

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibuprofen Accord 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg ibuprofen
Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 47 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Ibuprofen Accord 400 mg filmomhulde tabletten: Roze, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 13 mm en de inscriptie 'DK' op de ene kant en geen inscriptie op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder (> 40 kg): kortdurende behandeling van lichte tot matige koorts en pijn, waaronder dysmenorroe.

Langdurige symptomatische behandeling van pijn en ontsteking bij chronische inflammatoire reumatische aandoeningen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling moet worden gestart met de laagste, naar verwachting effectieve dosis, die vervolgens kan worden aangepast, afhankelijk van de therapeutische respons en eventuele bijwerkingen. Bij langdurige behandeling moet worden gestreefd naar een lage onderhoudsdosering.

De laagste effectieve dosis moet worden gebruikt voor de kortste periode die nodig is om de symptomen te verlichten (zie rubriek 4.4).

Reumatische aandoeningen

- initiële behandeling van 2 x 400 mg tabletten, driemaal daags, dus 2400 mg per dag
- onderhoudsbehandeling: 1 x 400 mg tablet, drie- tot viermaal per dag, dus 1200 tot 1600 mg per dag.

Tussen de doses moeten tussenpozen van tenminste 4-6 uur zitten. De totale dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 2400 mg verdeeld over verschillende giften. Voor sommige patiënten is een onderhoudsdosis van 600 - 1200 mg per dag voldoende.

Juveniele reumatoïde artritis

Bij juveniele reumatoïde artritis is de aanbevolen dosis 20-30 mg/kg/lichaamsgewicht per dag verdeeld over 3 tot 4 verschillende giften tot maximaal 40 mg/kg lichaamsgewicht in ernstige gevallen. Bij

kinderen die minder dan 40 kg wegen, moet gebruik van een andere tabletsterkte of de vloeibare formulering van ibuprofen worden overwogen om de dosis accurater te kunnen afmeten.

Kortdurende behandeling van lichte tot matige koorts en pijn:

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar of ouder (>40 kg)

Eén 400 mg tablet een- tot viermaal per dag, naar behoefte. Tussen de doses moeten tussenpozen van tenminste 4-6 uur zitten. Van enkelvoudige doses hoger dan 400 mg is niet aangetoond dat deze de analgetische werking versterken. De 400 mg tablet mag alleen worden gebruikt voor zwaardere pijn of koorts, die door een 200 mg tablet niet worden verlicht.

Dysmenorroe

Eén 400 mg tablet 1-3 maal per dag, naar behoefte. Tussen de doses moeten tussenpozen van tenminste 4-6 uur zitten. De behandeling wordt gestart bij de eerste tekenen van menstruatieproblemen.

Ouderen

Bij ouderen is het risico op bijwerkingen met ernstige gevolgen groter. Als een NSAID noodzakelijk wordt geacht, moet de laagst werkzame dosis gedurende de kortst mogelijke tijd worden gebruikt. Tijdens de behandeling met een NSAID moet de patiënt regelmatig worden gecontroleerd op gastro-intestinale bloedingen. Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie moet de dosis individueel worden bepaald.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet voorzichtigheid worden betracht met de dosis ibuprofen. De dosis moet individueel worden bepaald. De dosis moet zo laag mogelijk worden gehouden en de nierfunctie moet worden gecontroleerd (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie moet voorzichtigheid worden betracht met de dosis ibuprofen. De dosis moet individueel worden bepaald en zo laag mogelijk worden gehouden (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Patiënten met een gevoelige maag wordt aangeraden om de ibuprofentablet met voedsel in te nemen. Als de tablet kort na het eten wordt ingenomen, kan het langer duren voor ibuprofen gaat werken. Bij voorkeur in te nemen tijdens of na de maaltijd, met veel vloeistof. De ibuprofentabletten moeten heel worden ingeslikt en niet worden gebroken of vermalen, en er dient niet op de tabletten gekauwd of gezogen te worden om oraal ongemak en irritatie in de keel te voorkomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve maag- of duodenale zweer of een voorgeschiedenis van recidiverende gastro-intestinale zweer/bloeding (twee of meer duidelijke episoden van bewezen ulceratie of bloeding).

Ernstig leverfalen

Ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV) of coronaire hartaandoening.

Ernstig nierfalen (glomerulaire filtratie < 30 ml/min).

Aandoeningen die een grotere bloedingsneiging tot gevolg hebben.

Gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van eerdere behandeling met NSAID's.

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

Vanwege kruisreacties mag ibuprofen niet worden gegeven aan patiënten die overgevoeligheidsreacties kregen, waaronder symptomen van astma, rhinitis of urticaria na het gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's.

Patiënten met cerebrovasculaire of andere acute bloedingen.

Hematologische aandoeningen (bv. hemorragische diathese, verstoorde hematopoëse)

Patiënten met ernstige uitdroging (veroorzaakt door braken, diarree of onvoldoende vochtinname)

Colitis ulcerosa

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemene voorzorgsmaatregelen

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door gebruik te maken van de laagst effectieve dosering gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden (zie rubriek 4.2 en gastro-intestinale en cardiovasculaire effecten hieronder).

Er zijn bewijzen dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remmen, de vruchtbaarheid bij vrouwen kunnen verminderen vanwege een effect op de ovulatie. Dit effect is reversibel na stopzetting van de behandeling.

Bij gelijktijdige consumptie van alcohol kunnen de bijwerkingen die verband houden met de werkzame stof, met name die van het maag-darmstelsel of het centraal zenuwstelsel, versterkt zijn bij het gebruik van NSAID's.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Er is goede controle van en advies aan patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of licht tot matig hartfalen vereist, aangezien het gebruik van NSAID's in verband is gebracht met vochtretentie en oedeem.

Gegevens uit klinisch onderzoek geven aan dat het gebruik van ibuprofen, vooral bij hoge doseringen (2400 mg per dag) gepaard kan gaan met een licht toegenomen risico op arteriële trombotische voorvallen (zoals een myocardinfarct of beroerte). In het algemeen geeft epidemiologisch onderzoek niet aan dat lage doses ibuprofen (bv. ≤ 1200 mg per dag) gepaard gaan met een toegenomen risico op arteriële trombotische voorvallen.

Patiënten met een ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen (NYHA II-III), bewezen ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte en/of cerebrovasculaire ziekte, mogen alleen na zorgvuldige overwegingen met ibuprofen behandeld worden en hoge doses (2400 mg/dag) moeten worden vermeden.

Dezelfde overwegingen dienen plaats te vinden voordat een langdurige behandeling wordt ingesteld bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken), met name als hoge doses ibuprofen (2400 mg/dag) vereist zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen, aangezien vochtretentie en oedeem zijn gemeld in verband met NSAID-behandeling.

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Ibuprofen Accord 400 mg filmomhulde tabletten.

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.

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie

Er is een sterk verband tussen de dosis en de ernst van gastro-intestinale bloeding. Gelijktijdig gebruik van ibuprofen en andere NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2- (COX-2-) remmers moet worden vermeden.

Ouderen die met NSAID's worden behandeld hebben een groter risico op bijwerkingen, vooral gastro-intestinale bloeding en perforatie, die fataal kunnen zijn.

Bij alle NSAID's zijn op elk willekeurig tijdstip tijdens de behandeling gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie gemeld, die fataal kunnen zijn, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen.

De kans op gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is groter naarmate de dosis van de NSAID's hoger is, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, vooral als hierbij ook bloeding of perforatie optrad (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling te starten met de laagst beschikbare dosering.

Combinatiebehandeling met mucosa-beschermende geneesmiddelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpompremmers) dient bij deze patiënten overwogen te worden, alsmede bij patiënten die tegelijkertijd lage doseringen acetylsalicylzuur of andere geneesmiddelen gebruiken die waarschijnlijk het risico op ongewenste gastro-intestinale effecten verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale reacties, met name ouderen, dient verteld te worden om alert te zijn op ieder ongebruikelijk abdominaal symptoom (met name gastro-intestinale bloeding), met name aan het begin van de behandeling en medische hulp in te roepen als zich dergelijke symptomen voordoen.

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 serotonineheropnameremmers en middelen die de plaatjesaggregatie tegengaan zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Wanneer gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die ibuprofen krijgen, dient de behandeling gestopt te worden.

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).

Renale effecten

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gedehydrateerd zijn. Met name bij gedehydrateerde kinderen en adolescenten en bij ouderen bestaat het risico op nierfunctiestoornissen.

Zoals bij alle NSAID's heeft langdurige toediening van ibuprofen geleid tot renale papillaire necrose en andere pathologische renale veranderingen. Ook zijn gevallen van renale toxiciteit waargenomen bij patiënten bij wie renale prostaglandines een compenserende rol spelen bij het in stand houden van de normale renale perfusie. Bij deze patiënten kan de toediening van NSAID's een dosisafhankelijke verlaging van de vorming van prostaglandines veroorzaken en daarbij secundair een verminderde renale doorbloeding, die tot nierfalen kan leiden. Vooral patiënten met een nierfunctiestoornis, hartfalen of een leverfunctiestoornis, ouderen en patiënten die diuretica en ACE-remmers gebruiken hebben het grootste risico op deze reacties. Staken van de behandeling met NSAID's leidt doorgaans tot herstel van de situatie zoals die vóór de behandeling was.

Vanwege het effect van ibuprofen op de renale perfusie kan ibuprofen retentie van vocht, natrium en kalium veroorzaken bij patiënten die niet eerder een nierfunctiestoornis hebben gehad. Dit kan oedeem, hartfalen of hypertensie veroorzaken bij patiënten die hier gevoelig voor zijn.

In het algemeen kan habitueel gebruik van analgetica, vooral de combinatie van verschillende analgetische middelen, blijvend nierletsel en een verhoogde kans op nierfalen veroorzaken (analgetische nefropathie).

Hematologische effecten

Ibuprofen kan de bloedplaatjesaggregatie remmen, wat resulteert in verlenging van de bloedingsijd. Daarom wordt aangeraden patiënten met coagulatiestoornissen of patiënten die anticoagulantia gebruiken zorgvuldig geobserveerd worden.

Respiratoire aandoeningen

Voorzichtigheid is geboden als ibuprofen wordt toegediend aan patiënten die lijden aan of een voorgeschiedenis hebben van astma bronchiale, chronische rhinitis of allergische aandoeningen, omdat gemeld is dat ibuprofen bij deze patiënten bronchospasmen, urticaria en angio-oedeem kan veroorzaken.

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 exantheemateuze 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. Acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in samenhang met de behandeling met producten met ibuprofen.

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).

SLE en 'mixed connective tissue disease' (MCTD)

Patiënten met systemische lupus erythematoses (SLE) en 'mixed connective tissue disease' (MCTD) kunnen een groter risico hebben op aseptische meningitis (zie hieronder en rubriek 4.8).

Aseptische meningitis

In zeldzame gevallen is bij patiënten die worden behandeld met ibuprofen aseptische meningitis gemeld. Hoewel de kans hierop waarschijnlijk groter is bij patiënten met systemische lupus erythematoses en daarmee verband houdende bindweefsel-aandoeningen, is dit ook gemeld bij patiënten die geen onderliggende chronische ziekte hebben.

Infecties en parasitaire aandoeningen

In uitzonderlijke gevallen kan varicella aanleiding geven tot besmettelijke ernstige complicaties van de 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 ibuprofen te vermijden indien sprake is van varicella.

Overgevoelighedsreacties

Analgetica, antipyretica en niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) kunnen potentieel ernstige overgevoelighedsreacties veroorzaken, waaronder anafylactische reacties, zelfs bij patiënten die nog nooit eerder aan dit type geneesmiddel zijn blootgesteld. Het risico op overgevoeligheid na het gebruik van ibuprofen lijkt hoger te zijn bij patiënten die in het verleden overgevoelighedsreacties kregen na het gebruik van andere analgetica, antipyretica en NSAID's, en bij patiënten met bronchiale hyperresponsiviteit (astma), hooikoorts, neuspoliepen of chronische obstructieve longziekte of eerdere episoden van angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.8). De allergische

reacties kunnen zich uiten als astma-aanvallen (zogenaamde analgetica-astma), Quincke-oedeem of galbulten.

Ernstige overgevoelighedsreacties (bv. anafylactische shock) zijn zelden gemeld. De behandeling met ibuprofen moet onmiddellijk worden stopgezet bij het eerste teken van een overgevoelighedsreactie.

Verminderde hart-, nier- en leverfunctie

Bij patiënten met nier-, hart- of leverfunctiestoornissen is voorzichtigheid geboden omdat het gebruik van NSAID's verslechtering van de nierfunctie tot gevolg kan hebben. Het risico is nog groter bij patiënten die regelmatig combinaties van verschillende analgetica gebruiken. Voor patiënten met nier-, hart- of leverfunctiestoornissen wordt de laagst mogelijke effectieve dosis voor de kortst mogelijke tijd aanbevolen, alsmede periodieke monitoring van de klinische en laboratoriumparameters, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddel-afhankelijke hoofdpijn

Langdurig gebruik van elke pijnstiller voor hoofdpijn kan deze hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of vermoed wordt, moet een arts worden geraadpleegd en de behandeling worden stopgezet. De diagnose van geneesmiddel-afhankelijke hoofdpijn dient te worden overwogen bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben, ondanks (of door) regelmatig gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn.

Patiënten met gastro-intestinale problemen, SLE, hematologische of coagulatiestoornissen en astma moeten met zorg worden behandeld en nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling met NSAID's, omdat het gebruik van NSAID's hun aandoening kan verergeren.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Ibuprofen Accord kan symptomen van infectie maskeren, hetgeen kan leiden tot een vertraagde start van een passende behandeling, waardoor het resultaat van de infectie wordt verergerd. Dit is waargenomen bij community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer Ibuprofen Accord 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.

Informatie met betrekking tot hulpstoffen

Ibuprofen tabletten bevatten lactosemonohydraat en mogen niet worden gegeven aan patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende combinaties met ibuprofen moeten worden vermeden:

De dicoumarolgroep: NSAID's kunnen het effect van anticoagulantia, zoals warfarine, versterken. Experimentele studies wijzen uit dat ibuprofen de effecten van warfarine op de bloedingstijd versterkt. NSAID's en de dicoumarolgroep worden gemetaboliseerd door hetzelfde enzym, CYP2C9.

Bloedplaatjesaggregatieremmers: NSAID's mogen niet gecombineerd worden met bloedplaatjesaggregatieremmers zoals ticlopidine vanwege de kans op een additief effect bij de remming van de trombocytfunctie (zie hieronder).

Methotrexaat: NSAID's remmen de tubulaire secretie van methotrexaat, en als gevolg daarvan kunnen er bepaalde metabolische interacties optreden die leiden tot een verminderde klaring van methotrexaat. Daarom dient gelijktijdig gebruik van NSAID's en hoge doses methotrexaat vermeden te worden (zie hieronder).

Acetylsalicylzuur: Gelijktijdig gebruik van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt over het algemeen niet aanbevolen vanwege de kans op verergering van de bijwerkingen.

Experimentele gegevens duiden erop dat ibuprofen het effect van lage doses acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstroom volledig kan remmen bij gelijktijdig gebruik. Hoewel er onzekerheid bestaat over de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het hartbeschermende effect van lage doses acetylsalicylzuur vermindert, niet worden uitgesloten. Een klinisch relevant effect wordt onwaarschijnlijk geacht bij incidenteel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 5.1).

Hartglycosiden: NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de glomerulaire filtratiesnelheid verlagen en de plasmaspiegels van hartglycosiden (bv. digoxine) verhogen.

Mifepriston: Door de prostaglandineremmende eigenschappen van NSAID's, waaronder acetylsalicylzuur, 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 het prostaglandine, het effect van mifepriston of het 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.

Sulfonylureumderivaten: Zeldzame gevallen van hypoglykemie zijn gemeld bij patiënten die ibuprofen gebruikten terwijl zij met sulfonylureumderivaten werden behandeld.

Zidovudine: Het is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van zidovudine en ibuprofen het risico op hemartrosen en hematomen in hiv(+) hemofiliepatiënten kan verhogen.

Bij de volgende combinaties met ibuprofen kan dosisaanpassing nodig zijn:

Antihypertensiva: NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. Diuretica kunnen ook het risico van nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen.

Aminoglycosiden: NSAID's kunnen de eliminatie van aminoglycosiden verminderen. *Pediatrische patiënten:* Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van ibuprofen en aminoglycosiden.

Lithium: Ibuprofen vermindert de renale klaring van lithium en kan daarom hogere serumlithiumspiegels tot gevolg hebben. Deze combinatie moet worden vermeden tenzij de serumlithiumspiegel frequent kan worden gecontroleerd en de dosis lithium kan worden verlaagd.

ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten en diuretica:

Er is een verhoogd risico op acuut nierfalen, meestal reversibel, bij patiënten met verminderde nierwerking (bv. gedehydrateerde en/of oudere patiënten) die tijdens de behandeling met ACE-remmers of angiotensine-II-antagonisten ook NSAID's gebruiken, inclusief selectieve cyclooxygenase-2-remmers. Deze combinatie moet daarom met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met verminderde nierfunctie, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en controle van de nierfunctie moet worden overwogen na het begin van de combinatiebehandeling en regelmatig tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4).

Bèta-blokkers: NSAID's gaan de antihypertensieve werking van bèta-adrenoceptor-blokkerende middelen tegen.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):

SSRI's en NSAID's verhogen beide het risico op bloedingen, b.v. van het maag-darmkanaal. Dit risico neemt bij combinatie-therapie toe. Het mechanisme houdt mogelijk verband met verminderde opname van serotonine in de bloedplaatjes (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine: Het gelijktijdige gebruik van NSAID's en ciclosporine zou het risico op nefrotoxiciteit kunnen verhogen door verminderde prostaglandinesynthese in de nieren. Daarom moet in het geval van combinatiebehandeling de nierfunctie nauwlettend worden gevolgd.

Captopril: Experimenteel onderzoek geeft aan dat ibuprofen het effect van captopril op de natriumexcretie tegengaat.

Colestyramine: Door het gelijktijdige gebruik van ibuprofen en colestyramine wordt de absorptie van ibuprofen vertraagd en met 25% verminderd. Deze middelen moeten tenminste 2 uur na elkaar worden toegediend.

Thiaziden, aan thiazide verwante preparaten en lisdiuretica: NSAID's kunnen het diuretische effect van furosemide en bumetanide tegengaan, mogelijk door remming van de prostaglandinesynthese. Ze kunnen ook het antihypertensieve effect van thiaziden tegengaan.

Tacrolimus: Het gelijktijdige gebruik van NSAID's en tacrolimus zou het risico op nefrotoxiciteit kunnen verhogen door verminderde prostaglandinesynthese in de nieren. Daarom moet in het geval van combinatiebehandeling de nierfunctie nauwlettend worden gevolgd.

Methotrexaat: Ook bij behandeling met lage doses methotrexaat moet rekening worden gehouden met het risico op een mogelijke interactie tussen een NSAID en methotrexaat, vooral bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Bij gelijktijdig gebruik moet altijd de nierfunctie worden gevolgd. Voorzichtigheid is geboden als zowel een NSAID als een methotrexaat binnen 24 uur worden toegediend, omdat de serummethotrexaatpiegels kunnen stijgen, wat hogere toxiciteit tot gevolg heeft (zie hierboven).

Corticosteroiden: Gelijktijdige behandeling leidt tot een hoger risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding.

Bloedplaatjesaggregatieremmers: Verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie hierboven).

Chinolonen (antibiotica): 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.

Andere analgetica en selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers: Vermijd het gelijktijdige gebruik van twee of meer NSAID's, waaronder COX-2-remmers, omdat hierdoor het risico op bijwerkingen verhoogd kan zijn (zie rubriek 4.4).

Kruidenextracten: Ginkgo biloba kan het bloedingsrisico door het gebruik van NSAID's vergroten.

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 krachtige CYP2C9-remmers gelijktijdig worden toegediend, met name wanneer een hoge dosis ibuprofen gelijktijdig met voriconazol of fluconazol wordt toegediend.

Ritonavir: Kan de plasmaspiegels van NSAID's verhogen.

Probenecide: Vertraagt de eliminatie van NSAID's en kan zodoende de plasmaconcentraties verhogen.

Pemetrexed: Er is een interactie met pemetrexed aangezien er een verhoogd risico is op toxiciteit van pemetrexed door verminderde nierklaring. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie en een creatinineklaring tussen de 45-80 ml/min moet deze combinatie worden vermeden. Bij patiënten met normale nierfunctie is het voldoende om de combinatie voorzichtig te gebruiken op basis van laboratoriumtesten van de nierfunctie.

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan een nadelige invloed hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek wijzen op een toegenomen kans op een miskraam, cardiale afwijkingen en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer aan het begin van de zwangerschap. Het absolute risico van cardiovasculaire misvorming nam toe van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Aangenomen wordt dat het risico toeneemt met de dosis en de behandelduur. Bij dieren bleek de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer te leiden tot beëindiging van de zwangerschap vóór en na de implantatie, en tot embryofoetale letaliteit. Bovendien is een toegenomen incidentie gemeld van diverse afwijkingen, inclusief cardiovasculaire afwijkingen, bij dieren die tijdens de organogenese een prostaglandinesyntheseremmer kregen. Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van Ibuprofen Accord 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 Accord tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap alleen worden toegediend als dit strikt 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 behandelduur zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan Ibuprofen Accord worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met Ibuprofen Accord 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);
 - renale disfunctie (zie hierboven);
- en de moeder en de neonat, aan het eind van de zwangerschap, blootstellen aan:
- verlenging van de bloedingstijd;
 - remming van de baarmoedercontracties die leidt tot een vertraagde of verlengde bevalling.

Daarom is ibuprofen gecontra-indiceerd tijdens het laatste trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Ibuprofen wordt in de moedermelk uitgescheiden, maar bij therapeutische doseringen gedurende korte tijd lijkt de kans op beïnvloeding van de zuigeling onwaarschijnlijk. Als echter een langere behandelduur wordt voorschreven dient tijdig staken van de borstvoeding overwogen te worden.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van ibuprofen kan de fertiliteit verminderen en wordt niet aanbevolen voor vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die moeilijk zwanger worden of die een vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan dient staken van het ibuprofengebruik te worden overwogen.

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

Behandeling met ibuprofen kan de reactiesnelheid van bepaalde patiënten nadelig beïnvloeden. Hiermee dient rekening te worden gehouden wanneer een verhoogde mate van oplettendheid vereist is. Bijwerkingen zoals duizeligheid, slaperigheid, vermoeidheid en visusstoornissen zijn mogelijk na het gebruik van NSAID's. Patiënten die bijwerkingen krijgen, mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen houden met name verband met het farmacologische effect van ibuprofen op de prostaglandinesynthese. De meest voorkomende bijwerkingen zijn dyspepsie en diarree, die naar schatting voorkomen bij ongeveer 10-30% van de behandelde patiënten.

Bijwerkingen die ten minste mogelijk gerelateerd zijn aan ibuprofen worden weergegeven volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen frequentieconventie. De frequentie is als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/ orgaanklassen | Frequentie | Bijwerking |
|-----------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Soms | Rhinitis |
| | Zelden | Aseptische meningitis (zie rubriek 4.4) |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Soms | Leukopenie, trombocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie en hemolytische anemie |
| Immuunsysteemaandoeningen | Zelden | Anafylactische reactie Hypersensitiviteit |
| Psychische stoornissen | Soms | Insomnia, angst |
| | Zelden | Depressie, verwardheid |
| Zenuwstelselaandoeningen | Vaak | Hoofdpijn, duizeligheid |
| | Soms | Paresthesie, slaperigheid |
| | Zelden | Optische neuritis |
| Oogaandoeningen | Soms | Verslechtering van het gezichtsvermogen |
| | Zelden | Toxisch optische neuropathie |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Soms | Vermindering van het gehoor |
| | Zelden | Tinnitus, vertigo |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Soms | Astma, bronchospasme, dyspnoe |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Vaak | Dyspepsie, diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, flatulentie, obstipatie, melaena, hematemesis, gastro-intestinale bloeding |
| | Soms | Gastritis, ulcus duodeni, maagzweer, mondzweren, gastro-intestinale perforatie |
| | Zeer zelden | Pancreatitis |
| | Niet bekend | Verergering van colitis en de ziekte van Crohn |
| Lever- en galaandoeningen | Soms | Hepatitis, geelzucht, abnormale leverfunctie |
| | Zelden | Leverbeschadiging |
| | Zeer zelden | Leverfalen |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak | Huiduitslag |
| | Soms | Urticaria, pruritus, purpura, angio-oedeem, fotosensibiliteitsreactie |

| | | |
|-------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Zeer zelden | Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse) |
| | Niet bekend | Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Soms | Nefrotoxiciteit in verschillende vormen, bv. tubulo-interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom en nierfalen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak | Vermoeidheid |
| | Zelden | Oedeem |
| Hartaandoeningen | Niet bekend | Hartfalen, myocardinfarct, Kounis-syndroom (zie ook rubriek 4.4) |
| Bloedvataandoeningen | Niet bekend | Hypertensie |

Hart- en bloedvataandoeningen:

Oedeem, hypertensie en hartfalen zijn gemeld in verband met het gebruik van NSAID's. Gegevens uit klinisch onderzoek geven aan dat het gebruik van ibuprofen, vooral bij hoge doseringen (2400 mg per dag) gepaard kan gaan met een licht toegenomen risico op arteriële trombotische voorvallen zoals een myocardinfarct of beroerte (zie rubriek 4.4).

Maagdarmstelselaandoeningen:

De meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard. Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, obstipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, hematemesis, ulceratieve stomatitis, gastro-intestinale bloeding en verergering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.3) gemeld na toediening van ibuprofen. Minder vaak zijn gastritis, duodenale zweer en maagzweer en gastro-intestinale perforatie waargenomen. Gastro-intestinale zweren, perforaties of bloedingen kunnen soms fataal zijn, vooral bij ouderen (zie rubriek 4.4).

Immuunsysteemaandoeningen:

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld na behandeling met NSAID's. Deze kunnen bestaan uit (a) niet-specifieke allergische reacties en anafylaxie (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 dermatosen (waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse).

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Rhinitis en aseptische meningitis (vooral bij patiënten met reeds bestaande auto-immuunaandoeningen zoals systemische lupus erythematoses en 'mixed connective tissue disease') met symptomen zoals een stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of desoriëntatie (zie rubriek 4.4).

Als tijdens de behandeling met ibuprofen tekenen van een infectie optreden of verergeren, dient de patiënt daarom onmiddellijk een arts te raadplegen.

Huid- en onderhuidaandoeningen: In uitzonderlijke gevallen kunnen ernstige huidinfecties en complicaties van weke delen optreden tijdens een infectie met varicella (zie ook 'Infecties en parasitaire aandoeningen'). Verergering van aan infectie gerelateerde ontstekingen (bv. de ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) is beschreven bij het gebruik van NSAID's.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Ibuprofen kan verlenging van de bloedingstijd veroorzaken door reversibele remming van de bloedplaatjesaggregatie.

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

Toxiciteit

Risico op symptomen bij doseringen > 80-100 mg/kg. Bij doses > 200 mg/kg is er een risico op ernstige symptomen, hoewel er duidelijke individuele verschillen zijn. Een dosis van 560 mg/kg veroorzaakte bij een kind van 15 maanden ernstige vergiftiging; 3,2 g veroorzaakte bij een kind van 6 jaar lichte tot matige vergiftiging; 2,8 –4 g bij een kind van 1,5 jaar en 6 g bij een kind van 6 jaar veroorzaakten ernstige vergiftiging, zelfs na maagspoeling; 8 g bij een volwassene veroorzaakte matige vergiftiging en >20 g bij een volwassene veroorzaakte zeer ernstige vergiftiging. Bij een 16-jarige had 8 g invloed op de nieren en 12 g in combinatie met alcohol veroorzaakte bij een adolescent acute tubulaire necrose.

Symptomen

Bij de meeste patiënten die een significante hoeveelheid ibuprofen hebben ingenomen zullen symptomen zich binnen 4 tot 6 uur manifesteren. De meest gemelde symptomen van overdosering zijn maagdarmsstelselaandoeningen zoals misselijkheid, buikpijn en braken (mogelijk met bloed). Effecten op het centraal zenuwstelsel omvatten hoofdpijn, tinnitus, verwardheid en nystagmus. Bij hoge doseringen kunnen bewustzijnsverlies en toevallen (met name bij kinderen) voorkomen. Toxische effecten op het cardiovasculaire systeem, waaronder bradycardie, tachycardie en hypotensie, zijn gemeld. Hypernatriëmie, effecten op de nieren en hematurie kunnen voorkomen. Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden. Bij significante overdoseringen kunnen nierfalen en leverbeschadiging optreden. Hypothermie en ARDS zijn soms gemeld.

Behandeling

De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn, naar behoefte. Binnen een uur na inname van een potentieel toxische hoeveelheid moet toediening van geactiveerde kool worden overwogen. Daarnaast dient bij volwassenen binnen een uur na inname van een potentieel levensbedreigende overdosis maagspoeling te worden overwogen.

In het geval van gastro-intestinale problemen dienen antacida te worden toegediend. In het geval van hypotensie moet intraveneus vloeistof worden toegediend en, indien nodig, inotrope middelen. Zorg voor afdoende diurese. Corrigeer zuur-base- en elektrolytenbalans.

Patiënten moeten tot ten minste vier uur na inname van mogelijk toxische hoeveelheden worden bewaakt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-inflammatoire en antireumatische middelen, niet-steroïdaal; propionzuurderivaten.

ATC-code: M01AE01

Werkingsmechanisme

Ibuprofen behoort tot de groep van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's). Het bevat het propionzuurderivaat p-isobutyلفenyl-propionzuur. Ibuprofen heeft een anti-inflammatoire,

analgetische en antipyretische werking. Het antiflogistische effect is vergelijkbaar met dat van acetylsalicylzuur en indometacine. De farmacologische werking van ibuprofen staat waarschijnlijk in verband met het vermogen ervan om de prostaglandinesynthese te remmen. Ibuprofen verlengt de bloedingstijd door reversibele remming van de bloedplaatjesaggregatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Experimentele gegevens duiden erop dat ibuprofen het effect van lage doses acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstroom competitief kan remmen bij gelijktijdig gebruik. In enkele farmacodynamische onderzoeken, waarin een enkelvoudige dosis ibuprofen 400 mg binnen 8 uur vóór of binnen 30 minuten na toediening van acetylsalicylzuur met onmiddellijke afgifte (81 mg) werd ingenomen, ontstond een verminderd effect van acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of de trombocytenuitstroom. Hoewel er onzekerheid bestaat over de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het hartbeschermende effect van lage doses acetylsalicylzuur vermindert, niet worden uitgesloten. Een klinisch relevant effect wordt onwaarschijnlijk geacht bij incidenteel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.5).

Ibuprofen remt de prostaglandinesynthese in de nieren. Bij patiënten met een normale nierfunctie heeft dit effect geen bijzondere significantie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, hart- of leverdecompensatie alsmede aandoeningen die invloed hebben op het plasmavolume, kan remming van de prostaglandinesynthese leiden tot acute nierinsufficiëntie, vochtretentie en hartfalen (zie rubriek 4.3).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ibuprofen wordt snel uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd, met een biologische beschikbaarheid van 80-90%. De piekplasmaconcentraties worden 1-2 uur na de toediening bereikt. Bij toediening met voedsel zijn de piekplasmaconcentraties lager en worden deze langzamer bereikt dan bij toediening op een lege maag. Voedsel heeft geen uitgesproken effect op de totale biologische beschikbaarheid.

Distributie

Ibuprofen wordt uitgebreid aan plasma-eiwitten gebonden (99%). Ibuprofen heeft een klein verdelingsvolume van ongeveer 0,12-0,2 l/kg bij volwassenen.

Biotransformatie

Ibuprofen wordt snel gemetaboliseerd in de lever door cytochroom P450, bij voorkeur door CYP2C9, tot twee primaire inactieve metabolieten, 2-hydroxy-ibuprofen en 3-carboxy-ibuprofen. Na orale inname van het geneesmiddel wordt iets minder dan 90% van de orale dosis ibuprofen in de urine teruggevonden als oxidatieve metabolieten en hun glucuronconjugaten. Een zeer kleine hoeveelheid ibuprofen wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Eliminatie

Ibuprofen wordt snel en volledig via de nieren uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ca. 2 uur. De uitscheiding van ibuprofen is 24 uur na de laatste dosis vrijwel compleet.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Op voorwaarde dat er geen sprake is van nierinsufficiëntie zijn er slechts kleine, klinisch insignificante verschillen in het farmaceutische profiel en de uitscheiding via de urine tussen jongeren en ouderen.

Pediatrische patiënten

De systemische blootstelling van ibuprofen na aanpassingen van de therapeutische dosis aan het lichaamsgewicht (5 mg/kg tot 10 mg/kg lichaamsgewicht) bij kinderen van 1 jaar of ouder, lijkt overeen te komen met die bij volwassenen.

Bij kinderen van 3 maanden tot 2,5 jaar leken het verdelingsvolume (l/kg) en de klaring (l/kg/h) van ibuprofen hoger te zijn dan bij kinderen van 2,5 tot 12 jaar.

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met nierinsufficiëntie zijn vergeleken met de gezonde controlegroep hogere waarden van ongebonden (S)-ibuprofen, hogere AUC-waarden voor (S)-ibuprofen en een hogere enantiomere AUC- (S/R)-verhouding gemeld.

Bij patiënten met terminale nierziekte die gedialyseerd worden, was de gemiddelde vrije fractie ibuprofen ongeveer 3% vergeleken met 1% bij gezonde vrijwilligers. Ernstige nierinsufficiëntie kan resulteren in accumulatie van ibuprofen-metabolieten. De significantie van dit effect is onbekend. De metabolieten kunnen worden verwijderd door middel van hemodialyse (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

Leveraandoeningen als gevolg van alcoholisme met lichte tot matige leverfunctiestoornis veranderde de farmacokinetische parameters niet substantieel.

Bij levercirrosepatiënten met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score 6-10) die werden behandeld met racemisch ibuprofen, werd verlenging met gemiddeld een factor 2 van de halfwaardetijd gemeld, en de enantiomere AUC-verhouding (S/R) was significant lager vergeleken met die in de gezonde controlegroep, wat duidt op verslechtering van de metabole inversie van (R)-ibuprofen in het werkzame (S)-enantiomeer (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische gegevens die relevant zijn voor de veiligheidsbeoordeling, anders dan reeds in overweging genomen in andere rubrieken van deze SPC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Croscarmellose natrium
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat

Omhulling van de tablet

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol/PEG 3350 (E1521)
Talk
Erythrosine aluminiumlak (E127)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-Alu blisterverpakkingen of PVC/PVdC-Alu blisterverpakkingen

Verpakkingsgroottes:

10, 12, 14, 20, 21, 24, 28, 30, 40, 42, 48, 50, 60, 84, 100 of 500 filmomhulde tabletten in een doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 116792

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 januari 2017

Datum van laatste verlenging: 4 juli 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4 en 4.8: 28 maart 2024