

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dolirief 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk filmomhulde tablet bevat 400 mg ibuprofen (in de vorm van 684 mg ibuprofenlysine).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

- Filmomhulde tablet

Langwerpige, biconvexe, witte tot crèmekleurige, filmomhulde tabletten met een breukstreep op één zijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

De afmetingen van elk tablet zijn ongeveer 20,0 mm x 8,0 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende symptomatische verlichting van hoofdpijn en migraine.

Dolirief is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten boven de 12 jaar met een gewicht boven de 40 kg.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

Als de symptomen verergeren of als dit geneesmiddel langer dan 3 dagen moet worden gebruikt, moet de patient een arts raadplegen.

De aanbevolen dosering is 1 tablet, ingenomen met water, indien nodig tot drie keer per dag.

Laat ten minste 6 uur tussen de doses.

Neem niet meer dan 3 tabletten (1200 mg ibuprofen) in een periode van 24 uur.

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).

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten:

Dolirief is gecontra-indiceerd voor gebruik bij adolescenten met een gewicht van minder dan 40 kg of kinderen onder de 12 jaar (zie rubriek 4.3).

Ouderen:

Er is geen speciale dosisaanpassing vereist. Vanwege het mogelijke bijwerkingenprofiel (zie rubriek 4.4), is het raadzaam ouderen nauwgezet op te volgen.

Nierinsufficiëntie:

Er is geen dosisverlaging vereist bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2):

Er is geen dosisverlaging vereist bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Alleen voor oraal en kortdurend gebruik.

De filmomhulde tablet dient met water ingenomen te worden.

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

4.3 Contra-indicaties

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

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties (bijv. bronchospasme, astma, rinitis, angio-oedeem of urticaria) op aspirine (acetylsalicylzuur) of andere niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's).

Een actieve, of een voorgeschiedenis van recidiverende, maagzweer/-bloeding (twee of meer afzonderlijke episodes van bewezen maagzweer of -bloeding).

Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, gerelateerd aan eerdere NSAID-behandelingen.

Ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV), nierfalen of leverfalen (zie rubriek 4.4).

Laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Patiënten met cerebrovasculaire of andere actieve bloeding.

Patiënten met onopgehelderde bloedvormingsstoornissen.

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

Adolescenten met minder dan 40 kg lichaamsgewicht en kinderen onder de 12 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen kunnen beperkt worden door de laagste effectieve dosering te gebruiken, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Ouderen hebben een verhoogde frequentie van bijwerkingen bij gebruik van NSAID's, in het bijzonder gastro-intestinale bloedingen en perforatie die fataal kunnen zijn.

Ademhalingsstelsel:

Bronchospasmen kunnen zich voordoen bij patiënten die lijden aan, of met een voorgeschiedenis van bronchiale astma of allergische aandoeningen.

Andere NSAID's:

Het gelijktijdig gebruik van ibuprofen en NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

SLE en gemengde bindweefselziekte:

Systemische lupus erythematosus en gemengde bindweefselziekte - verhoogd risico op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).

Nieren:

Nierinsufficiëntie, omdat de nierfunctie verder achteruit kan gaan (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Lever:

Leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten:

Voorzichtigheid (overleg met arts of apotheker) is geboden vóór het starten van de behandeling bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen omdat vochtretentie, hypertensie en oedeem werden gerapporteerd in verband met 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.

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Dolirief. 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.

Verminderde vruchtbaarheid bij vrouwen:

Er is enig bewijs voor dat medicijnen die cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese afremmen, de vruchtbaarheid bij vrouwen kunnen verminderen door middel van een effect op de ovulatie. Dit effect is omkeerbaar bij het stoppen van de behandeling.

Gastro-intestinaal:

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van NSAID's bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie, die fataal kunnen zijn, werden gemeld voor alle NSAID's op elk moment van de behandeling, met of zonder voorafgaande waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is groter bij hogere NSAID-doseringen, bij patiënten met een voorgeschiedenis van zweren, vooral in het geval van complicaties met bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling aanvangen met de laagst beschikbare dosis.

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, in het bijzonder ouderen, moeten alle ongewone abdominale symptomen (vooral gastro-intestinale bloeding) melden, in het bijzonder in de beginfase van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig gebruikmaken van geneesmiddelen die het risico op ulceratie of bloedingen kunnen verhogen, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of anti-aggregantia zoals aspirine (acetylsalicylzuur) (zie rubriek 4.5).

Wanneer zich een gastro-intestinale bloeding of ulceratie voordoet bij patiënten die ibuprofen innemen, moet de behandeling worden gestaakt.

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 de oorzaak zijn van ernstige infectieuze complicaties van de huid en zachte weefsels. Tot nu toe kan de rol van NSAID's bij het verergeren van deze infecties niet worden uitgesloten. Daarom is het mogelijk aangewezen het gebruik van Dolirief te vermijden bij gevallen van varicella.

Overige:

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten:

- met een aangeboren aandoening van het porfyrimetabolisme (bijv. Acute intermitterende porfyrie)
- onmiddellijk na een ingrijpende chirurgische ingreep
- die uitgedroogd zijn
- met overgevoeligheid voor of allergische reacties op andere stoffen, aangezien zij een verhoogd risico kunnen hebben op overgevoelighedsreacties op Dolirief
- die lijden aan hooikoorts, neuspoliepen of chronische obstructieve respiratoire aandoeningen, aangezien zij een verhoogd risico hebben op allergische reacties. Deze kunnen zich voordoen in de vorm van astma-aanvallen (zogenoeten analgetische astma), angio-oedeem of urticaria.

Ernstige acute overgevoelighedsreacties (bijv. Anafylactische shock) worden zeer zelden waargenomen. De behandeling moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van een overgevoelighedsreactie na inname van Dolirief. Medisch noodzakelijke maatregelen, in lijn met de symptomen, moeten worden aangevangen door bevoegde personen.

Ibuprofen, de werkzame stof in Dolirief, kan tijdelijk de bloedplaatjesfunctie remmen (trombocytenaggregatie). Daarom wordt aanbevolen patiënten met stollingsstoornissen zorgvuldig op te volgen.

Bij langdurig gebruik van Dolirief is regelmatige controle van de leverfunctietests, de nierfunctie, evenals het bloedbeeld vereist.

Langdurig gebruik van elk type pijnstiller voor hoofdpijn kan deze hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of vermoed wordt, moet men een arts raadplegen en moet de behandeling worden gestaakt. De diagnose van hoofdpijn door overmatig gebruik van geneesmiddelen dient in overweging te worden genomen bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of door) regelmatig gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn.

In het algemeen kan dagelijks gebruik van pijnstillers, voornamelijk de combinatie van verschillende analgetische middelen, leiden tot blijvende schade aan de nieren met het risico op nierfalen (analgetische nefropathie). Dit risico kan worden verhoogd bij fysieke belasting in combinatie met verlies van zout en uitdroging.

Gelijktijdig gebruik van NSAID's en alcohol kan het optreden van bijwerkingen geassocieerd met het geneesmiddel, met name de bijwerkingen voor het maag-darmkanaal of het centrale zenuwstelsel, doen toenemen.

NSAID's kunnen de symptomen van infectie en koorts maskeren.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties:

Dolirief 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 Dolirief 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.

Pediatrische patiënten

Er bestaat een risico van nierinsufficiëntie bij gedehydrateerde adolescenten.

Dit middel 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

Aspirine (Acetylsalicylzuur)

Gelijktijdige behandeling met ibuprofen en aspirine (acetylsalicylzuur) wordt meestal niet aangeraden omdat het de kans op bijwerkingen vergroot behalve indien een lage dosis aspirine (acetylsalicylzuur) (niet meer dan 75 mg per dag) werd aangeraden door een arts (zie rubriek 4.4).

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen aspirine (acetylsalicylzuur) op trombocytenuitstrooming, 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 aspirine (acetylsalicylzuur) kan verlagen, kan niet worden uitgesloten. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen klinisch relevante effecten verwacht (zie rubriek 5.1).

Andere NSAID's waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers:

Vermijd het gelijktijdig gebruik van twee of meer NSAID's, omdat dit het risico op bijwerkingen kan verhogen (zie rubriek 4.4)

Corticosteroiden: deze kunnen het risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding verhogen (zie rubriek 4.4)

Bloeddrukverlagers (ACE-remmers, bèta-receptorblokkers en angiotensine-II-antagonisten) en diuretica: NSAID's kunnen de werking van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. Bij sommige patiënten met nierinsufficiëntie (bijv. Gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met nierinsufficiëntie) kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer, bèta-receptorblokker of angiotensine-II-antagonist en middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot een verdere achteruitgang van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, die meestal reversibel is. Daarom dient de combinatie voorzichtig te worden toegepast, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en controle van de nierfunctie na aanvang van de gelijktijdige therapie, en periodiek daarna, moet worden overwogen. Het gelijktijdig toedienen van Dolirief en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie.

Anticoagulantia: NSAID's kunnen de effecten van antistollingsmiddelen, zoals warfarine, vergroten (zie rubriek 4.4).

Bloedplaatjesremmers en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

Digoxine, fenytoïne, lithium: Het gelijktijdig gebruik van Dolirief met digoxine, fenytoïne of lithiumpreparaten kan de serumspiegels van deze geneesmiddelen verhogen. Controle van serumlithium-, serumdigoxine- en serumfenytoïnespiegels is normaal niet vereist bij correct gebruik (maximaal gedurende 3 dagen).

Methotrexaat: De toediening van Dolirief binnen 24 uur voor of na toediening van methotrexaat kan leiden tot verhoogde concentraties van methotrexaat en een toename van het toxische effect.

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

Sulfonylureumderivaten: Klinische onderzoeken hebben interactie aangetoond tussen NSAID's en antidiabetica (sulfonylureumderivaten). Zeldzame gevallen van hypoglycemie zijn beschreven bij patiënten met gelijktijdig gebruik van sulfonylureumderivaten en ibuprofen. Daarom wordt controle van bloedglucosewaarden aanbevolen als veiligheidsmaatregel bij gelijktijdige inname.

Ciclosporine: Verhoogd risico op nefrotoxiciteit.

Mifepriston: NSAID's dienen niet te worden gebruikt gedurende 8-12 dagen na toediening van mifepriston omdat NSAID's het effect van mifepriston kunnen verminderen.

Tacrolimus: Mogelijk verhoogd risico op nefrotoxiciteit wanneer NSAID's worden gegeven met tacrolimus.

Zidovudine: Verhoogd risico op hematologische toxiciteit wanneer NSAID's worden gegeven met zidovudine. Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico op hemartrose en hematoom bij hiv (+) hemofiliepatiënten die gelijktijdig met zidovudine en ibuprofen worden behandeld.

Chinolonen antibiotica: Gegevens uit dieronderzoek tonen aan dat NSAID's het risico op stuipen kunnen verhogen bij gelijktijdig gebruik met chinolonen. Patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken kunnen een verhoogd risico hebben op stuipen.

Kruidenextracten: Ginkgo biloba kan het bloedingsrisico met NSAID's versterken.

CYP2C9-remmers: Gelijktijdige toediening van ibuprofen met CYP2C9-remmers kan de blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9-substraat) verhogen. In een studie met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers) werd een verhoogde S(+)-ibuprofenblootstelling met ongeveer 80 tot 100% waargenomen. Wanneer potente CYP2C9-remmers gelijktijdig worden toegediend, moet een vermindering van de dosis ibuprofen worden overwogen, vooral wanneer een hoge dosis ibuprofen wordt toegediend met voriconazol of fluconazol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatieve invloed hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen, cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Het risico neemt vermoedelijk toe met de dosis en duur van de behandeling.

Bij dieren bleek de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer te leiden tot een verhoogd pre- en post-implantatieverlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie gemeld van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, in dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen toegediend tijdens de periode van organogenese.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van Dolirief 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 Dolirief in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien Dolirief wordt gebruikt door vrouwen die zwanger proberen te raken of zich in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap bevinden, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan Dolirief worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling Dolirief moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

In het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);

- renale disfunctie (zie hierboven);
- Bovendien kunnen de moeder en het pasgeboren kind aan het einde van de zwangerschap worden blootgesteld aan:
 - mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
 - remming van de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

Dolirief is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie de rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

In een beperkt aantal studies is gebleken dat ibuprofen in zeer lage concentraties in de moedermelk aanwezig was en het is onwaarschijnlijk dat het enig nadelig effect heeft op het kind dat de borstvoeding ontvangt.

Vruchtbaarheid

Zie rubriek 4.4 voor vruchtbaarheid bij vrouwen.

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

Ibuprofen heeft doorgaans geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, bij gebruik van Dolirief bij hoge dosering kunnen bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel optreden, zoals vermoeidheid en duizeligheid, en kunnen het reactievermogen en het vermogen om actief deel te nemen aan het wegverkeer en om machines te bedienen, in incidentele gevallen verminderd zijn. Dit geldt in sterkere mate in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De hieronder vermelde lijst met bijwerkingen omvat alle bijwerkingen die naar voren zijn gekomen bij behandeling met ibuprofen, ook deze die voorkomen bij langdurige behandeling van reumapatiënten met hoge doses ibuprofen. De genoemde frequenties, die verder reiken dan zeer zeldzame gevallen, verwijzen naar kortdurend gebruik van dagelijkse doses tot maximaal 1200 mg ibuprofen voor orale doseringsvormen en maximaal 1800 mg voor zetpillen.

Er moet rekening mee worden gehouden dat de volgende bijwerkingen overwegend dosisafhankelijk zijn en variëren tussen individuen.

De frequentst waargenomen bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforaties of gastro-intestinale bloeding, soms fataal, in het bijzonder bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, haematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) werden gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen. Vooral het risico op gastro-intestinale bloeding is afhankelijk van het dosisbereik en de behandelingsduur.

Oedeem, hypertensie en hartfalen werden gerapporteerd in verband met NSAID-behandeling.

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).

Gelieve op te merken dat binnen iedere frequentiegroep de bijwerkingen worden vermeld volgens afnemende ernst.

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 ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden	Verergering van infectiegerelateerde ontstekingen (bijv. Ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) die samenvallen met het gebruik van niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen, werd beschreven. Dit is waarschijnlijk gerelateerd aan het werkingsmechanisme van de niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen. Als er tekenen van een infectie optreden of erger worden tijdens het gebruik van Dolirief, wordt de patiënt geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen. Er moet onderzocht worden of er een indicatie is voor een behandeling met anti-infectiemiddelen/antibiotica.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Hematopoëtische afwijkingen (anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytose). De eerste tekenen kunnen koorts, keelpijn, oppervlakkige mondzweren, griepachtige symptomen, ernstige vermoeidheid, neus- en huidbloeding zijn. In deze gevallen moet de patiënt geadviseerd worden dit geneesmiddel te staken, eventuele zelfmedicatie met analgetica of antipyretica te voorkomen en om een arts te raadplegen. Het bloedbeeld dient regelmatig te worden gecontroleerd bij langdurige behandeling.
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoelighedsreacties met huiduitslag en jeuk, alsook astma-aanvallen (eventueel met daling van de bloeddruk), verergerde astma, bronchospasme, dyspneu. De patiënt moet worden geïnstrueerd onmiddellijk een arts te informeren en Dolirief niet verder in te nemen.
	Zeer zelden	Ernstige algemene overgevoelighedsreacties. Deze kunnen zich voordoen als oedeem van het gezicht, zwelling van de tong, zwelling van het inwendige strottenhoofd met een vernauwing van de luchtwegen, ademnood, tachycardie, daling van de bloeddruk tot levensbedreigende shock toe.

		<p>Als één van deze symptomen zich voordoet, wat zelfs kan gebeuren bij het eerste gebruik, is onmiddellijke medische hulp nodig.</p> <p>De symptomen van aseptische meningitis met nekstijfheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of vertroebeld bewustzijn werden waargenomen bij inname van ibuprofen. Patiënten met auto-immuunziekten (SLE, gemengde bindweefselziekte) blijken hiervoor meer aanleg te hebben.</p>
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Psychotische reacties, depressie.
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Stoornissen van het centrale zenuwstelsel zoals hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid.
Oogaandoeningen	Soms	Visusstoornissen.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	Tinnitus.
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Hartkloppingen, hartfalen, myocardinfarct.
	Niet bekend	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Arteriële hypertensie, vasculitis.
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Gastro-intestinale klachten zoals maagzuur, buikpijn, misselijkheid, braken, winderigheid, diarree, obstipatie en licht gastro-intestinaal bloedverlies dat in uitzonderlijke gevallen bloedarmoede kan veroorzaken.
	Soms	Gastro-intestinale ulcera, mogelijk met bloeding en perforatie. Ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4), gastritis.
	Zeer zelden	Oesofagitis, pancreatitis, de vorming van intestinale diafragma-achtige vernauwingen. De patiënt moet worden geïnstrueerd het geneesmiddel te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen wanneer ernstige pijn in de bovenbuik of melaena of haematemesis optreedt.
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Leverfunctiestoornissen, leverschade, vooral bij langdurige behandeling, leverfalen, acute hepatitis.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Diverse huiduitslag.

	Zeer zelden	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse). Alopecia. In uitzonderlijke gevallen kunnen ernstige huidinfecties en complicaties van de zachte weefsels optreden tijdens een varicella-infectie (zie ook "Infecties en parasitaire aandoeningen").
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS-syndroom) Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Fotosensitiviteitsreacties
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Nierweefselschade (papillaire necrose) en verhoogde concentraties urinezuur in het bloed kunnen zelden ook optreden.
	Zeer zelden	Oedeem, vooral bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die gepaard kan gaan met acute nierinsufficiëntie. De nierfunctie moet daarom regelmatig worden gecontroleerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen zijn onwaarschijnlijk bij doseringen onder de 100 mg/kg.

Symptomen

De meeste patiënten die klinisch belangrijke hoeveelheden NSAID's hebben ingenomen zullen niet meer ontwikkelen dan misselijkheid, braken, epigastrische pijn of minder vaak diarree. Tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloeding kunnen ook optreden. In ernstigere gevallen van vergiftiging wordt toxiciteit waargenomen in het centrale zenuwstelsel. Deze manifesteert zich als sufheid, soms excitatie en desoriëntatie of coma. Incidenteel kunnen patiënten convulsies ontwikkelen. Kinderen kunnen ook myoclonische krampen ontwikkelen. Bij ernstige vergiftiging kan metabole acidose optreden en de protrombinetijd/INR kan verlengd zijn, waarschijnlijk als gevolg van interferentie met de werking van circulerende stollingsfactoren. Acuut nierfalen, leverschade, flauwvallen, hypotensie, nystagmus, hypothermie, ademhalingsdepressie en cyanose kunnen optreden. Bij astmapatiënten is verergering van astma mogelijk.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar. 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.

Overweeg orale toediening van geactiveerde kool als de patiënt zich aanmeldt binnen 1 uur na inname van een potentieel toxische hoeveelheid. Frequente en langdurige convulsies dienen te worden behandeld met intraveneus diazepam of lorazepam. Geef in geval van astma bronchodilatoren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Ontstekingsremmers en antirheumatica, niet-Steroïden;
propionzuurderivaten
ATC-code: M01AE01

Ibuprofenlysine is het lysinezout van ibuprofen.

Werkingsmechanisme

Ibuprofen is een propionzuurderivaat NSAID, dat werkzaam is via de remming van de prostaglandinesynthese. In mensen vermindert ibuprofen ontstekingspijn, zwelling en koorts. Verder heeft ibuprofen een reversibel remmend effect op de bloedplaatjesaggregatie. Na orale toediening valt ibuprofenlysine uiteen in ibuprofenzuur en lysine. Lysine heeft geen farmacologische activiteit. De farmacologische eigenschappen van ibuprofenlysine zijn daarom dezelfde als die van ibuprofenzuur.

Klinisch bewijs toont aan dat na de inname van 1 tablet 684 mg ibuprofenlysine (gelijk aan 400 mg ibuprofen), de pijn verlichtende effecten tot 8 uur kunnen aanhouden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen aspirine (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 aspirine (acetylsalicylzuur, 81 mg) met directe afgifte, er een verminderd effect van de aspirine (acetylsalicylzuur) op de vorming van tromboxaan of trombocytenaggregatie optrad. Ondanks dat er nog onzekerheden zijn 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 aspirine (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

De meeste farmacokinetische gegevens verkregen na toediening van ibuprofenzuur gelden ook voor ibuprofenlysine.

Absorptie

Bij orale toediening wordt ibuprofen gedeeltelijk geabsorbeerd in de maag en daarna volledig in de dunne darm. Piekplasmaconcentraties treden op 1-2 uur na toediening van ibuprofenzuur in vaste orale farmaceutische vorm met directe afgifte. Ibuprofen wordt echter sneller geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal na toediening van Dolirief, met piekserumconcentraties ongeveer 30 minuten (mediane Tmax) na toediening in nuchtere toestand (met verwijzing naar BE studie UBI-540-16 in 2016).

Distributie

Plasmaproteïnebinding van ongeveer 99%.

Biotransformatie

Ibuprofen wordt gemetaboliseerd in de lever (hydroxylering, carboxylering).

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde personen en mensen met lever- en nierziekten is 1,8 - 3,5 uur. De farmacologisch inactieve metabolieten worden volledig geëlimineerd, voornamelijk via de nieren (90%), maar ook via de gal.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen in dieronderzoek werd voornamelijk waargenomen als laesies en ulceraties in het maag-darmkanaal.

In vitro en *in vivo* studies gaven geen klinisch relevant bewijs voor potentieel mutagene effecten van ibuprofen. Bij studies in 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 implantaties bij verscheidene diersoorten (konijn, rat, muis). Experimentele studies hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert. Bij voor de moeder toxische doseringen werd een verhoogde incidentie van misvormingen waargenomen (bijv. een ventrikelseptumdefect).

Ibuprofen kan schade toebrengen aan waterorganismen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Gesilicificeerde microkristallijne cellulose

Copovidon

Natriumzetmeelglycolaat (Type A)

Magnesiumstearaat

Filmomhulsel:

Opadry 200 White 200F280000 (polyvinylalcohol-gedeeltelijk gehydrolyseerd; titaniumdioxide (E171); talk; macrogol 4000, methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1) en natriumwaterstofcarbonaat).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in blisterverpakking van wit PVC/PVDC/Alufolie of als voor kinderen moeilijk te openen alternatief in wit PVC/PVDC/Alufolie versterkt met een PET laag. Dolirief is beschikbaar in blisterverpakkingen van 10, 12, 20, 24, 30 of 50 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana – Črnuče
Slovenië
email: info@alkaloid.si

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

Dolirief 400 mg filmomhulde tabletten RVG 120509

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 augustus 2018

Datum van eerste verlenging: 4 januari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 4 maart 2024