1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg, capsules, zacht

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een capsule bevat 200 mg ibuprofen.

Hulpstoffen met bekend effect:
Lecithine (soja) (E322) en 55,6 mg sorbitol (E420) per capsule.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht.

Een lichtgele, ovale (afmeting: 8,5), transparante zachte gelatine capsule met opdruk “I200” in witte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de kortdurende symptomatische behandeling van matige tot gemiddelde pijn, zoals hoofdpijn, menstruatiepijn, kiespijn en koorts en pijn bij verkoudheid.

Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 20 kg lichaamsgewicht (ongeveer 6 jaar oud).

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).

Geschikt voor volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 20 kg (ongeveer 6 jaar oud).

Volwassenen en adolescenten ⩾40 kg:
Aanvangsdosis 200 mg of 400 mg ibuprofen. Indien nodig kunnen extra doses van 1 of 2 capsules (200 mg tot 400 mg ibuprofen) worden ingenomen. Het doseringsinterval moet worden gekozen afhankelijk van de waargenomen verschijnselen en de maximale aanbevolen dagdosis. Voor de dosis

van 400 mg mag dit interval niet korter zijn dan 6 uur en voor de dosis van 200 mg niet korter dan 4 uur. De totale dosis van 1200 mg per 24 uur mag nooit worden overschreden.

Lichaamsgewicht	**Enkelvoudige dosis in aantal capsules**	**Maximale dagdosis in aantal capsules**
⩾ 40 kg Adolescenten, volwassenen en ouderen	1 of 2 capsules (overeenkomend met 200 mg of 400 mg ibuprofen)	6 capsules (overeenkomend met 1200 mg ibuprofen)

Kinderen ⩽ 39 kg:
Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg mag bij kinderen alleen worden gebruikt bij een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg. De maximale totale dagdosis ibuprofen bedraagt 20-30 mg per kg lichaamsgewicht, verdeeld over 3 tot 4 enkelvoudige doses met toedieningsintervallen van 6 tot 8 uur. De maximale aanbevolen dagdosis mag niet worden overschreden. De totale dosis van 30 mg/kg per 24 uur mag nooit worden overschreden. Voor Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg geldt voor kinderen de volgende toedieningsinstructie:

Lichaamsgewicht	**Enkelvoudige dosis in aantal capsules**	**Maximale dagdosis in aantal capsules**
Kinderen 20 kg – 29 kg	1 (overeenkomend met 200 mg ibuprofen)	3 (overeenkomend met maximaal 600 mg ibuprofen).
Kinderen 30 kg – 39 kg	1 (overeenkomend met 200 mg ibuprofen)	4 (overeenkomend met maximaal 800 mg ibuprofen).

De patiënt wordt geadviseerd een arts te raadplegen als dit product 3 dagen moet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten, of als de verschijnselen verergeren.

De patiënt wordt geadviseerd een arts te raadplegen als dit product bij koorts langer dan 3 dagen moet worden gebruikt of voor pijnbehandeling langer dan 4 dagen, of als de verschijnselen verergeren.

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

Indien het middel kort na het eten wordt ingenomen, kan het intreden van de werking van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg worden vertraagd. Als dit het geval is, mag niet meer Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg worden ingenomen dan aanbevolen in rubriek 4.2 (dosering) of mag een volgende dosis pas na het verstrijken van het betreffende dosisinterval worden ingenomen.

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten:
Voor het gebruik bij kinderen, zie ook rubriek 4.3.

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

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

Leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2):
Er is geen dosisverlaging noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, 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, voor soja of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten die eerder overgevoeligheidsreacties hebben vertoond (bijvoorbeeld bronchospasme, astma, rinitis, angio-oedeem of urticaria) gerelateerd aan de inname van acetylsalicylzuur, ibuprofen of andere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's).

Actieve maagzweer/-bloeding of voorgeschiedenis van recidiverende maagzweer/-bloeding (twee of meer afzonderlijke episoden van bewezen ulceratie of bloeding).

Voorgeschiedenis van maagdarmbloedingen of –perforatie gerelateerd aan eerdere behandeling met NSAID's.

Patiënten met ernstig leverfalen, ernstig nierfalen of ernstig hartfalen (NYHA klasse IV) (zie ook rubriek 4.4).

Kinderen met een lichaamsgewicht lager dan 20 kg

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).

Het laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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:
Bij ouderen gaat gebruik van NSAID's vaker gepaard met bijwerkingen, vooral gastro-intestinale bloeding en perforatie die fataal kunnen aflopen (zie rubriek 4.2). Ouderen hebben een verhoogd risico van de gevolgen van bijwerkingen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bepaalde aandoeningen die kunnen verergeren:

- systemische lupus erythematodes en gemengde bindweefselziekte, vanwege een verhoogd risico van aseptische meningitis (zie rubriek 4.8)
- aangeboren stoornis van het porfyrinemetabolisme (bijvoorbeeld acute intermitterende porfyrie)
- maag-darmstelselaandoeningen en chronische inflammatoire darmziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) (zie rubriek 4.8)
- voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfunctiestoornis. Vochtretentie, hypertensie en oedeem zijn gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's. (zie rubriek 4.3 en 4.8).
- nierfunctiestoornis, omdat de nierfunctie kan verslechteren (zie rubrieken 4.3 en 4.8)
- leverfunctiestoornis (zie rubrieken 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 200 mg .
- bij patiënten die last hebben van hooikoorts, neuspoliepen of chronische obstructieve respiratoire aandoeningen, aangezien bij hen sprake is van een verhoogd risico op allergische reacties. Deze kunnen zich presenteren als astma-aanvallen (zogeheten analgetisch astma), Quincke-oedeem of urticaria.

Andere NSAID's:
Gelijktijdig gebruik van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg met NSAID's, waaronder selectieve cyco-oxygenase-2 remmers, verhoogt het risico van bijwerkingen (zie rubriek 4.5) en moet worden vermeden.

Gastro-intestinale effecten:
Mogelijk fatale gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is voor alle NSAID's op willekeurige momenten tijdens de behandeling gemeld, met of zonder waarschuwende verschijnselen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen.

Wanneer sprake is van gastro-intestinale bloeding of ulceratie bij patiënten die ibuprofen gebruiken, wordt geadviseerd om de behandeling te staken.

Het risico van gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij verhoging van de NSAID-doses en bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, vooral in geval van complicaties met hemorragie of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling beginnen met de laagst beschikbare dosis. Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpompremmers) moet worden overwogen bij deze patiënten en bij patiënten bij wie gelijktijdige toediening noodzakelijk is van acetylsalicylzuur in lage dosering of andere middelen die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, in het bijzonder ouderen, wordt geadviseerd eventuele ongebruikelijke buikklachten (vooral gastro-intestinale bloeding) te melden, in het bijzonder in de beginfasen van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met comedicatie die het risico van ulceratie of bloeding zouden kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of trombocytenaggregatieremmers als acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5). NSAID's moeten met voorzichtigheid worden gebruikt door patiënten met een voorgeschiedenis van maag-darmziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), aangezien deze aandoeningen door deze middelen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Ernstige bijwerkingen van 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 de bijdragende rol van NSAID's bij de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. In geval van varicella wordt dan ook aanbevolen Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg niet te gebruiken.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten:
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 200 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.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties:
Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 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 200 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.

Andere opmerkingen:
In zeer zeldzame gevallen zijn ernstige acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoeligheidsreactie na inname/toediening

van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg moet de behandeling worden gestaakt. Afhankelijk van de verschijnselen moet gespecialiseerd personeel de medisch noodzakelijke maatregelen nemen.

Ibuprofen, de werkzame stof van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg, kan tijdelijk de trombocytenfunctie remmen (trombocytenaggregatie). Daarom wordt aanbevolen patiënten met stollingsstoornissen nauwgezet te controleren.

In geval van langdurige toediening van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg moeten de leverwaarden, de nierfunctie en het bloedbeeld regelmatig worden gecontroleerd.

Langdurig gebruik van elk type pijnstiller bij hoofdpijn kan deze hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of vermoed wordt, moet men een arts raadplegen en moet de behandeling worden stopgezet. 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 medicatieafhankelijke hoofdpijn (MOH).

Bij gebruik van NSAID's kunnen door gelijktijdige alcoholconsumptie aan het werkzame bestanddeel gerelateerde bijwerkingen toenemen, in het bijzonder die van het maag-darmkanaal en het centrale zenuwstelsel.

Nieren:
In het algemeen kan regelmatig gebruik van pijnstillers, in het bijzonder bij de combinatie van een aantal pijnverlichtende werkzame bestanddelen, leiden tot permanente nierbeschadiging met het risico op nierfalen (analgeticanefropathie). Dit risico kan toenemen bij lichamelijke overbelasting met zoutverlies en dehydratie. Daarom moet dit worden vermeden.

Pediatrische patiënten:
Er is een verhoogd risico op nierbeschadiging bij kinderen en adolescenten met dehydratie.

Verminderde vruchtbaarheid:
Zie rubriek 4.6.

Productspecifieke waarschuwingen:
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

Andere NSAID's waaronder cyclo-oxygenase-2-selectieve remmers: gelijktijdig gebruik van twee of meer NSAID's dient te worden vermeden omdat dit het risico op bijwerkingen kan verhogen (zie rubriek 4.4).

Acetylsalicylzuur
Gelijktijdige behandeling van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt meestal niet aangeraden omdat het de kans op bijwerkingen vergroot.
Er zijn aanwijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen competitief het effect van laag gedoseerd acetylsalicylzuur op de trombocytenaggregatie kan remmen wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend. Hoewel er onzekerheden zijn om deze gegevens te extrapoleren naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve

effect van een lage dosis aspirine vermindert niet worden uitgesloten. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen is een klinisch relevant effect onwaarschijnlijk (zie rubriek 5.1).

Ibuprofen moet (evenals andere NSAID's) met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met:	**Mogelijke effecten:**
Glycosiden bijv. digoxine:	NSAID's kunnen hartfalen, vermindering van GFR en verhoging van plasma glycoside niveaus veroorzaken. Het gelijktijdig gebruik van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg en digoxinepreparaten kan de serumspiegel van digoxine verhogen. Bij correct gebruik (de maximale dosering gedurende 4 dagen) is controle van de digoxinespiegel in serum doorgaans niet nodig.
Corticosteroïden:	Deze kunnen het risico van bijwerkingen verhogen, vooral die van het maag-darmkanaal (gastro- intestinale ulceratie of bloeding) (zie rubriek 4.4).
Trombocytenaggregatieremmers en Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):	Verhoogd risico van gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
Acetylsalicylzuur (lage dosis):	Gelijktijdige toediening van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt in het algemeen niet aanbevolen vanwege de verhoogde kans op bijwerkingen.
Anticoagulantia:	NSAID's kunnen het effect versterken van anticoagulantia, zoals warfarine (zie rubriek 4.4).
Fenytoïne:	Het gelijktijdig gebruik van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg met fenytoïnepreparaten kan de serumspiegel van fenytoïne verhogen. Bij correct gebruik (de maximale dosering gedurende 4 dagen) is controle van de fenytoïnespiegel in serum doorgaans niet nodig.
Lithium:	Het gelijktijdige gebruik van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg met lithiumpreparaten kan de serumspiegel van lithium verhogen. Bij correct gebruik (de maximale dosering gedurende 4 dagen) is controle van de lithiumspiegel in serum doorgaans niet nodig.
Probenecide en sulfinpyrazon:	Geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten, kunnen de uitscheiding van ibuprofen vertragen.

Antihypertensiva, ACE-remmers, bètablokkers en angiotensine-II-antagonisten en diuretica:	NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensieve geneesmiddelen verminderen. Bij sommige patiënten met nierfunctiestoornis (bijvoorbeeld gedehydreerde patiënten of ouderen met nierfunctiestoornis) kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer, bètablokker of angiotensine-II-antagonist en middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot verdere verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, die gewoonlijk omkeerbaar is. De combinatie moet dan ook met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende worden gehydrateerd en overwogen moet worden na het starten van gelijktijdige behandeling en daarna met regelmatige tussenpozen de nierfunctie te controleren. Diuretica kunnen de risico op nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen.
Kaliumsparende diuretica:	De gelijktijdige toediening van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie (controle van de kaliumspiegel in serum wordt aanbevolen).
Methotrexaat:	Er is bewijs voor een verhoogd risico van plasma concentraties van methotrexaat. De toediening van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg binnen 24 uur voor of na toediening van methotrexaat kan leiden tot verhoogde methotrexaatconcentraties en een toename van het toxische effect ervan.
Ciclosporine:	Het risico van een nierbeschadigend effect 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 is bewijs voor een verhoogd risico van gewrichtsbloedingen en hematoom bij hiv-positieve hemofiliepatiënten die gelijktijdig met zidovudine en ibuprofen worden behandeld.
Sulfonylureumderivaten:	Klinische onderzoeken hebben interacties aangetoond tussen niet-steroïde ontstekingsremmers en antidiabetica (sulfonylureumderivaten). Hoewel er tot op heden geen interacties tussen ibuprofen en sulfonylureumderivaten zijn beschreven, wordt bij gelijktijdige toediening als voorzorgsmaatregel controle van de bloedglucosewaarden aanbevolen.

Chinolon-antibiotica:	Gegevens uit onderzoek met dieren tonen aan dat NSAID's het risico van convulsies met chinolonantibiotica kunnen verhogen. Bij patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken, kan sprake zijn van een verhoogd risico van het ontstaan van convulsies.
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), werd een toename van de S(+)-ibuprofen blootstelling gezien van ongeveer 80 tot 100%. Verlaging van de ibuprofen dosering 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 de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of de ontwikkeling van het embryo/de foetus. Gegevens afkomstig van epidemiologische onderzoeken geven aanleiding tot zorgen over 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 misvorming was toegenomen van minder dan 1% tot ongeveer 1,5 %. Er wordt aangenomen dat het risico hoger wordt met een toenemende dosering en duur van de therapie.

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 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 toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als ibuprofen wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden of tijdens het eerste en 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 (premature vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
  - nierfunctiestoornis die kan verergeren tot nierfalen met oligohydroamniose (zie hierboven).
- de moeder en de neonaat 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 gecontraïndiceerd 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 zou voor kortdurende behandeling met de aanbevolen dosis tegen pijn en koorts onderbreking van borstvoeding in het algemeen niet noodzakelijk 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

Bij kortdurend gebruik van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg is er geen of een verwaarloosbaar effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Echter, bij het gebruik van hoge doseringen kunnen bijwerkingen ontstaan zoals vermoeidheid en duizeligheid. Het vermogen om actief deel te nemen aan het wegverkeer en om machines te bedienen zal hierdoor in geïsoleerde gevallen verminderd zijn. Dit is nog sterker het geval in combinatie met alcohol.

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.

De meest waargenomen bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard. Bijwerkingen zijn meestal dosisafhankelijk, met name het risico op het optreden van gastro-intestinale bloeding, dat afhankelijk is van de hoogte van de dosering en de duur van de behandeling. Maagulcera, perforatie of gastro-intestinale bloeding, soms fataal, in het bijzonder bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, obstipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, bloedbraken,

ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn na toediening gemeld. Minder vaak werd gastritis waargenomen.

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

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).

Er is melding gemaakt van exacerbatie van infectiegerelateerde ontstekingen (bijvoorbeeld ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) die samenvalt met het gebruik van niet-steroïde ontstekingsremmers. Dit hangt mogelijk samen met het werkingsmechanisme van NSAID's.

Als er verschijnselen van een infectie optreden of als deze verergeren tijdens het gebruik van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg wordt de patiënt dan ook aangeraden onmiddellijk een arts te raadplegen. Er moet worden onderzocht of er een indicatie is voor anti-infectieuze/ antibiotische behandeling.

Bij langdurige behandeling moet het bloedbeeld regelmatig worden bepaald.

De patiënt dient te worden geïnstrueerd onmiddellijk een arts te waarschuwen indien er een van de verschijnselen van een overgevoeligheidsreactie optreedt, en geen Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg meer in te nemen. Dit kan zelfs bij het eerste gebruik voorkomen en onmiddellijke medische hulp is noodzakelijk.

De patiënt moet worden geïnstrueerd gebruik van het geneesmiddel te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van hevige pijn in de bovenbuik, melaena of bloedbraken.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.
De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:
Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100, <1/10)
Soms (≥1/1.000, <1/100)
Zelden (≥1/10.000, <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 (bijvoorbeeld de ontwikkeling van necrotiserende fasciitis), in uitzonderlijke gevallen kunnen zich tijdens een varicella-infectie ernstige huidinfecties en complicaties van de weke delen voordoen, die samenvalt met gebruik van niet-steroïde ontstekingsremmers. Dit hangt mogelijk samen met het werkingsmechanisme van de niet-steroïde ontstekingsremmers. Als er tekenen van een infectie optreden of als deze verergeren tijdens het gebruik van Kruidvat Ibuprofen wordt de patiënt dan ook

		aangeraden onmiddellijk een arts te raadplegen. Onderzocht moet worden of er een indicatie is voor anti-infectieuze/antibiotische behandeling. Met ibuprofen zijn de verschijnselen van aseptische meningitis met nekstijfheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of bewustzijnsvermindering waargenomen. 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 kunnen koorts zijn, keelpijn, oppervlakkige wonden in de mond, griepachtige klachten, ernstige vermoeidheid, neusbloedingen en huidbloeding. In dergelijke gevallen moet de patiënt worden aangeraden om het gebruik van het geneesmiddel te staken, om zelfmedicatie met pijnstillers of koortsverlagende middelen te vermijden en een arts te raadplegen.
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheidsreacties, bestaand uit[1]:
	Soms	Urticaria en pruritus
	Zeer zelden	Ernstige algehele overgevoeligheidsreacties. Deze kunnen zich presenteren als gezichtsoedeem, zwelling van de tong, zwelling van het inwendige van het strottenhoofd, met vernauwing van de luchtwegen, ademnood, snelle hartslag, bloeddrukdaling (anafylaxie, angio-oedeem of ernstige shock). Exacerbatie van astma
	Niet bekend	Reactiviteit van de luchtwegen, bestaand uit astma, bronchospasme of dyspnoe
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Psychotische reacties, depressie
Zenuwstelsel-aandoeningen	Soms	Stoornissen van het centrale zenuwstelsel zoals hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid.
	Zeer zelden	Aseptische meningitis[2]
Oogaandoeningen	Soms	Visusstoornissen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	Tinnitus
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Hartfalen, palpitaties, oedeem en myocardinfarct
	Niet bekend	Kounis-syndroom
Bloedvat-aandoeningen	Zeer zelden	Arteriële hypertensie, vasculitis

Maagdarmstelsel-aandoeningen	Vaak	Gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, misselijkheid en dyspepsie. Diarree, flatulentie, obstipatie, pyrose, braken 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 en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4), gastritis.
	Zeer zelden	Oesofagitis, pancreatitis, vorming van intestinale diafragma-achtige vernauwingen.
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.
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), fotosensitiviteitsreacties
Nier- en urineweg-aandoeningen	Zelden	Ook nierweefselbeschadiging (papilnecrose) en verhoogde urinezuurconcentraties in het bloed kunnen in zeldzame gevallen optreden.
	Zeer zelden	Oedeemvorming, in het bijzonder bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die gepaard kan gaan met acute nierinsufficiëntie.
Onderzoeken	Zelden	Verminderde hemoglobinewaarden

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
[1] Overgevoeligheidsreacties werden gemeld naar aanleiding van behandeling met ibuprofen. Deze kunnen bestaan uit (a) niet-specifieke allergische reacties en anafylaxie (b) reactiviteit van de luchtwegen waaronder astma, verergering van astma, bronchospasme of dyspnoe, of (c) verscheidene huidreacties, waaronder verschillende typen huiduitslag, pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem en, zeldzamer, exfoliatieve en bulleuze dermatosen (met inbegrip van toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom en erythema multiforme).
[2] Het pathogene mechanisme van geneesmiddel-geïnduceerde aseptische meningitis wordt niet volledig begrepen. De beschikbare gegevens van NSAID-gerelateerde aseptische meningitis duiden echter op een immuunreactie (gebaseerd op een tijdelijk verband met inname van het geneesmiddel, en het verdwijnen van de symptomen na het staken van het geneesmiddel). Opgemerkt wordt, dat bij patiënten met bestaande auto- immuun stoornissen (zoals systemische lupus erythematodes, mixed connective tissue disease) er gedurende behandeling met ibuprofen enkele gevallen van symptomen van aseptische meningitis (zoals een stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts en desoriëntatie) zijn waargenomen.

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 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 kinderen kan inname van meer dan 400 mg/kg ibuprofen verschijnselen veroorzaken. Bij volwassenen is het dosis-responseffect minder duidelijk.

Verschijnselen van een overdosering:
De verschijnselen van een overdosering zijn misselijkheid, braken, maagpijn of, zeldzamer, diarree. Nystagmus, wazig zien, tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloeding kunnen ook optreden. In ernstigere gevallen van vergiftiging is toxiciteit in het centrale zenuwstelsel waargenomen, die zich manifesteert als vertigo, duizeligheid, sufheid, incidenteel excitatie en desoriëntatie, bewustzijnsverlies of coma. Incidenteel kunnen patiënten convulsies ontwikkelen. Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden.
Hypothermie en hyperkaliëmie kan optreden en de prothrombinetijd/INR kan verlengd worden, waarschijnlijk veroorzaakt door interferentie met de werking van circulerende stollingsfactoren. Acuut nierfalen, leverbeschadiging, hypotensie, ademhalingsdepressie en cyanose kunnen optreden. Bij astmatische patiënten kan exacerbatie van astma optreden.

Therapeutische maatregelen bij overdosering:
Er bestaat geen specifiek antidotum.

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend en omvat het vrijhouden van de luchtwegen en controle van de cardiale en vitale functies totdat de patiënt stabiel is. Als de patiënt zich binnen 1 uur na het innemen van een mogelijk toxische hoeveelheid aandient, kan orale toediening van actieve kool of maagspoeling overwogen worden. Indien ibuprofen reeds geabsorbeerd is, kunnen alkalische stoffen worden toegediend om de excretie van ibuprofenzuur in de urine te bevorderen. Frequente en langdurige convulsies dienen te worden behandeld met intraveneus diazepam of lorazepam. Geef in geval van astma bronchodilatatoren.

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) die in de conventionele ontstekingsmodellen bij onderzoek met dieren dankzij de remming van de prostaglandinesynthese effectief is gebleken. Bij de mens vermindert ibuprofen ontstekingsgerelateerde pijn, zwellingen en koorts. Daarbij remt ibuprofen op omkeerbare wijze de ADP- en collageengeïnduceerde 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 toepassing wordt ibuprofen gedeeltelijk in de maag en vervolgens volledig in de dunne darm geabsorbeerd.

Na omzetting in de lever (hydroxylering, carboxylering) worden de farmacologisch inactieve metabolieten volledig geëlimineerd, voornamelijk via de nieren (90%), maar ook met gal. De eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde personen en bij personen met lever- en nieraandoeningen bedraagt 1,8-3,5 uur, de plasma-eiwitbinding ongeveer 99%.

Na orale toediening van een farmaceutische vorm met normale afgifte (tablet) worden na 1-2 uur piekplasmaconcentraties bereikt. Na orale toediening van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg wordt ibuprofen echter sneller opgenomen uit het maagdarmkanaal. In twee farmacokinetische onderzoeken bedroeg de tijd tot piekplasmaconcentraties (Tmax) voor tabletten met het ibuprofenzuur 60 en 90 minuten tegenover respectievelijk 35 en 40 minuten voor Kruidvat ibuprofen Liquid Caps 200 mg. Een gemiddelde Cmax wordt met Kruidvat ibuprofen Liquid Caps 200 mg bereikt in ongeveer de helft van de tijd van die met de farmaceutische vorm met normale afgifte (tablet, "ibuprofen"). Ibuprofen wordt in plasma meer dan 8 uur na toediening van Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg nog aangetoond.

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. In onderzoeken met ratten en muizen werd geen bewijs gevonden voor carcinogene effecten van ibuprofen.

Ibuprofen leidde tot inhibitie van de ovulatie bij konijnen alsook tot een verstoorde implantatie bij verschillende diersoorten (konijn, rat, muis). Experimentele onderzoeken hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert. Na toediening van voor de moeder toxische doseringen werd een verhoogde incidentie van misvormingen (ventrikelseptumdefecten) waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Vulling
Macrogol 600
Kaliumhydroxide
Gezuiverd water

Capsulewand
Gelatine
Vloeibaar sorbitol, gedeeltelijk gedehydreerd (E420)
Gezuiverd water

Inkt
Opacode WB white NS-78-18011*

*De inkt bevat: gezuiverd water, titaandioxide (E171), propyleenglycol, isopropylalcohol, HPMC 2910/Hypromellose 3cP (E464)

Proceshulpstoffen
Medium chain triglycerides
Isopropyl alcohol
Lecithine (soja) (E322)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kruidvat Ibuprofen Liquid Caps 200 mg is verpakt in witte, opake blisterverpakkingen van PVC/PE/PVdC/Al, à 10, 12, 20, 24, 30 of 40 capsules.

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 115530

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 augustus 2015
Datum van laatste verlenging: 14 augustus 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 6.1 en 9: 31 juli 2025