

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kruidvat Ibuprofen bruis 400 mg, bruisgranulaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een sachet bevat 400 mg ibuprofen.

Hulpstof met bekend effect (per sachet):
Bevat 108 mg natrium en 666,77 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Bruisgranulaat.

Witte korreltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kruidvat Ibuprofen bruis is geïndiceerd voor:

- lichte tot matig-ernstige pijn
- primaire dysmenorroe
- koorts

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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).

De ibuprofendosering hangt af van de leeftijd van de patiënt en zijn of haar lichaamsgewicht. De maximale enkelvoudige dagelijkse dosering voor volwassenen mag niet meer zijn dan 800 mg.

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

Lichte tot matig-ernstige pijn en koorts

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder (≥ 40 kg):

400 mg (één sachet) als enkelvoudige dosis of tot maximaal 3 maal per dag met een interval van 4 tot 6 uur. De maximale dagdosering mag niet meer zijn dan 1200 mg ibuprofen (drie sachets) .

Primaire dysmenorroe

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder (≥ 40 kg):

400 mg 1-3 keer daags, met een interval van 4-6 uur, naar behoefte. De maximale dagdosering mag niet meer zijn dan 1200 mg ibuprofen (drie sachets).

Kinderen:

Kruidvat Ibuprofen bruis 400 mg is niet geschikt voor gebruik door kinderen onder de 12 jaar. Andere geschiktere ibuprofenformuleringen zijn beschikbaar voor deze populatie.

Ouderen:

NSAID's dienen met bijzondere voorzorgen te worden gebruikt bij oudere patiënten die een grotere kans op bijwerkingen hebben (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als behandeling noodzakelijk wordt geacht, dient de laagst mogelijke dosering gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden te worden gebruikt. De behandeling moet regelmatig worden herbeoordeeld en gestopt indien geen voordeel wordt geconstateerd of als er intolerantie optreedt.

Nierinsufficiëntie:

De dosering dient zo laag mogelijk te worden gehouden gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie:

De dosering dient zo laag mogelijk te worden gehouden gedurende een zo kort mogelijke periode bij patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis (voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Om een sneller intredende werking te bewerkstelligen, mag de dosis op een lege maag worden ingenomen.

Het bruisgranulaat moet worden gemengd met water, waardoor een bruisend drankje met sinaasappelsmaak ontstaat. Leeg de inhoud van het sachet in een glas water, roer en drink het meteen op. Een voorbijgaand branderig gevoel in de mond of keel kan optreden met Kruidvat Ibuprofen bruis 400 mg. Zorg ervoor dat het granulaat wordt opgelost in een ruime hoeveelheid water.

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. astma, rinitis, angio-oedeem of urticaria, of reacties van het allergische type) gerelateerd aan de inname van acetylsalicylzuur of andere NSAID's.

- Voorgeschiedenis van maagdarmbloedingen of –perforatie gerelateerd aan eerdere behandeling met NSAID’s.
- Actieve maagzweer/-bloeding of voorgeschiedenis van recidiverende maagzweren/-bloedingen (twee of meer afzonderlijke episoden van bewezen ulceratie of bloeding).
- Patiënten met ernstig leverfalen, ernstig nierfalen (glomerulaire filtratie minder dan 30 ml/min), of ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV) of coronaire hartziekte
- Patiënten met een cerebrovasculaire of een andere actieve bloeding.
- Patiënten met niet-opgehelderde stoornissen in de bloedaanmaak
- Patiënten met ernstige dehydratie (ten gevolge van braken, diarree of onvoldoende vochtinname).
- Patiënten met aandoeningen waarbij zich een verhoogde bloedingsneiging voordoet.
- Het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Kinderen onder de 12 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gelijktijdig gebruik van Kruidvat Ibuprofen bruis 400 mg met andere NSAID’s, waaronder specifieke cyclo-oxygenase-2-remmers, dient te worden vermeden.

Patiënten met astma dienen hun arts te raadplegen alvorens ibuprofen te gebruiken (zie onder).

Bijwerkingen kunnen tot een minimum beperkt worden door de laagst effectieve dosering te gebruiken gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen te verlichten (zie rubriek 4.2 en maagdarmsstelsel- en cardiovasculaire risico’s hieronder). Patiënten die langdurig NSAID’s gebruiken, moeten regelmatig medisch onderzocht worden om bijwerkingen te kunnen constateren.

Het gelijktijdige gebruik van alcohol en NSAID’s dient vermeden te worden, aangezien bijwerkingen kunnen toenemen, die gerelateerd zijn aan het werkzame bestanddeel, , vooral die op het maagdarmsstelsel of het centrale zenuwstelsel.

Ouderen

Ouderen hebben een verhoogde frequentie van bijwerkingen door NSAID’s, vooral gastro-intestinale bloeding en perforatie die fataal kunnen aflopen (zie rubriek 4.2).

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Kruidvat Ibuprofen bruis 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 bruis 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.

Maagdarmsstelselbloeding, -zweervorming en -perforatie

Maagdarmsstelselbloeding, -zweervorming en perforatie, die fataal kunnen zijn, zijn gerapporteerd met alle NSAID’s op elk moment van de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een historie van ernstige maagdarmsstelselvoorvallen.

De kans op maagdarmsstelselbloeding, -zweervorming of –perforatie is groter bij hogere NSAID doses, bij patiënten die eerder een zweer hebben gehad, in het bijzonder die welke gecompliceerd werden met

bloeding 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 zweren of bloedingen aan het maagdarmsel vergroten, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine of heparine, selectieve serotonineheropnameremmers of trombocytenaggregatieremmers, zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Als bij het gebruik van Kruidvat Ibuprofen bruis maagdarmbloeding of -zweervorming optreden, dient de behandeling te worden gestaakt.

NSAID's dienen met terughoudendheid te worden gebruikt door patiënten met een historie van gastro-intestinale aandoeningen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of licht tot matig-ernstig congestief hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden, aangezien vochtretentie, hypertensie en oedeem zijn gerapporteerd gerelateerd aan een NSAID behandeling.

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.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met systemische lupus erythematoses of gemengde bindweefselziekten (mixed connective tissue disease) aangezien er een vergrote kans kan zijn op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).

Hoewel dit waarschijnlijk vaker voorkomt bij patiënten met systemische lupus erythematoses en daarmee verwante bindweefselziekten, is het ook gerapporteerd bij patiënten zonder onderliggende chronische aandoening.

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Kruidvat Ibuprofen bruis 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 (SCAR'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 ernstige infectieuze complicaties van huid en weke delen veroorzaken. Tot op heden kan niet worden uitgesloten dat NSAID's bij zouden kunnen dragen aan de verergering van deze infecties. In geval van varicella wordt dan ook aanbevolen Kruidvat Ibuprofen bruis niet te gebruiken.

Allergische reacties

Ernstige acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) zijn zeer zelden waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoeligheidsreactie na het innemen of toedienen van ibuprofen, moet met de behandeling worden gestopt. Medisch noodzakelijke maatregelen moeten op geleide van de symptomen door specialistisch personeel worden begonnen.

Voorzichtigheid is vereist bij patiënten die overgevoeligheid of allergische reacties hebben gehad, omdat zij een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties met ibuprofen kunnen hebben.

Effect op de nierfunctie

Ibuprofen kan retentie van natrium, kalium en vocht veroorzaken bij patiënten die niet eerder hebben geleden aan nierfunctiestoornissen, vanwege het effect op de nierperfusie. Dit kan leiden tot oedeemvorming of zelfs tot hartinsufficiëntie of hypertensie bij hiervoor gepredisponeerde patiënten.

Zoals bij andere NSAID's heeft de langdurige toediening van ibuprofen aan dieren geleid tot renale papillaire necrose en andere pathologische nierveranderingen. Bij de mens zijn er gevallen gerapporteerd van acute interstitiële nefritis met hematurie, proteïnurie en een enkel keer nefrotisch syndroom. Ook zijn gevallen van niertoxiciteit waargenomen bij patiënten bij wie de prostaglandines een compenserende rol spelen bij het behouden van de nierperfusie. Bij deze patiënten kan toediening van NSAID's een dosisafhankelijke vermindering van prostaglandinevorming en, als gevolg daarvan, in nierdoorbloeding veroorzaken, hetgeen duidelijke nierdecompensatie kan versnellen. Patiënten die de grootste kans hebben op deze reactie zijn degenen met nierfunctiestoornissen, hartfalen, leverfunctiestoornissen, degenen die diuretica en ACE-remmers gebruiken en ouderen. Na staken van de behandeling met NSAID's volgt meestal herstel tot de status van voor de behandeling.

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

Nauwkeurige controle van diurese en nierfunctie moet worden overwogen bij de behandeling van patiënten met hartfalen, nier- of leverinsufficiëntie, patiënten die diuretica krijgen of recentelijk een zware chirurgische ingreep hebben ondergaan die gepaard ging met vochtverlies.

Andere voorzorgen

Het gebruik van ibuprofen kan de vruchtbaarheid van de vrouw verminderen en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, dient te worden overwogen het gebruik van ibuprofen te staken (zie rubriek 4.6).

Bij langdurig gebruik van elk type pijnstiller voor hoofdpijn kan de hoofdpijn verergeren. Als deze situatie optreedt of wordt vermoed, moet medisch advies worden ingewonnen en moet de behandeling worden gestaakt. Bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of ten gevolge van) het regelmatig gebruik van medicatie bij hoofdpijn, dient men rekening te houden met de diagnose hoofdpijn als gevolg van overmatig gebruik van medicatie.

Voorzichtigheid is geboden wanneer ibuprofen wordt toegediend aan patiënten die lijden aan, of die een ziektegeschiedenis hebben van bronchiaal astma, chronische neusslijmvliesontsteking, sinusitis, neuspoliepen of allergische aandoeningen, omdat gerapporteerd is dat bij dergelijke patiënten een verhoogd risico op allergische reacties kan voorkomen. Deze allergische reacties kunnen zich voordoen als astma aanvallen (analgetisch astma genaamd), Quincke's oedeem of urticaria.

Speciale medische supervisie is nodig bij gebruik bij patiënten onmiddellijk na een zware chirurgische ingreep.

In geval van langdurige toediening van Kruidvat Ibuprofen bruis moeten de leverwaarden, de nierfunctie en het hematocriet regelmatig worden gecontroleerd, vooral bij patiënten met een verhoogd risico.

Dit geneesmiddel bevat 666,77 mg lactose per dosering.

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

Dit geneesmiddel bevat 108 mg natrium per dosering, overeenkomend met 5,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een natriumarm dieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Controle van klinische en biologische parameters moet overwogen worden bij patiënten die ibuprofen gelijktijdig gebruiken met de hieronder genoemde geneesmiddelen.

Gelijktijdig gebruik van ibuprofen met onderstaande middelen wordt afgeraden:

- 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 trombocytenuitstroom, 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).
- NSAID's. Deze kunnen het risico op bijwerkingen in het maagdarmkanaal verhogen.
- Anticoagulantia: NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4).
- Corticosteroïden: toegenomen risico op gastro-intestinale ulceratie en bloeding (zie rubriek 4.4).
- Cyclo-oxygenase-2 selectieve remmers. Deze kunnen leiden tot additieve effecten.
- Plaatjesaggregatie-remmers en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): toegenomen risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

Voorzorgsmaatregelen zijn nodig gedurende gelijktijdig gebruik van ibuprofen met de volgende geneesmiddelen:

- Aminoglycosiden. NSAID's kunnen de uitscheiding van aminoglycosiden verminderen.
- Antihypertensiva, bètablokkers en diuretica. NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva, zoals ACE-remmers, bètablokkers en diuretica verminderen. Er is een mogelijk verhoogd risico op niereffecten, zoals hyperkaliëmie. Ook kunnen diuretica het risico op nefrotoxiciteit door NSAID's verhogen. Patiënten moeten geïnstrueerd worden voldoende te drinken.
- Colestyramine. Gelijktijdige behandeling met colestyramine en ibuprofen leidt tot een verlengde en verminderde (25%) absorptie van ibuprofen. De geneesmiddelen dienen met tussenpozen van minimaal een uur te worden toegediend.
- Ciclosporine. Er zijn beperkte aanwijzingen voor een mogelijke interactie die kan leiden tot een verhoogd risico op nefrotoxiciteit.
- CYP2C9 remmers. Gelijktijdig gebruik van ibuprofen en CYP2C9 remmers kan de blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9 substraat) vergroten. Een studie met voriconazol en fluconazol (CYP2C9 remmers) toonde een toename van ongeveer 80-100% in blootstelling aan S(+)-ibuprofen. Verlaging van de dosis ibuprofen moet worden overwogen wanneer potente CYP2C9 remmers gelijktijdig worden toegediend, met name wanneer een hoge dosis ibuprofen gelijktijdig met voriconazol of fluconazol wordt toegediend.
- Ginkgo Biloba (plantenextract). Ginkgo Biloba kan de kans op bloedingen bij het gebruik van NSAID's verhogen.
- Hartglycosiden. NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de glomerulaire filtratiesnelheid verminderen en plasmaspiegels van hartglycosiden verhogen.
- Lithium: Er zijn aanwijzingen voor een mogelijke verhoging in plasmaspiegels van lithium.
- Methotrexaat. NSAID's kunnen mogelijk de tubulaire secretie van methotrexaat remmen en de klaring van methotrexaat verminderen, wat kan leiden tot een verhoging van de methotrexaat plasmaspiegel. Patiënten met een verminderde nierfunctie lopen een verhoogd risico op toxiciteit door de combinatie, zelfs wanneer lage doses methotrexaat worden gebruikt (≤ 20 mg/week).
- Mifepriston. Door de prostaglandine-remmende eigenschappen van NSAID's zou de werkzaamheid van het geneesmiddel in theorie verminderd kunnen zijn. Beperkt bewijs uit onderzoek suggereert dat wanneer NSAID's op dezelfde dag worden toegediend als de prostaglandine, het effect van mifepriston of de prostaglandine op de rijping van de cervix of de contractiliteit van de baarmoeder niet negatief beïnvloed wordt en de klinische werkzaamheid van medicinale beëindiging van de zwangerschap niet vermindert.

- Chinolonen. Gegevens uit dierexperimenteel onderzoek tonen aan dat NSAID's het risico op convulsies door gebruik van chinolonen antibiotica kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken kunnen een verhoogd risico op het ontstaan van convulsies hebben.
- Sulfonylurea. NSAID's kunnen het effect van sulfonylurea potentiëren. Zeldzame gevallen van hypoglykemie zijn gemeld bij patiënten die ibuprofen gebruikten terwijl zij met sulfonylurea werden behandeld.
- Tacrolimus. Het risico op nefrotoxiciteit is verhoogd als beide geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven.
- Zidovudine. Het risico op hematologische toxiciteit is verhoogd wanneer NSAID's gelijktijdig met zidovudine worden gebruikt. Het is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van zidovudine en ibuprofen het risico op hematrosen en hematomen in hiv(+) hemofiliepatiënten kan verhogen. Aanbevolen wordt om 1-2 weken na gelijktijdig gebruik van deze middelen een bloedtelling uit te voeren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of de ontwikkeling van het embryo/de foetus. Gegevens afkomstig van epidemiologische onderzoeken suggereren een verhoogd risico op een miskraam en malformatie van het hart en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie was verhoogd van minder dan 1% naar ongeveer 1,5%. Het risico zou toenemen met de dosis en de duur van de behandeling.

Aangetoond is dat bij dieren toediening van een prostaglandinesyntheseremmer leidt tot een toename van verlies van de vrucht vóór en na implantatie en van embryo-foetale letaliteit. Daarnaast is melding gemaakt van een verhoogde incidentie van verschillende malformaties, waaronder cardiovasculaire, bij dieren die tijdens de periode van organogenese een prostaglandinesyntheseremmer toegediend hadden gekregen.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van Kruidvat Ibuprofen bruis 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, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom mag tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap Kruidvat Ibuprofen bruis niet worden gebruikt, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als Kruidvat Ibuprofen bruis wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, dient de dosis zo laag mogelijk en de behandeling zo kort mogelijk te worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan Kruidvat Ibuprofen bruis worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion uit te voeren. De behandeling met Kruidvat Ibuprofen bruis moet worden stopgezet als er oligohydramnion wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers

- de foetus blootstellen aan:
 - cardiopulmonale toxiciteit (premature vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
 - nierfunctiestoornis die kan verergeren tot nierfalen met oligohydroamniose (zie hierboven).
- de moeder en de neonat aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een aggregatieremmend effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden
- remming van uteruscontracties, wat leidt tot een uitgestelde of verlengde bevalling.

In verband hiermee is ibuprofen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Ibuprofen gaat over in de moedermelk, maar tijdens kortdurend gebruik van Kruidvat Ibuprofen bruis 400 mg met de aanbevolen dosis lijkt de kans op een effect op de zuigeling onwaarschijnlijk. Indien echter langdurige behandeling wordt voorgeschreven, dient de borstvoeding vroegtijdig te worden afgebouwd.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van ibuprofen kan de vruchtbaarheid van de vrouw verminderen en wordt niet aanbevolen voor vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of die vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, dient staken van de behandeling met ibuprofen te worden overwogen (zie rubriek 4.4.).

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

Ibuprofen heeft doorgaans geen nadelige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Aangezien er echter bij hoge doseringen bijwerkingen kunnen optreden zoals vermoeidheid, slaperigheid, draaiierigheid (vaak gemeld) en gezichtsstoornissen (soms gemeld), kan in individuele gevallen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen verminderd zijn. Dit effect wordt versterkt door gelijktijdig gebruik van alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De meest waargenomen bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard. Er kan sprake zijn van maagulcera, perforatie of gastro-intestinale bloeding, soms fataal, in het bijzonder bij ouderen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting, haematemesis, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn na toediening gemeld. Minder vaak werd gastritis waargenomen.

Ibuprofen granulaat kan een voorbijgaand branderig gevoel in de mond of keel veroorzaken.

De bijwerkingen zijn meestal dosisafhankelijk. Vooral de kans op het optreden van gastro-intestinale bloedingen hangt af van het doseringsbereik en de behandelduur. Voor andere bekende risicofactoren, zie rubriek 4.4.

Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoelighedsreacties zijn gerapporteerd na behandeling met NSAID's. Deze kunnen bestaan uit (a) niet-specifieke allergische reacties en anafylaxie, anafylactische shock (b) reacties op het ademhalingsstelsel waaronder astma, verergering van astma, bronchospasmen of dyspnoe, of (c) bepaalde huidreacties, inclusief huiduitslag van verscheidene types, pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem en, zeer zelden erythema multiforme en bulleuze dermatitis (waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Erger worden van infectiegerelateerde ontstekingen (bijv. ontwikkeling van necrotiserende fasciïtis), samengaan met het gebruik van NSAID's, is beschreven. Als verschijnselen van een infectie vóórkomen of erger worden tijdens het gebruik van Kruidvat Ibuprofen bruis 400 mg, bruisgranulaat, wordt de patiënt geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

In uitzonderlijke gevallen kunnen ernstige huidinfecties en weke delen complicaties voorkomen tijdens een varicella infectie.

Hart- en bloedvataandoeningen

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).

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

Bijwerkingen die tenminste mogelijk verband hielden met ibuprofengebruik worden weergegeven volgens de MedDRA frequentieconventie en systeem/orgaanklasse. De volgende frequentiegroepen zijn gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Soms	Stoornissen van de bloedaanmaak ((aplastische) anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytose, neutropenie). De eerste tekenen kunnen o.a. koorts zijn, keelpijn, oppervlakkige wonden in de mond, griepachtige klachten, ernstige vermoeidheid, neusbloedingen en huidbloeding.
	Niet bekend	Verlengde bloedingstijd, agranulocytose en hemolytische anemie. De eerste tekenen of symptomen kunnen zijn: koorts, zere keel, oppervlakkige zweren in de mond, griepachtige symptomen, ernstige vermoeidheid, onverklaarbaar bloeden en blauwe plekken. Ibuprofen kan de bloedingstijd verlengen in doseringen boven 1000 mg/dag.
Immuunsysteem-aandoeningen	Vaak	Overgevoelighedsreacties zoals urticaria, pruritus, purpura en exantheem.
	Soms	Astma-aanvallen (soms met hypotensie). Angio-oedeem.
	Zelden	lupus erythematodes syndroom
	Zeer zelden	Ernstige algehele overgevoelighedsreacties. Deze kunnen zich presenteren als gezichtsoedeem, zwelling van de tong, zwelling van het inwendige van het strottenhoofd

		met vernauwing van de luchtwegen, dyspneu, tachycardie, bloeddrukdaling tot een levensbedreigende shock.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Natrium- en vochtretentie
	Niet bekend	Anorexie
Psychische stoornissen	Soms	Slapeloosheid, angst
	Zelden	Depressie, verwardheid, hallucinaties.
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, slaperigheid, vertigo, vermoeidheid, agitatie, duizeligheid, slapeloosheid, prikkelbaarheid
	Soms	Paresthesie
	Zeer zelden	Aseptische meningitis, optische neuritis
Oogaandoeningen	Soms	Visusstoornissen bijvoorbeeld wazig zien en veranderingen in de kleurperceptie, toxische amblyopie
	Zelden	Toxische optische neuropathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Verminderd gehoor
	Zelden	Vertigo, tinnitus
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Hartkloppingen, hartfalen, myocardinfarct, acuut pulmonair oedeem, oedeem
	Niet bekend	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Soms	Rhinitis, bronchospasme, astma, dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Gastro-intestinale aandoeningen zoals brandend maagzuur, dyspepsie, buikpijn, misselijkheid, braken, flatulentie, diarree, obstipatie, bloed in de feces, haematemeses, gastro-intestinale bloeding
	Soms	Maagdarmulcera, soms met bloeding en perforatie (zie rubriek 4.4), verborgen bloedverlies dat kan leiden tot anemie, melaena, ulceratieve stomatitis, colitis, verergering van inflammatoire darmziekte, complicaties van colondivertikels (perforatie, fistula), gastritis, mondzweren

	Zeer zelden	Oesofagitis, pancreatitis, vorming van intestinale diafragma-achtige vernauwingen.
Lever- en gal-aandoeningen	Zelden	Toename van serumureumgehalte (BUN waarde), serumtransaminases en alkalische fosfatase
	Zeer zelden	Leverfunctiestoornis, leverbeschadiging, in het bijzonder bij langdurige behandeling, leverfalen, acute hepatitis, geelzucht
Huidaandoeningen en onderhuidse aandoeningen	Soms	Fotosensitiviteit, urticaria, pruritus, purpura, huiduitslag
	Zeer zelden	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse), alopecia, necrotiserende fasciitis
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Nier- en urineweg-aandoeningen	Soms	Ontwikkeling van oedeem, met name bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, (tubulo)interstitiële nefritis hetgeen verband kan houden met nierfalen, acuut nierfalen
	Zeer zelden	Renale papillaire necrose bij langdurig gebruik (zie rubriek 4.4)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	Stoornissen in de menstruatiecycclus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-aandoeningen	Vaak	Vermoeidheid
	Zelden	Oedeem
Onderzoeken	Zelden	Verminderde hemoglobine- en hematocrietwaarden, remming van trombocytenuitstrooming, verlengde bloedingstijd, afname van serumcalciumwaarden, toename van urinezuur in het bloed

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 Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

De meeste patiënten die klinisch relevante hoeveelheden van NSAID's hebben ingenomen zullen alleen maar misselijkheid, braken, buikpijn, of meer zelden diarree krijgen. Tinnitus, hoofdpijn, duizeligheid, vertigo en gastro-intestinale bloeding zijn ook mogelijk. Bij ernstigere vergiftiging uit de toxiciteit zich in het centrale zenuwstelsel als versuftheid en af en toe excitatie en desoriëntatie of coma. Af en toe ontwikkelen patiënten convulsies. Bij kinderen kan ook myoclonus optreden. Bij ernstige vergiftiging kan metabole acidose optreden. De protrombinetijd/INR kan verlengd zijn, waarschijnlijk als gevolg van de werking van circulerende stollingsfactoren. Acuut nierfalen, leverbeschadiging, hypotensie, ademdepressie en cyanose kunnen optreden. Exacerbatie van astma is mogelijk bij astmapatiënten.

Behandeling

De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn, inclusief het open houden van de luchtwegen en het controleren van hartactiviteit en vitale functies totdat de patiënt stabiel is. Leegpompen van de maag of orale toediening van geactiveerde kool is aangewezen als de patiënt binnen een uur meer dan 400 mg per kg lichaamsgewicht heeft ingenomen. Als Kruidvat Ibuprofen bruis al is geabsorbeerd moeten alkalische middelen worden toegediend om de excretie van het zuur ibuprofen in de urine te bevorderen.

Als convulsies vaak voorkomen of langdurig zijn moeten ze worden behandeld met intraveneus diazepam of lorazepam. Andere maatregelen kunnen aangewezen zijn op basis van de klinische toestand van de patiënt. Geef bij astma middelen die de bronchiën verwijden. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

De nier- en leverfunctie moeten nauwlettend gecontroleerd worden. Patiënten moeten gedurende minimaal vier uur na inname van een potentieel toxische hoeveelheid geobserveerd worden.

Neem voor de meest actuele informatie contact op met het lokale vergiftigingencentrum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Ibuprofen is een NSAID met een anti-inflammatoire, analgetische en antipyretische werking. Diermodellen voor pijn en ontstekingen geven aan dat ibuprofen de prostaglandinesynthese effectief remt. Bij de mens vermindert ibuprofen pijn, die mogelijk wordt veroorzaakt door of verband houdt met een ontsteking, zwelling en koorts. Ibuprofen heeft een remmend effect op de prostaglandinesynthese door remming van de activiteit van cyclo-oxygenase. Bovendien heeft ibuprofen een remmend effect op ADP (adenosinedifosfaat) of de door collageen gestimuleerde trombocytenaggregatie.

Farmacodynamische effecten

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 vóór 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 trombocytenuitstrooming 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).

Ibuprofen remt de prostaglandinesynthese in de uterus, waardoor de intra-uteriene druk in rust en bij activiteit wordt verminderd, evenals de periodieke uteruscontracties en de hoeveelheid prostaglandines die in het bloed vrijkomen. Aangenomen wordt dat deze veranderingen een verklaring zijn voor de verlichting van menstruatiespijn. Ibuprofen remt de renale prostaglandinesynthese, wat kan leiden tot nierinsufficiëntie, vochtretentie en hartfalen bij risicopatiënten (zie rubriek 4.3).

Prostaglandines spelen een rol bij de ovulatie en daardoor kan het gebruik van geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese remmen de fertiliteit bij vrouwen nadelig beïnvloeden (zie rubrieken 4.4, 4.6 en 5.3).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ibuprofen wordt snel opgenomen uit het maag-darmkanaal; de biologische beschikbaarheid is 80-90%. Piekplasmaconcentraties worden na 1,7 uur bereikt (mediane waarde) na inname van ibuprofen in nuchtere toestand. Bij inname met voedsel zijn de piekplasmaconcentraties ongeveer 34% lager en worden deze ongeveer 2 uur later bereikt dan bij inname op de nuchtere maag. Voedsel beïnvloedt de biologische beschikbaarheid niet in belangrijke mate.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van ibuprofen is ongeveer 99%. Het distributievolume is ongeveer 0,12-0,2 l/kg bij volwassenen.

Biotransformatie

Ibuprofen wordt snel gemetaboliseerd in de lever via cytochroom P450, met name via CYP2C9, tot twee primair inactieve metabolieten, 2-hydroxy-ibuprofen en 3-carboxy-ibuprofen. Na orale inname wordt net iets minder dan 90% van de dosis teruggevonden in urine als oxidatieve metabolieten en hun glucuronideconjugaten.

Eliminatie

Ibuprofen wordt snel en volledig via de nieren uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd van ibuprofen is ongeveer 2 uur. De excretie is zo goed als volledig binnen 24 uur na inname van de laatste dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Indien er geen sprake is van nierfunctiestoornissen, zijn er slechts kleine, klinisch niet significante verschillen in het farmacokinetische profiel en in de excretie via de urine tussen jongeren en ouderen.

Kinderen

De systemische blootstelling aan ibuprofen na voor gewicht gecorrigeerde therapeutische doseringen (5mg/kg tot 10 mg/kg lichaamsgewicht) bij kinderen van 1 jaar of ouder, is vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Kinderen van 3 maanden tot 2,5 jaar hebben een hoger distributievolume (l/kg) en een hogere klaring (l/kg/u) van ibuprofen dan kinderen tussen de 2,5 en 12 jaar.

Nierfunctiestoornissen

Patiënten met lichte nierfunctiestoornissen hebben een verhoogde ongebonden (S)-ibuprofen-spiegel, hogere AUC-waarden voor (S)-ibuprofen en verhoogde enantiomeer-AUC (S/R) ratio's in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Bij patiënten met nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan is de gemiddelde vrije fractie ibuprofen ongeveer 3% in vergelijking met ongeveer 1% bij gezonde vrijwilligers.

Ernstige nierfunctiestoornissen kunnen leiden tot accumulatie van ibuprofenmetabolieten. De betekenis hiervan is niet bekend. De metabolieten kunnen worden verwijderd middels hemodialyse (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Leverfunctiestoornissen

Door alcohol veroorzaakte leverziekte met lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornissen leidt niet tot substantieel veranderde farmacokinetische parameters.

Bij patiënten met levercirrose met matig-ernstige leverfunctiestoornissen (Child Pugh's score 6-10) die met een racemaat van ibuprofen worden behandeld, is de halfwaardetijd ongeveer met een factor twee verlengd en is de enantiomeer-AUC-ratio (S/R) significant lager in vergelijking met gezonde controles, hetgeen duidt op een stoornis in de metabolische inversie van (R)-ibuprofen naar het actieve (S)-enantiomeer (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

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* onderzoeken lieten geen klinisch relevante tekenen zien voor mutagene effecten van ibuprofen. Bij studies bij ratten en muizen werd geen bewijs gevonden voor carcinogene effecten van ibuprofen.

Ibuprofen leidde tot inhibitie van de ovulatie bij konijnen alsook tot verstoring van implantatie bij verscheidene diersoorten (konijn, rat, muis). Experimentele onderzoeken bij ratten en konijnen hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert. Na toediening van voor de moeder toxische doseringen werd een verhoogde incidentie van misvormingen (defecten in het ventriculaire septum) waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- citroenzuur (E330)
- natriumlaurylsulfaat
- povidon (E1201)
- natriumsacharine (E954)

Module I Algemene gegevens
1.3.1 SPC
Datum: 01-2024

- natriumcarbonaat (E500)
- natriumbicarbonaat (E500)
- colloïdaal siliciumdioxide (E551)
- lactose
- sinaasappelsmaakstof (bevat o.a. dextrose, maltodextrine en Arabische gom (E414)).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sachets (papier/polyethyleen/aluminium/Surlyn) verpakt in een kartonnen doosje.

Elk doosje bevat 10, 12, 15, 20 of 24 sachets.

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

MAE Holding BV
Stationsweg 4
5211 TW 's-Hertogenbosch
Nederland

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

RVG 113861

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 november 2014

Datum van verlenging van de vergunning: 18 november 2019

MAE Holding B.V.
Kruidvat Ibuprofen bruis 400 mg, bruisgranulaat
RVG 113861

Module I Algemene gegevens
1.3.1 SPC
Datum: 01-2024



10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 15 april 2024