische reacties kunnen zich presenteren als astma-aanvallen (zogenaamde analgetica-astma), Quincke's oedeem of urticaria.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties
Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 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 Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 400 mg wordt toegediend voor koorts of pijnverlichting gerelateerd aan infectie, wordt geadviseerd de infectie te bewaken. Bij zorg buiten een ziekenhuis, dient de patiënt een arts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

Gastro-intestinale (GI) veiligheid
Gelijktijdig gebruik van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 400 mg met andere NSAID's, zoals selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, verhoogt het risico van bijwerkingen (zie rubriek 4.5) en dient vermeden te worden.

Ouderen:
Bij ouderen gaat gebruik van NSAID's vaker gepaard met bijwerking, met name gastro-intestinale bloedingen en perforaties, welke fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale (GI) bloeding, ulceratie of perforatie:
Gastro-intestinale bloedingen, ulceratie of levensbedreigende perforatie zijn gerapporteerd voor alle NSAID's op elk moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssignalen of voorgeschiedenis van gastro-intestinale voorvallen.

Als bij patiënten die ibuprofen gebruiken, een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt, dient de behandeling gestaakt te worden.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij hogere doses NSAID en bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, met name indien gecompliceerd door bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling te starten met de laagst beschikbare dosering. Combinatiebehandeling met beschermende geneesmiddelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpompremmers) dient bij deze patiënten overwogen te worden alsmede ook bij

patiënten die tegelijkertijd lage doseringen acetylsalicylzuur nodig hebben of andere geneesmiddelen gebruiken die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie rubriek 4.5).

Patiënten die eerder last hadden van gastro-intestinale toxiciteit, met name ouderen, dienen ieder ongebruikelijk abdominaal symptoom (met name bloeding) te melden, met name bij het begin van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico van ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropnameremmers en middelen die de plaatjesaggregatie tegengaan zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

NSAID's dienen met terughoudendheid gebruikt te worden bij patiënten met gastro-intestinale ziekten in de anamnese (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten
Bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen is voorzichtigheid geboden (overleg met arts of apotheker) voorafgaand aan de behandeling. Vochtretentie, hypertensie en oedeem zijn gerapporteerd in associatie met een therapie 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.

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 400 mg. Het Kounis-syndroom wordt omschreven als cardiovasculaire symptomen als gevolg van een allergische of overgevoeligheidsreactie, die kunnen leiden tot vernauwing van de kransslagaders en mogelijk tot een myocardinfarct.

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)
Ernstige bijwerkingen van de huid (SCARS's) zijn gemeld , waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, in samenhang met het gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.8). De meeste van deze reacties traden op binnen de eerste maand.

Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet het gebruik van ibuprofen onmiddellijk worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien nodig).

In uitzonderlijke gevallen kan varicella aanleiding geven tot ernstige infectieuze complicaties van huid en weke delen. Tot op heden kan de bijdragende rol van NSAID's bij de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Daarom wordt geadviseerd het gebruik van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 400 mg te vermijden indien sprake is van varicella.

Overige opmerkingen
Er zijn zeldzame gevallen van acute overgevoeligheidsreacties waargenomen (bijvoorbeeld anafylactische shock). Bij de eerste tekenen van een overgevoeligheidsreactie na inname/toediening van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 400 mg moet de behandeling worden gestaakt. De medisch noodzakelijke maatregelen dienen, op geleide van de symptomen, genomen te worden door gespecialiseerd personeel.

Ibuprofen, de werkzame stof van dit middel, kan tijdelijk de trombocytenaggregatie remmen. Daarom wordt aanbevolen om patiënten met stollingsstoornissen zorgvuldig te controleren.

In geval van langdurige toediening van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 400 mg moeten de leverwaarden, de nierfunctie en het bloedbeeld regelmatig worden gecontroleerd.

Langdurig gebruik van elk type pijnstiller bij hoofdpijn kan bestaande hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of vermoed wordt, moet men een arts raadplegen en moet de behandeling worden stopgezet. De diagnose medicatie afhankelijke hoofdpijn (MAH) dient overwogen te worden bij patiënten met frequente of dagelijkse hoofdpijn, ondanks (of ten gevolge van) regelmatig gebruik van hoofdpijnmedicatie.

Gewoontegebruik van pijnstillers, vooral de combinatie van verschillende pijnstillers, kan leiden tot permanente nierbeschadiging met het risico van nierfalen (analgetica-nefropathie). Dit risico wordt nog verhoogd door zoutverlies en uitdroging.
Gelijktijdig gebruik van alcohol en NSAID's kan leiden tot toename van de bijwerkingen van de werkzame stof, vooral in het maagdarmkanaal of het centrale zenuwstelsel.

Er zijn enige aanwijzingen dat geneesmiddelen die de synthese van cyclo-oxygenase/prostaglandine remmen, vermindering van de vrouwelijke fertiliteit kunnen veroorzaken door effecten op de ovulatie. Deze problemen verdwijnen bij het staken van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Er bestaat een risico op een nierfunctiestoornis bij kinderen en adolescenten die uitgedroogd zijn.

Dit geneesmiddel bevat sorbitol. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

<u>Acetylsalicylzuur (lage dosis):</u>
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).

Andere NSAID's, zoals selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers:
Gelijktijdig gebruik van verschillende NSAID's kan het risico op gastro-intestinale ulcera en bloeding verhogen, als gevolg van een synergistisch effect. Het gelijktijdig gebruik van ibuprofen met andere NSAID's dient dan ook te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Digoxine, fenytoïne, lithium:
Gelijktijdig gebruik van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 400 mg, en digoxine, fenytoïne of lithium kan de serumspiegels van deze middelen verhogen. Bij correct gebruik (gedurende maximaal 4 dagen) is controle van de serumspiegels van lithium, digoxine of fenytoïne doorgaans niet nodig.

Corticosteroïden:
Corticosteroïden kunnen het risico van bijwerkingen verhogen, vooral die van het maag-darmkanaal (gastro-intestinale ulceratie of bloeding) (zie rubriek 4.3).

Trombocytenaggregatieremmers en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): Verhoogde kans op gastro-intestinale bloedingen (Zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia:
NSAID's kunnen het effect van anticoagulantia, zoals warfarine, versterken (zie rubriek 4.4).

Probenecide en sulfinpyrazon:
Geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten, kunnen de uitscheiding van ibuprofen vertragen.

Diuretica, ACE-remmers, bètablokkers en angiotensine-II-antagonisten:
NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen verminderen. Bij sommige patiënten met gestoorde nierfunctie (bijvoorbeeld gedehydreerde patiënten of ouderen met nierfunctiestoornissen) kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer, bètablokker of angiotensine-II-antagonisten en middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot verdere verslechtering van de nierfunctie, en mogelijk acuut nierfalen; deze verslechtering is meestal reversibel. Deze combinaties dienen dan ook met voorzichtigheid te worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten dienen afdoende te worden gehydrateerd; men kan overwegen om na de start van de nevenmedicatie en daarna periodiek de nierfunctie te controleren.

Kaliumsparende diuretica:
Gelijktijdig gebruik van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 400 mg en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie.

Methotrexaat:
Het gebruik van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 400 mg binnen 24 uur voor of na toediening van methotrexaat kan leiden tot verhoogde concentraties van methotrexaat en een toename van het toxische effect ervan.

Ciclosporine:
Het risico van nierbeschadiging door ciclosporine is verhoogd bij gelijktijdige toediening van bepaalde niet-steroïde ontstekingsremmers. Dit effect kan ook niet worden uitgesloten voor de combinatie van ciclosporine en ibuprofen.

Tacrolimus:
Het risico van nefrotoxiciteit is verhoogd als de twee geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend.

Zidovudine:
Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico van gewrichtsbloedingen en hematoom bij hiv- positieve hemofiliepatiënten, die gelijktijdig met zidovudine en ibuprofen worden behandeld. Verhoogd risico van hematologische toxiciteit bij gelijktijdige toediening van NSAID's en zidovudine.

Sulfonylureumderivaten:
Klinische onderzoeken hebben interacties aangetoond tussen niet-steroïde ontstekingsremmers en antidiabetica (sulfonylureumderivaten). Hoewel er tot nu toe geen interacties tussen ibuprofen en sulfonylureumderivaten zijn beschreven, wordt bij gelijktijdige toediening als voorzorgsmaatregel controle van de bloedglucosewaarden aanbevolen.

Chinolon-antibiotica:
Gegevens uit dieronderzoek tonen aan dat NSAID’s het risico van convulsies door chinolon-antibiotica kan verhogen. Bij patiënten die NSAID’s en chinolonen gebruiken, kan er sprake zijn van een verhoogde kans op het ontstaan van convulsies.

Mifepriston:

Na toediening van mifepriston mogen 8-12 dagen lang geen NSAID’s gebruikt worden, omdat deze het effect van mifepriston kunnen verminderen.

CYP2C9-remmers:
Gelijktijdige toediening van ibuprofen met 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(+)-ibuprofenblootstelling aangetoond van ongeveer 80 tot 100%. Verlaging van de ibuprofendosering moet worden overwogen wanneer krachtige CYP2C9- remmers gelijktijdig worden gebruikt, met name wanneer een hoge dosering ibuprofen gelijktijdig wordt gebruikt met voriconazol of fluconazol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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 prostaglandinesyntheseremmers 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 prostaglandinesyntheseremmers in 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 in dieren die een prostaglandine syntheseremmer hebben gekregen gedurende de periode van 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. 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 in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als ibuprofen wordt gebruikt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandeling zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan ibuprofen worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met ibuprofen 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:
- cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- nierfunctiestoornissen, die kunnen verslechteren tot nierfalen met oligohydramnion (zie hierboven).

En kunnen de moeder en neonaat aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:
- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie 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.

Borstvoeding:
Ibuprofen en zijn metabolieten kunnen in lage concentraties in de moedermelk worden uitgescheiden. Tot op heden zijn er geen schadelijke effecten bekend op zuigelingen, dus voor kortdurende behandeling met de aanbevolen dosis voor bestrijding van pijn en koorts zou onderbreking van de borstvoeding in het algemeen niet nodig zijn.

Vruchtbaarheid:
Er zijn beperkte aanwijzingen dat geneesmiddelen die de synthese van cyclo-oxygenase/prostaglandine remmen, vermindering van de vrouwelijke fertiliteit kunnen veroorzaken door een effect op de ovulatie. Dit effect is reversibel bij het staken van de behandeling.

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

Patiënten die duizeligheid, slaperigheid, draaierigheid of visusstoornissen ervaren tijdens het gebruik van ibuprofen, dienen autorijden en het gebruik van machines te vermijden. Dit is nog sterker het geval in combinatie met alcohol (zie rubriek 4.4). Bij éénmalige toediening of kortdurend gebruik van ibuprofen is het meestal niet nodig om speciale voorzorgsmaatregelen in acht te nemen.

4.8 Bijwerkingen

De lijst van de onderstaande bijwerkingen omvat alle bijwerkingen die bekend zijn geworden bij behandeling met ibuprofen, inclusief die met hooggedoseerde langdurige behandeling bij reumapatiënten. De vermelde frequenties, die hoger zijn dan die van zeer zeldzame meldingen, hebben

betrekking op het kortdurende gebruik van dagdoses tot maximaal 1200 mg ibuprofen voor orale toedieningsvormen en tot maximaal 1800 mg voor zetpillen.

Voor de onderstaande bijwerkingen geldt dat ze overwegend dosisafhankelijk zijn en per persoon kunnen verschillen.

Gastro-intestinaal: de meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Peptische ulcera, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, winderigheid, obstipatie, dyspepsie, buikpijn, melena, hematemesis, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gerapporteerd na gebruik van ibuprofen. Minder vaak werd gastritis waargenomen. Vooral het risico van gastro-intestinale bloeding is afhankelijk van de dosering en de duur van het gebruik.

Oedeemvorming, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in associatie met behandeling met een NSAID.

Klinische studies wijzen erop dat het 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).

Er zijn overgevoeligheidsreacties gerapporteerd, bijvoorbeeld:
a) anafylaxie en niet-specifieke allergische reacties
b) reactiviteit van het ademhalingsstelsel bestaande uit bronchospasmen, astma, verergerde astma of dyspnoe
c) huidreacties zoals pruritus, urticaria, angio-oedeem en, zeldzamer, exfoliatieve en bulleuze dermatosen (zoals epidermale necrolyse en erythema multiforme)

De patiënten worden geadviseerd om direct contact op te nemen met de arts en te stoppen met het gebruik van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 400 mg, als zij symptomen opmerken van een van bovenstaande aandoeningen.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden	Er is melding gemaakt van exacerbatie van infectiegerelateerde ontstekingen (bijv. de ontwikkeling van necrotiserende fasciitis), die samenvalt met gebruik van niet-steroïde ontstekingsremmers. Dit hangt mogelijk samen met het werkingsmechanisme van niet-steroïde ontstekingsremmers. Als er tekenen van een infectie optreden of als deze verergeren tijdens het gebruik van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 400 mg, wordt de patiënt dan ook aangeraden onmiddellijk een arts te raadplegen. Onderzocht moet worden of er een indicatie is voor anti-infectieuze/antibiotische behandeling.

		Tijdens het gebruik van ibuprofen zijn verschijnselen waargenomen van aseptische meningitis met nekstijfheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of bewustzijnsvermindering. Patiënten met auto-immuunziekten (SLE, gemengde bindweefselziekte) lijken hiervoor gevoelig te zijn.
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zeer zelden	Stoornissen van de bloedaanmaak (anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytose). De eerste tekenen zijn vaak koorts, keelpijn, oppervlakkige wonden in de mond, griepachtige klachten, ernstige vermoeidheid, neus- en huidbloedingen. De patiënt wordt in die gevallen geadviseerd om direct te stoppen met het middel, niet op eigen initiatief analgetica of antipyretica te gebruiken en de arts te raadplegen. Bij langdurige behandeling moet het bloedbeeld regelmatig worden gecontroleerd.
Immuunsysteem-aandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties met urticaria en jeuk, evenals astma-aanvallen (mogelijk met een daling van de bloeddruk).
	Zeer zelden	Ernstige algehele overgevoeligheidsreacties. Deze kunnen zich presenteren als zwelling van het gezicht, zwelling van de tong, en de larynx, dyspnoe, tachycardie, hypotensie (anafylaxie, angio-oedeem of ernstige shock). Exacerbatie van astma en bronchospasme.
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Psychotische reacties, depressie,
Zenuwstelsel-aandoeningen	Soms	Stoornissen van het centrale zenuwstelsel, zoals hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid.
Oogaandoeningen	Soms	Visusstoornissen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	Tinnitus, slechter horen
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Hartkloppingen, hartfalen, myocardinfarct
	Niet bekend	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Arteriële hypertensie, vasculitis
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Vaak	Maagdarmklachten zoals dyspepsie, pyrosis, buikpijn, misselijkheid, braken, flatulentie, diarree, obstipatie en licht gastro-intestinaal bloedverlies dat in uitzonderlijke gevallen anemie kan veroorzaken.
	Soms	Maag-darmulcera, mogelijk met bloeding en perforatie. Ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4), gastritis.

	Zeer zelden	Oesofagitis, pancreatitis, vorming van membraneuze stricturen in de darm. De patiënt moet worden geïnstrueerd het gebruik van het geneesmiddel te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van hevig pijn in de bovenbuik, melaena of bloedbraken.
Lever- en gal-aandoeningen	Zeer zelden	Leverfunctiestoornis, leverbeschadiging, in het bijzonder bij langdurige behandeling, leverfalen, acute hepatitis.
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Soms	Diverse vormen van huiduitslag.
	Zeer zelden	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse), alopecia. In uitzonderlijke gevallen kunnen zich tijdens een varicella-infectie ernstige huidinfecties en complicaties van de weke delen voordoen (zie ook "Infecties en parasitaire aandoeningen").
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom). Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). Fotosensitiviteitsreacties.
Nier- en urineweg-aandoeningen	Zelden	Ook nierweefselbeschadiging (papilnecrose) en verhoogde urinezuurconcentraties in het bloed. Verhoogde ureumconcentraties in het bloed
	Zeer zelden	Oedeemvorming, in het bijzonder bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die gepaard kan gaan met acute nierinsufficiëntie. Daarom moet de nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd.
Onderzoeken	Zelden	Verminderde hemoglobinewaarde

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

Langdurig gebruik in een hogere dosering dan aanbevolen of overdosering kan leiden tot renale tubulaire acidose en hypokaliëmie.

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

Symptomen

De meeste patiënten die een klinisch relevante hoeveelheden van NSAID's hebben ingenomen krijgen alleen last van misselijkheid, braken, buikpijn, of in meer zeldzame gevallen diarree. Tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloeding zijn ook mogelijk. Bij meer ernstige vergiftiging uit de toxiciteit zich in het centraal zenuwstelsel, zichtbaar als duizeligheid, sufheid, soms opwinding en desoriëntatie of coma. Af en toe ontwikkelen patiënten convulsies. Bij ernstige vergiftiging kan metabole acidose optreden. De protrombine tijd/INR kan verlengd zijn, waarschijnlijk door interferentie met de werking van circulerende stollingsfactoren. Acuut nierfalen en leverbeschadiging kan optreden. Exacerbatie van astma is mogelijk in astmapatiënten.

Behandeling
De behandeling is symptomatisch en ondersteunend en omvat het vrijhouden van de luchtwegen en controle van cardiale en vitale functies totdat de patiënt stabiel is. Als de patiënt zich binnen 1 uur na het innemen van een mogelijk toxische hoeveelheid presenteert, kan men overwegen om oraal actieve kool toe te dienen. Frequente en langduringe convulsies worden behandeld met intraveneus diazepam of lorazepam. Geef in geval van astma bronchodilatoren. Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ontstekingsremmende en antireumatische geneesmiddelen, niet-steroïden; propionzuurderivaat. ATC-code: M01A E01.

Ibuprofen is een niet-steroïde ontstekingsremmer (NSAID). In de gebruikelijke proefdieronderzoeken is aangetoond dat het werkzaam is via remming van de prostaglandinesynthese. Ibuprofen vermindert bij de mens ontstekingspijn, zwellingen en koorts. Daarnaast geeft ibuprofen een reversibele remming van de ADP- en collageen-geïnduceerde trombocytenaggregatie.

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 het 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

Bij orale toediening wordt ibuprofen gedeeltelijk in de maag geresorbeerd en daarna volledig in de dunne darm.

Na metabolisering in de lever (hydroxylatie, carboxylatie, conjugatie) worden de farmacologisch inactieve metabolieten volledig geëlimineerd, vooral door de nier (90%), maar ook met de gal. De eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde personen en personen met lever- en nieraandoeningen is 1,8 – 3,5 uur. De binding aan plasma-eiwit is ongeveer 99%.

Na orale toediening van een farmaceutische vorm voor normale afgifte (tablet) wordt de piek-plasmaconcentratie na 1-2 uur bereikt. Na orale toediening wordt ibuprofen snel geresorbeerd uit het maagdarmkanaal. In een farmacokinetisch onderzoek (R07-1009) was de tijd tot de piek-plasmaconcentratie (mediane T_{max}) voor ibuprofen tabletten met normale afgifte (tabletten, "ibuprofen") 90 minuten; voor Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 400 mg was de tijd 40 minuten. Ibuprofen is in het plasma aantoonbaar gedurende langer dan 8 uur na toediening van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 400 mg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen in dierexperimenten bestond voornamelijk uit laesies en ulceraties in het maagdarmkanaal.

In-vitro en *in-vivo* studies gaven geen klinisch relevant bewijs voor mutagene effecten van ibuprofen. Bij studies in ratten en muizen werd geen bewijs gevonden voor carcinogene effecten van ibuprofen.

Ibuprofen gaf remming van de ovulatie bij ratten en een verstoring van de implantatie bij verschillende diersoorten (konijnen, ratten en muizen). In experimenteel onderzoek werd aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert; bij maternaal toxische doses werd een verhoogde incidentie van malformaties (bijvoorbeeld ventrikelseptumdefecten) waargenomen. In dierproeven werd waargenomen dat het gebruik van NSAID's, waarvan bekend is dat zij de prostaglandinesynthese remmen, de incidentie van dystocie en vertraagde uitdrijving verhoogt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Macrogol 600
Kaliumhydroxide
Gezuiverd water

Capsule wand
Gelatine
Vloeibaar sorbitol, gedeeltelijk gedehydreerd (E420)

Inkt
Opacode WB zwart NS-78-17821 *

*de inkt bevat: zwart ijzeroxide (E172), HPMC 2910/Hypromellose 6cP (E464)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van PVC/PE/PVdC/Al, verpakt in kartonnen doosjes.

Elk doosje bevat 4, 10, 12, 15, 16 of 20 capsules in blisters.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

MAE Holding B.V.
Stationsweg 4
5211 TW ‘s-Hertogenbosch
Nederland

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

RVG 111360

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2012
Datum van laatste verlenging: 21 maart 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2, 4.4, 4.6: 16 maart 2026