

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibuprofen Fresenius Kabi 400 mg oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 4 mg ibuprofen.

Elke fles van 100 ml bevat 400 mg ibuprofen.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 3,71 mg natrium.

Elke fles van 100 ml bevat 371 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere en kleurloze oplossing voor infusie.

pH: 7,2 – 8,0

Osmolaliteit: 270 – 330 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel wordt gebruikt bij volwassenen

- voor de kortdurende symptomatische behandeling van acute matige pijn
- voor de kortdurende symptomatische behandeling van koorts,

wanneer toediening via de intraveneuze toedieningsweg klinisch is gerechtvaardigd en als andere toedieningswegen niet mogelijk zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Ongewenste effecten kunnen worden geminimaliseerd door gebruik van de laagst effectieve dosis voor de kortst mogelijke duur die noodzakelijk is om de symptomen te bestrijden (zie rubriek 4.4).

Patiënten dienen zodra dit mogelijk is over te schakelen naar orale behandeling.

Dit geneesmiddel is uitsluitend geïndiceerd voor de korte-termijn acute behandeling en dient niet langer dan 3 dagen te worden gebruikt.

De patiënt dient adequaat gehydrateerd te blijven om het risico op mogelijke bijwerkingen op nierniveau te minimaliseren.

NOTBE724 I-NL only

Volwassenen

De aanbevolen dosis voor volwassenen is 400 mg ibuprofen, zo nodig om de 6 tot 8 uur. De maximale dagelijkse dosis van 1200 mg dient niet te worden overschreden.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Voorzorgen dienen te worden genomen bij de behandeling van oudere patiënten omdat zij over het algemeen vaker last hebben van bijwerkingen (zie rubrieken 4.4 en 4.8) en een grotere kans hebben op nier-, lever- en cardiovasculaire disfunctie en vaker gelijktijdig andere medicatie gebruiken. De behandeling dient met regelmatige tussenpozen te worden geëvalueerd en te worden gestaakt indien er geen positief effect is of als er intolerantie optreedt.

Nierinsufficiëntie

Voorzorgen dienen te worden getroffen wanneer NSAID's worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie dient de aanvangsdosis te worden verlaagd en de nierfunctie dient gecontroleerd te worden. Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Voorzorgen dienen te worden getroffen wanneer NSAID's gebruikt worden in deze populatie, hoewel er geen verschillen in het farmacokinetische profiel zijn waargenomen. Patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie dienen de behandeling te starten met verlaagde doses en dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd. Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van Ibuprofen Fresenius Kabi zijn nog niet vastgesteld. Dit geneesmiddel dient daarom niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

De oplossing dient te worden toegediend door middel van intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Een voorgeschiedenis van bronchospasme, astma, rinitis, angio-oedeem of urticaria geassocieerd met gebruik van acetylsalicylzuur (ASA) of andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's);
- Aandoeningen met verhoogde bloedingsneiging of actieve bloeding, zoals trombocytopenie;
- Actief of recidiverend ulcus pepticum/maagbloeding (twee of meer afzonderlijke episoden van bewezen zweervorming of bloeding);
- Voorgeschiedenis van maagdarmbloeding of perforatie, in verband met voorgaande NSAID-behandeling;
- Cerebrovasculaire of andere actieve bloeding;
- Ernstige lever- of nierinsufficiëntie;
- Ernstig hartfalen (NYHA-klasse IV);
- Ernstige uitdroging (veroorzaakt door braken, diarree of onvoldoende vochtinname);
- Zwangerschap, in het laatste trimester (zie rubriek 4.6);

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ongewenste effecten kunnen worden geminimaliseerd door gebruik van de laagst effectieve dosis gedurende de kortst mogelijke tijd die nodig is om de symptomen te bestrijden (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdig gebruik van Ibuprofen Fresenius Kabi met NSAID's, waaronder cyclo-oxygenase-2 selectieve remmers (Coxib) dient te worden vermeden.

De frequentie van de bijwerkingen van NSAID's is verhoogd bij oudere patiënten, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie die dodelijk kunnen zijn (zie rubriek 4.8).

Gastro-intestinale risico 's:

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie, welke fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van alle NSAID's, met of zonder waarschuwende symptomen of eerder optreden van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen.

Het risico van gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie is groter bij hogere NSAID-doseringen, bij patiënten die eerder last hadden van ulceratie, met name indien gecompliceerd door bloeding en perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling te starten met de laagst beschikbare dosering. Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpomp-remmers) dient bij deze patiënten overwogen te worden alsmede ook bij patiënten die tegelijkertijd lage doseringen acetylsalicylzuur nodig hebben of andere geneesmiddelen gebruiken die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico van ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropname-remmers 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 behandeling gestopt te worden (zie rubriek 4.3).

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

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten:

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van ibuprofen, in het bijzonder bij hoge doseringen (2400 mg per dag), geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico op arteriële trombose (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). In het algemeen suggereren epidemiologische studies niet dat lage doseringen van ibuprofen (bijvoorbeeld ≤1200 mg per dag) geassocieerd zijn met een toegenomen risico op arteriële trombotische incidenten. Patiënten met hypertensie, die niet onder controle is, congestief hartfalen (NYHA II-III), vastgestelde ischemische hartziekte, perifere ziekte van de arteriën, en/of cerebrovasculaire ziekte dienen alleen behandeld te worden met ibuprofen na zorgvuldige overweging en hoge doseringen (2400 mg/dag) dienen te worden vermeden. Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Ibuprofen Fresenius Kabi. 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.

Dezelfde overweging dient gemaakt te worden voordat een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken), met name als hoge doseringen van ibuprofen (2400 mg/dag) nodig zijn.

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.

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).

Ernstige lever- of nierinsufficiëntie:

Ibuprofen dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van lever- of nierziekte en met name tijdens gelijktijdige behandeling met diuretica, omdat de remming van prostaglandines vochtretentie en nierinsufficiëntie kan veroorzaken. Ibuprofen kan worden toegediend bij deze patiënten, in de laagst mogelijke dosis en de nierfunctie van de patiënt dient regelmatig te worden gecontroleerd.

Zorg voor voldoende vochtinname in geval van dehydratie. Wees extra voorzichtig bij gedehydrateerde patiënten, bijvoorbeeld als gevolg van diarree, omdat dehydratie een uitlokkende factor kan zijn voor de ontwikkeling van nierfalen.

Regelmatig gebruik van analgetica, speciaal bij combinatie van verschillende analgetische stoffen, kan leiden tot nierschade, met het risico op nierinsufficiëntie (analgetische nefropathie). Dit risico is hoger bij ouderen en patiënten met nierinsufficiëntie, hartfalen, leverdisfunctie en bij patiënten die diuretica of ACE-remmers gebruiken. Na staken van de NSAID-behandeling, herstelt de toestand van voor de behandeling zich meestal.

Net als bij andere NSAID's kan ibuprofen lichte voorbijgaande stijgingen in bepaalde leverfunctieparameters veroorzaken, evenals significante stijgingen van transaminasen. Als er een significante stijging van deze parameters optreedt, dient de behandeling te worden gestaakt (zie rubriek 4.3).

Anafylactoïde reacties:

Als standaardpraktijk gedurende intraveneuze infusie, wordt nauwlettende controle van de patiënt aanbevolen, met name aan het begin van de infusie ter detectie van eventuele anafylactische reacties veroorzaakt door de werkzame stof of de hulpstoffen.

Ernstige acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) worden zeer zelden waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoeligheidsreactie na toediening van Ibuprofen Fresenius Kabi dient de therapie te worden gestaakt en symptomatische behandeling te worden ingezet. Medisch noodzakelijke maatregelen, in lijn met de symptomen, dienen te worden ingezet door gespecialiseerd personeel.

Ademhalingsstelselaandoeningen:

Voorzichtigheid is geboden indien dit geneesmiddel wordt toegediend aan patiënten die lijden aan, of met een voorgeschiedenis van astma bronchiale, chronische rinitis of allergische aandoeningen, omdat NSAID's bronchospasmen, urticaria of angio-oedeem kunnen veroorzaken bij dergelijke patiënten.

Hematologische effecten:

Ibuprofen kan tijdelijk de bloedplaatjesfunctie (trombocytenaggregatie) remmen, waardoor de bloedingstijd wordt verlengd en het risico op bloeding stijgt.

Ibuprofen dient uitsluitend uiterst voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten die ASA ontvangen om de plaatjesaggregatie te remmen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Patiënten met stollingsstoornissen of patiënten die een operatie ondergaan, dienen daarom te worden gecontroleerd. Speciale medische vigilantie is noodzakelijk voor gebruik bij patiënten direct na een grote operatie.

Bij langdurige toediening van ibuprofen is regelmatige controle van de leverwaarden, nierfunctie en bloedwaarden noodzakelijk.

Ibuprofen dient gebruikt te worden alleen na strikte evaluatie van de baten/risico-verhouding bij patiënten met congenitale stoornis van porfyrimetabolisme (bijvoorbeeld acute intermitterende porfyrie).

Door gelijktijdige alcoholconsumptie, kunnen de aan de werkzame stof gerelateerde bijwerkingen, met name die betreffende het maag-darmkanaal of het centrale zenuwstelsel, verergeren bij het gebruik van NSAID's.

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

- Bij patiënten die allergisch reageren op andere stoffen, omdat een verhoogd risico op overgevoelighedsreacties ook bestaat voor patiënten die dit geneesmiddel gebruiken.
- Bij patiënten met hooikoorts, neuspoliepen of chronische obstructieve ademhalingsstoornissen omdat ook voor hen een verhoogd risico bestaat voor het optreden van allergische reacties. Deze kunnen zich voordoen als astma-aanvallen (zogenaamd analgetische astma), Quincke's oedeem of urticaria.

Aseptische meningitis:

Er zijn enkele gevallen van aseptische meningitis gemeld bij het gebruik van ibuprofen bij patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE). Hoewel het waarschijnlijker optreedt bij patiënten met SLE en verwante bindweefselaandoeningen, is het tevens gemeld bij enkele patiënten die geen onderliggende chronische ziekte hadden. Hier dient daarom rekening mee te worden gehouden bij de toediening van deze behandeling (zie rubriek 4.8).

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Ibuprofen Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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.

Oftalmologische effecten:

Wazig of minder zien, scotomen, en veranderingen in kleur zien zijn gemeld bij orale ibuprofen. Staak ibuprofen indien de patiënt dergelijke klachten ontwikkelt en verwijst de patiënt voor een oogheelkundig onderzoek naar centrale gezichtsvelden en kleurzienonderzoek.

Overig:

Bij langdurig gebruik van pijnstillers kan hoofdpijn optreden die niet moet worden behandeld met hogere doses van het geneesmiddel. In uitzonderlijke gevallen kan varicella ernstige cutane en weke delen infectieuze complicaties veroorzaken. Tot op heden kan de bijdragende rol van NSAID's in de verslechtering van deze infecties niet worden uitgesloten. Het is daarom aanbevolen het gebruik van Ibuprofen in geval van varicella te vermijden.

NSAID's kunnen de symptomen van gelijktijdige infecties maskeren.

Interactie met laboratoriumtests:

- Bloedingstijd (kan tot een dag na staken van de therapie verlengd zijn)
- Bloedglucosegehalte (kan verlaagd zijn)
- Creatinineklaring (kan verlaagd zijn)
- Hematocriet of hemoglobine (kan verlaagd zijn)
- Bloedspiegels van ureumstikstof en serum creatinineklaring en kalium (kan verhoogd zijn)
- Met leverfunctietests: verhoogde transaminasewaarden

Voorzorgen met betrekking tot hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat 371 mg natrium per flacon, overeenkomend met 18,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere NSAID's, waaronder COX-2 remmers en salicylaten:

Als gevolg van een synergistisch effect, kan de gelijktijdige toediening van twee of meer NSAID's het risico op gastro-intestinale zweervorming of bloeding verhogen. Gelijktijdige toediening van ibuprofen met andere NSAID's dient om die reden te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt over het algemeen niet aanbevolen omdat een toename van de incidentie van bijwerkingen kan optreden. Experimentele data geven aan dat ibuprofen het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstrooming kan remmen, wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. Hoewel er onzekerheid bestaat met betrekking tot extrapolatie van deze data naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat langdurig gebruik van ibuprofen het cardiobeschermende effect van lage doseringen acetylsalicylzuur vermindert, niet worden uitgesloten. Een klinisch relevant effect wordt onwaarschijnlijk geacht in geval van incidenteel ibuprofen gebruik (zie rubriek 5.1).

Lithium:

Gelijktijdige toediening van Ibuprofen Fresenius Kabi met lithiumpreparaten kan de serumspiegel van lithium verhogen. Een controle van de serumspiegel is in de regel niet vereist bij correct gebruik van Ibuprofen Fresenius Kabi (niet langer dan 3 dagen).

Digoxine:

Gelijktijdige toediening van Ibuprofen Fresenius Kabi met digoxinepreparaten kan de serumspiegel van digoxine verhogen. Een controle van de serumdigoxine is in de regel niet vereist bij correct gebruik van Ibuprofen Fresenius Kabi (niet langer dan 3 dagen).

Fenytoïne

Gelijktijdige toediening van Ibuprofen Fresenius Kabi met fenytoïnepreparaten kan de serumspiegel van fenytoïne verhogen. Een controle van de serumfenytoïne is in de regel niet vereist bij correct gebruik van Ibuprofen Fresenius Kabi (niet langer dan 3 dagen).

Antihypertensiva (diuretica, ACE-remmers, bètareceptor-blokkers en angiotensine-II antagonisten:

Diuretica en ACE-remmers kunnen de nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen. NSAID's kunnen de werking van diuretica en andere antihypertensiva, zoals ACE-remmers en bètablokkers, verminderen. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (bijvoorbeeld gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met verminderde nierfunctie) kan het gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer en angiotensine-II antagonisten met een cyclo-oxygenase-remmend geneesmiddel leiden tot een verdere stoornis van nierfunctie, en tot nierfalen. Dit is meestal reversibel. Dergelijke combinaties dienen om die reden alleen met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt, met name bij oudere patiënten. De patiënten moet worden verteld voldoende vloeistoffen te drinken en periodieke controle van de nierwaarden dient te worden overwogen voor de periode direct na het starten van de gelijktijdige therapie.

De gelijktijdige toediening van ibuprofen en ACE-remmers kan leiden tot hyperkaliëmie.

Kaliumsparende diuretica:

Gelijktijdig gebruik kan hyperkaliëmie veroorzaken (controle van serum kalium wordt aanbevolen).

Captopril:

Experimentele studies tonen dat ibuprofen het effect van captopril van verhoogde natriumuitscheiding tegenwerkt.

Corticosteroiden:

Toegenomen risico op gastro-intestinale ulceraties of bloeding (zie rubriek 4.4).

Plaatjesaggregatie-remmers (bijvoorbeeld clopidogrel en ticlopidine) en selectieve serotonine-heropname-remmers (SSRI's):

Toegenomen risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4). NSAID's dienen niet te worden gecombineerd met ticlopidine vanwege het risico van een additief effect in de remming van plaatjesfunctie.

Methotrexaat:

NSAID's remmen de tubulaire excretie van methotrexaat en bepaalde metabolische interacties kunnen optreden waardoor de klaring van methotrexaat daalt. De toediening van ibuprofen binnen 24 uur voor of na toediening van methotrexaat kan leiden tot verhoogde concentraties van methotrexaat en een toename van het toxische effect. Om die reden dient gelijktijdig gebruik van NSAID's en hoge doses methotrexaat te worden vermeden. Ook dient rekening te worden gehouden met het potentiële risico van interacties bij lage doseringen methotrexaat, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Bij een combinatiebehandeling dient de nierfunctie te worden gecontroleerd.

Ciclosporine:

Het risico van nierschade door ciclosporine neemt toe door de gelijktijdige toediening van bepaalde NSAID's. Dit effect kan ook niet worden uitgesloten bij een combinatie van ciclosporine en ibuprofen.

Anticoagulantia:

NSAID's kunnen het effect van anticoagulantia, zoals warfarine, versterken (zie rubriek 4.4). In het geval van gelijktijdige behandeling wordt controle van de stollingsstatus aanbevolen.

Sulfonylureumderivaten:

NSAID's kunnen het hypoglykemische effect van sulfonyleureumderivaten verhogen. In het geval van gelijktijdige behandeling wordt controle van de glycemie aanbevolen.

Tacrolimus:

Verhoogd risico op nefrotoxiciteit.

Zidovudine:

Er bestaat bewijs voor een toegenomen risico op hemartrose en hematomen bij HIV-positieve hemofiliepatiënten die gelijktijdige behandeling ondergaan met zidovudine en ibuprofen. Er kan een verhoogd risico zijn op hematotoxiciteit bij gelijktijdig gebruik van zidovudine en NSAID's. Het wordt aanbevolen de bloedwaarden 1-2 weken na starten van gelijktijdig gebruik te controleren.

Probenecid en sulfinpyrazon:

Geneesmiddelen die probenecid en sulfinpyrazon bevatten kunnen de uitscheiding van ibuprofen vertragen.

Quinolone antibiotica:

Gegevens uit dieronderzoek tonen dat NSAID's het risico op convulsies geassocieerd met quinolon-antibiotica kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's en quinolones gebruiken hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van convulsies.

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), toonde een verhoogde S (+) -ibuprofen blootstelling met ongeveer 80 tot 100%. Reductie van de ibuprofendosis dient te worden overwogen wanneer er gelijktijdig krachtige CYP2C9-remmers worden toegediend, met name wanneer er hoge doses ibuprofen samen met voriconazol of met fluconazol worden gegeven.

Mifepriston:

Indien NSAID's gebruikt worden binnen 8-12 dagen na toediening van de mifepriston, kunnen deze de werking van mifepriston verminderen.

Alcohol:

Het gebruik van ibuprofen bij personen met chronische alcoholconsumptie (14-20 drankjes per week of meer) dient te worden vermeden vanwege het risico van significante gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder bloeding.

Aminoglycosiden:

NSAID's kunnen de uitscheiding van aminoglycosiden verminderen en de toxiciteit ervan verhogen.

Kruidenextracten:

Ginkgo biloba kan het risico op bloeding bij NSAID-gebruik versterken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Inhibitie van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandine-syntheseremmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling.

Het toedienen van prostaglandine synthaseremmers in dieren resulteerde in een verhoogd pre- en postimplantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandine synthaseremmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese (rubriek 5.3).

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. Bovendien zijn er meldingen van ductus arteriosus vernauwing na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom moet ibuprofen tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als ibuprofen wordt gebruikt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan ibuprofen worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en ductus arteriosus vernauwing uit te voeren. De behandeling met ibuprofen moet worden stopgezet als er oligohydramnion of ductus arteriosus vernauwing wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesynthese remmers

- de foetus blootstellen aan:
 - cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
 - nierfunctiestoornissen, die kunnen leiden tot nierfalen met oligohydramniose (zie hierboven);
- de moeder en het kind aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:
 - mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect dat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen;
 - remming van de contractie van de uterus, wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Ten gevolge hiervan is ibuprofen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding:

Ibuprofen en zijn metabolieten gaan in zeer geringe hoeveelheden over in de moedermelk. Er zijn tot op heden geen schadelijke effecten voor zuigelingen bekend; dus voor kortetermijnbehandeling met aanbevolen doses is onderbreking van de borstvoeding niet noodzakelijk.

Vruchtbaarheid:

Er is enig bewijs dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/ prostaglandine synthese remmen, de vrouwelijke vruchtbaarheid verminderen vanwege een effect op de ovulatie. Dit is bij staken van de behandeling reversibel.

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

Bij eenmalig of kortdurend gebruik van Ibuprofen Fresenius Kabi zijn geen voorzorgen noodzakelijk. Het optreden van relevante bijwerkingen zoals vermoeidheid en duizeligheid kan de reactiviteit beïnvloeden en het vermogen om een motorrijtuig te besturen en/of machines te gebruiken echter beperken. Dit is met name van toepassing in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequenties dienen als basis bij de evaluatie van ongewenste effecten:

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.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting, hematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Minder frequent wordt gastritis waargenomen. Met name het risico van gastro-intestinale bloedingen is afhankelijk van de dosering en de gebruiksduur.

Zeer zelden zijn ernstige overgevoeligheidsreacties gemeld (waaronder infuusplaatsreacties, anafylactische shock) en ernstige cutane bijwerkingen zoals bulleuze reacties waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse (Lyell's syndroom), erythema multiforme en alopecia.

Exacerbatie van infectie-gerelateerde ontsteking (bijvoorbeeld ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) samenvallend met het gebruik van NSAID's werd gemeld. Dit is mogelijk geassocieerd met het werkingsmechanisme van de niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen.

Fotosensitiviteit, allergische vasculitis en in uitzonderlijke gevallen ernstige huidinfecties en weke delen complicaties kunnen optreden tijdens een waterpokkeninfectie (zie rubriek 4.4).

Oedeem, hypertensie en hartfalen zijn gemeld in verband met behandeling met NSAID's.

Gegevens uit klinisch onderzoek suggereren dat het gebruik van ibuprofen, in het bijzonder bij hoge doseringen (2400 mg per dag), geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico op arteriële trombose (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

System Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningn	Zeer zelden	Exacerbatie van infectie-gerelateerde ontsteking (bijvoorbeeld ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) samenvallend met het gebruik van NSAID's is beschreven. Dit is mogelijk geassocieerd met het werkingsmechanisme van de NSAID's.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Stoornissen in de bloedcelvorming (anemie, agranulocytose, leukopenie, trombocytopenie en pancytopenie). De eerste symptomen zijn: koorts, zere keel, oppervlakkige mondzweren, griepachtige symptomen, ernstige vermoeidheid, neus- en huidbloeding.
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties met huiduitslag en jeuk, alsmede astma-aanvallen (mogelijk met een daling van de bloeddruk).

	Zeer zelden	overgevoeligheidsreacties, oedeem van het gezicht, zwelling van de tong, zwelling van de inwendige larynx met constrictie van de luchtwegen, moeite met ademen, palpitations, hypotensie en levensbedreigende shock).
Psychische stoornissen	Soms	Angst, rusteloosheid
	Zelden	Psychotische reacties, nervositeit, prikkelbaarheid, verwardheid of desoriëntatie en depressie.
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Vermoeidheid of slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid
	Soms	Slaperigheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid
	Zeer zelden	Aseptische meningitis (stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of verwardheid). Patiënten met auto-immuunaandoeningen (SLE, gemengde bindweefselaandoening) lijken hiervoor een predispositie te hebben.
Oogaandoeningen	Soms	Visusstoornissen
	Zelden	Reversibele toxische amblyopie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Vertigo
	Soms	Tinnitus
	Zelden	Gehoortoornissen
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Palpitations, hartfalen, myocardinfarct.
	Niet bekend	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Arteriële hypertensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Astma, bronchospasme, dyspneu en piepende ademhaling
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Zuurbranden, buikpijn, misselijkheid, braken, winderigheid, diarree, constipatie en licht bloedverlies in de maag en darmen waardoor in uitzonderlijke gevallen bloedarmoede kan ontstaan.
	Vaak	Maagdarmzweer, mogelijk met bloeding en perforatie. Zweervormende stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn.
	Soms	Gastritis
	Zelden	Oesofagusstenose, exacerbatie van diverticulose, onspecifieke hemorragische colitis; Indien gastro-intestinale bloeding optreedt, kan dit anemie en hematemese veroorzaken.
	Zeer zelden	Oesofagitis, pancreatitis, vorming van intestinale, diafragma-achtige stricturen
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Geelzucht, leverdisfunctie, leverschade, met name bij langdurige therapie, acute hepatitis
	Niet bekend	Leverinsufficiëntie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huideruptie
	Soms	Urticaria, pruritus, purpura (waaronder allergische purpura), huiduitslag
	Zeer	Bulleuze reacties waaronder Stevens-Johnson
	zelden	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse), alopecia. Overgevoeligheid voor licht en allergische vasculitis. In uitzonderlijke gevallen, ernstige huidinfecties en weke delen complicaties bij varicella infecties (zie tevens "Infecties en parasitaire aandoeningen").
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS-syndroom) Acute Gegeneraliseerde Exanthemateuze Pustulose (AGEP)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zelden	Stijve nek
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Vermindering van de urine excretie en vorming van oedeem kan voorkomen, met name bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis eventueel gepaard gaand met acute nierinsufficiëntie.
	Zelden	Schade aan het nierweefsel (papillaire necrose), met name bij langdurige therapie, verhoogde serum urinezuurconcentratie in het bloed.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pijn en brandend gevoel op de toedieningsplaats

	Niet bekend	Injectieplaatsreacties zoals zwelling, blauwe plekken of bloeden
--	-------------	--

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 via 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.

Symptomen

Als tekenen van overdosering kunnen stoornissen van het centraal zenuwstelsel optreden zoals hoofdpijn, tinnitus, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, bewusteloosheid (vooral bij kinderen) en ataxie, evenals buikpijn, misselijkheid en braken. Daarnaast kunnen maagdarmbloeding, en functionele stoornissen van de lever en nieren optreden. Er kan verder sprake zijn van hypotensie, hypokaliëmie, hypothermie, ademhalingsdepressie en cyanose.

Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden.

Behandeling

De behandeling is symptomatisch en er bestaat geen specifiek antidotum.

De therapeutische mogelijkheden voor de behandeling van intoxicatie worden bepaald door de mate, het niveau en de klinische symptomen volgens de gebruikelijke praktijk in de intensive care.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-inflammatoire en antireumatische producten, niet-steroiden, Propionzuur derivaten

ATC-code: M01AE01

Werkingsmechanisme

Ibuprofen is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel welke in conventionele dierstudie-ontstekingsmodellen effectief is gebleken, waarschijnlijk door remming van prostaglandinesynthese. Bij de mens heeft ibuprofen een antipyretisch effect en vermindert pijn en zwelling door ontsteking. Bovendien remt ibuprofen ADP- en collageen-geïnduceerde plaatjesaggregatie reversibel.

Farmacodynamische effecten

Experimentele data geven aan dat ibuprofen het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstrooming kan remmen, wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. Er zijn farmacodynamische studies die aantonen dat, wanneer eenmalige doseringen van ibuprofen 400 mg

worden ingenomen binnen 8 u voor of 30 min na toediening van acetylsalicylzuur met een onmiddellijke vrijgave (81 mg), een verminderd effect van het acetylsalicylzuur op de vorming van thromboxaan of plaatjesaggregatie wordt vastgesteld. Hoewel er onzekerheid bestaat met betrekking tot extrapolatie van deze data naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat regelmatig of langdurig gebruik van ibuprofen het cardiobeschermende effect van lage doseringen acetylsalicylzuur vermindert, niet worden uitgesloten. Een klinisch relevant effect wordt onwaarschijnlijk geacht in geval van incidenteel ibuprofen gebruik (zie rubriek 4,5).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ibuprofen Fresenius Kabi wordt intraveneus toegediend, er is daarom geen absorptieproces en de biologische beschikbaarheid van ibuprofen is volledig.

Na intraveneuze toediening van ibuprofen in de mens, wordt de maximale concentratie (C_{max}) van S-enantiomeer (actief) en R-enantiomeer bereikt na ongeveer 40 minuten, bij een infuussnelheid van 30 minuten.

Distributie

Het geschatte distributievolume is 0,11 tot 0,21 l / kg.

Ibuprofen bindt uitgebreid aan plasmaeiwitten, voornamelijk albumine.

Biotransformatie

Ibuprofen wordt grotendeels door de lever gemetaboliseerd tot twee inactieve metabolieten en deze samen met ongemetaboliseerd ibuprofen, worden uitgescheiden door de nier als zodanig of als conjugaten.

Na orale toediening wordt ibuprofen reeds gedeeltelijk geabsorbeerd in de maag en daarna volledig in de dunne darm. Na hepatische metabolisatie (hydroxylatie, carboxylatie), worden de farmacologisch inactieve metabolieten volledig geëlimineerd, voornamelijk renaal (90%), maar ook via de gal.

Eliminatie

Uitscheiding door de nieren is volledig en snel. De eliminatie halfwaardetijd is ongeveer 2 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Ibuprofen toont lineariteit in de area under the curve (AUC) van plasmaconcentratie-tijd na een enkele toediening van ibuprofen (in een marge van 200 tot 800 mg).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Er bestaat een correlatie tussen plasmaspiegels van ibuprofen, de farmacodynamische eigenschappen en het totale veiligheidsprofiel. Ibuprofen farmacokinetiek is stereoselectief na intraveneuze en orale toediening.

Het werkingsmechanisme en de farmacologie van intraveneuze ibuprofen verschilt niet van dat van orale ibuprofen.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met lichte nierfunctiestoornis zijn toegenomen ongebonden (S)-ibuprofen, hogere AUC-waarden voor (S)-ibuprofen en verhoogde enantiomeer AUC (S/R) ratio's gemeld in vergelijking met gezonde controles.

In eindstadium nierziekte patiënten die dialyse krijgen was de gemiddelde vrije fractie van ibuprofen ongeveer 3% vergeleken met ongeveer 1% in gezonde vrijwilligers. Ernstige stoornis van de nierfunctie kan leiden tot accumulatie van ibuprofenmetabolieten. De klinische significantie hiervan is niet bekend. De metabolieten kunnen worden verwijderd door middel van hemodialyse (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

Bij cirrotische patiënten met matige leverfunctiestoornis (Child Pugh score 6-10) die behandeld worden met racemische ibuprofen werd een gemiddelde 2-voudige verlenging van de halfwaardetijd waargenomen en de enantiomeer AUC-ratio (S/R) was significant lager in vergelijking met gezonde controles, wat wijst op een verstoring van de metabole inversie van (R)-ibuprofen naar het actieve (S)-enantiomeer (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen in dierproeven toonde zich hoofdzakelijk in de vorm van laesies en ulcera in het maag-darmkanaal. In vitro en in vivo studies toonden geen klinisch relevant bewijs voor mutagene potentieel van ibuprofen. In studies met ratten en muizen werd geen bewijs voor carcinogeniteit van ibuprofen gevonden.

Ibuprofen leidde tot een remming van ovulatie in konijnen en gestoorde implantatie bij diverse dierspecies (konijn, rat, muis). Experimentele studies in ratten en konijnen toonden aan dat ibuprofen de placenta passeert. Na toediening van maternotoxische doses, trad een toegenomen incidentie van misvormingen (ventrikelseptumdefect) op in het nageslacht van ratten.

Ibuprofen vormt een gevaar voor het aquatisch milieu (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaat dodecahydraat,
Hydrochloorzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumchloride
Natriumdiwaterstoffosfaat dihydraat
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na opening gebruikt te worden. Indien het product niet direct gebruikt wordt zijn de bewaartijd en –omstandigheden de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Niet invriezen. Bewaar de fles in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities na de eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De oplossing voor infusie is verpakt in 100 ml LDPE-flessen in verpakkingen van 10, 20 en 40 flessen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ibuprofen Fresenius Kabi is geïndiceerd voor gebruik als enkelvoudige dosis; elke ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid. Voor toediening dient de oplossing visueel te worden geïnspecteerd om er zeker van te zijn dat deze helder en kleurloos is. Het dient niet te worden gebruikt indien er zichtbare deeltjes zijn.

Dit geneesmiddel vormt een gevaar voor het milieu (zie rubriek 5.3).

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

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

Fresenius Kabi Nederland BV
Amersfoortseweg 10E
3712 BC Huis ter Heide
Nederland

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

RVG 124247

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 januari 2021

Datum van laatste verlenging: 15 oktober 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 24 maart 2025