SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brufen Bruis 600 mg, bruisgranulaat

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Brufen Bruis bevat per sachet 600 mg ibuprofen.

Hulpstoffen met bekend effect:
- Natrium: 197 mg per sachet
- Sucrose: 3333 mg per sachet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Brufen Bruis: bruisgranulaat

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Inflammatoire gewrichtsaandoeningen:
  - reumatoïde artritis
  - spondylitis ankylopoetica.
- Degeneratieve gewrichtsaandoeningen:
  - artrose met inbegrip van spondylartrose.
- Extra-articulaire aandoeningen:
  - periarthritis humeroscapularis
  - tendovaginitis
  - epicondylitis
  - bursitis
  - synovitis
  - tendinitis.
- Postoperatieve pijn, pijn na tandheelkundige of mondchirurgische ingrepen.
- Primaire dysmenorroe.
- Koorts en pijn bij griep en verkoudheid of na vaccinatie, kiespijn, hoofdpijn, spierpijn en reumatische pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Niet alle (aanvangs)doseringen zijn uitvoerbaar met Brufen Bruis, hiervoor dienen andere producten gebruikt te worden.

<u>Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar</u>

- <u>Reumatoïde artritis, artrose en spondylitis ankylopoetica</u>
  De dosering dient te worden aangepast aan de ernst van de aandoening en de klachten van de patiënt. Het verdient aanbeveling te streven naar een zo laag mogelijke onderhoudsdosering waarbij een optimaal therapeutisch resultaat kan worden gehandhaafd. De aanbevolen dosering bedraagt 1200 tot 1600 mg per dag.

In ernstige gevallen kan het aangewezen zijn de dosis tijdelijk te verhogen tot een maximum van 2400 mg per dag tot de acute fase onder controle is gebracht.
Doseringen vanaf 1200 mg per dag dienen over 3-4 giften te worden verdeeld; de dosering van 2400 mg over 4 giften. Deze dosering kan desgewenst ook over 3 giften van 800 mg worden verdeeld, maar de kans op bijwerkingen is hierbij verhoogd.
Reumapatiënten die last hebben van ochtendstijfheid kunnen de eerste dosis direct na het ontwaken innemen met wat thee of een andere drank. Omdat dit op de nuchtere maag geschiedt, wordt het middel snel geabsorbeerd, waardoor eveneens snelle verlichting van pijn en stijfheid wordt verkregen. Het is gebleken dat de meeste patiënten Brufen op de nuchtere maag kunnen innemen zonder dat dit maagklachten ten gevolge heeft. Patiënten met een gevoelige maag wordt geadviseerd ibuprofen in te nemen met voedsel.
De volgende doses dienen na de maaltijd gegeven te worden, waardoor de absorptie geleidelijker verloopt.

- Extra-articulaire aandoeningen, postoperatieve pijn en primaire dysmenorroe
  De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt in deze gevallen 1200 mg per dag. In ernstige gevallen kan deze dosis worden verhoogd tot 1600 mg per dag tot de acute fase onder controle is gebracht.

- Tandheelkundige ingrepen
  Het verdient aanbeveling de eerste dosis voor de ingreep te geven.

- Koorts en pijn bij griep en verkoudheid of na vaccinatie, kiespijn, hoofdpijn, spierpijn en reumatische pijn
  De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt 400 mg, zo nodig gevolgd door 400 mg per keer; maximale dagdosering bedraagt 1200 mg.

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)

Van Brufen Bruis dient de inhoud van een sachet eerst in een glas water te worden gestrooid. Er ontstaat een bruisende vloeistof met een lichte sinaasappelsmaak. Na roeren dient het mengsel geheel te worden opgedronken.
Ibuprofen granulaat kan een voorbijgaand branderig gevoel in de mond of keel veroorzaken; zorg ervoor dat ze in voldoende water zijn opgelost.

4.3 Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een geschiedenis van astma, urticaria, of reacties van het allergische type geassocieerd met acetylsalicylzuur of andere NSAIDs.
- Het eerder optreden van gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van NSAID gebruik.
- Actief, of eerder herhaaldelijk optredend maagzweer/bloeding (twee of meer duidelijke periodes van bewezen ulceratie of bloeding.
- Patiënten met ernstig leverfalen, ernstig nierfalen (glomerulaire filtratie minder dan 30 ml/min) of ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV).
- Patiënten met aandoeningen waarbij zich een verhoogde bloedingsneiging voordoet.
- Het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijk periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.2, en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Door gelijktijdige consumptie van alcohol bij het gebruik van NSAID's kunnen bijwerkingen toenemen, die gerelateerd zijn aan het werkzame bestanddeel, met name die bijwerkingen die betrekking hebben op het maagdarmkanaal of het centraal zenuwstelsel.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties
Brufen 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 Brufen 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.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten
Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of milde of gematigde vorm van congestief hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming is gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAIDs.

Klinische studies wijzen erop dat gebruik van ibuprofen, met name hoge doses (2400 mg/dag) geassocieerd kan worden met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Over het algemeen wijzen epidemiologische studies niet uit dat lage doseringen ibuprofen (bijv. ≤ 1200 mg/dag) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogde kans op arteriële trombotische gebeurtenissen.
Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen (NYHA II-III), vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte, en/of cerebrovasculaire ziekte mogen alleen met ibuprofen worden behandeld na zorgvuldige overweging. Hoge doses (2400 mg/dag) dienen te worden vermeden.

Ook moet zorgvuldige overweging plaatsvinden vóór aanvang van langdurige behandeling van patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire gebeurtenissen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken), met name wanneer hoge doses ibuprofen (2400 mg/dag) nodig zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met systemische lupus erythematosus of gemengde bindweefselziekten (mixed connective tissue disease) aangezien er een vergrote kans kan zijn op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).
Hoewel dit waarschijnlijk vaker voorkomt bij patiënten met systemische lupus erythematosus en daarmee verwante bindweefselziekten, is het ook gerapporteerd bij patiënten zonder onderliggende chronische aandoening.

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Brufen Bruis. 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 effecten
Het gebruik van Brufen met andere NSAIDs inclusief selectieve COX-2 remmers dient te worden vermeden.

Ouderen: ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAIDs, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, welke fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie: gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie, welke fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van alle NSAIDs gedurende ieder moment van de behandeling, 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 doseringen, het eerder optreden van ulceratie, met name indien gecompliceerd doorbloeding 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 acetylzuur nodig hebben, of andere geneesmiddelen gebruiken die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie 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.

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

NSAIDs dienen met terughoudendheid gebruikt te worden bij patiënten met gastro-intestinale ziekten in de anamnese (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn) aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

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 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)..

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

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

Nieren
Over het algemeen kan dagelijks gebruik van pijnstillers, met name de combinatie van verschillende pijnstillers, leiden tot blijvende schade aan de nieren met het risico op nierfalen (analgetische nefropathie).

Er bestaat een risico op een nierfunctiestoornis bij gedehydrateerde kinderen, adolescenten en ouderen.

Nauwkeurige controle van diurese en nierfunctie moet worden overwogen bij de behandeling van patiënten met hartfalen, nier- of leverinsufficiëntie, patiënten die diuretica krijgen of

recentelijk een zware chirurgische ingreep hebben ondergaan die gepaard ging met vochtverlies.

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

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 NSAIDs bij de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Daarom wordt geadviseerd het gebruik van Brufen te vermijden indien sprake is van varicella.

Langdurig gebruik van elk type pijnstiller bij hoofdpijn kan bestaande hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of vermoed wordt, moet men een arts raadplegen en moet de behandeling worden stopgezet. Bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of ten gevolge van) het regelmatig gebruik van medicatie bij hoofdpijn, dient men rekening te houden met de diagnose hoofdpijn als gevolg van overmatig gebruik van medicatie.

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

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

Bij langere therapieduur is aan te raden regelmatig bloedbeeld, lever- en nierfunctie te controleren.

Brufen Bruis bevat 8,6 mmol (197 mg) natrium per sachet; hiermee moet rekening gehouden worden bij patiënten met een natriumarm dieet.

Brufen Bruis bevat per sachet 3333 mg sucrose per dosis. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met diabetes mellitus. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

<u>Gelijktijdig gebruik met de volgende geneesmiddelen wordt afgeraden:</u>

- Acetylsalicylzuur.
  Gelijktijdige behandeling van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt meestal niet aangeraden omdat het de kans op bijwerkingen vergroot.
  Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op trombocytenaggregatie, wanneer deze gelijktijdig worden toegediend. Er zijn nog onzekerheden met betrekking tot de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, maar de mogelijkheid dat normaal, langdurig gebruik van ibuprofen de cardioprotectieve werking van lage doseringen acetylsalicylzuur kan

verlagen, kan niet worden uitgesloten. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen klinisch relevante effecten verwacht (zie rubriek 5.1)

- NSAIDs. Deze kunnen het risico op bijwerkingen in het maagdarmkanaal verhogen.

- Anticoagulantia: NSAIDs kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4).

- Corticosteroïden: toegenomen risico op gastro-intestinale ulceratie en bloeding (zie rubriek 4.4).

- Cyclo-oxygenase-2 selectieve remmers. Deze kunnen leiden tot additieve effecten.

- Plaatjesaggregatie-remmers en selectieve-serotonineheropname-remmers (SSRI's): toegenomen risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

Voorzorgsmaatregelen zijn nodig gedurende gelijktijdig gebruik met de volgende geneesmiddelen:

- Aminoglycosiden. NSAIDs kunnen de uitscheiding van aminoglycosiden verminderen.

- Antihypertensiva, bètablokkers en diuretica. NSAIDs kunnen het effect van antihypertensiva, zoals ACE-remmers, bètablokkers en diuretica verminderen. Er is een mogelijk verhoogd risico op niereffecten, zoals hyperkaliëmie. Ook kunnen diuretica het risico op nefrotoxiciteit door NSAIDs verhogen. Patiënten moeten geïnstrueerd worden voldoende te drinken.

- Cholestyramine. Gelijktijdige behandeling met cholestyramine en ibuprofen leidt tot een verlengde en verminderde (25%) absorptie van ibuprofen. De geneesmiddelen dienen met tussenpozen van minimaal een uur te worden toegediend.

- Ciclosporine. Er zijn beperkte aanwijzingen voor een mogelijke interactie die kan leiden tot een verhoogd risico op nefrotoxiciteit.

- CYP2C9 remmers. Gelijktijdig gebruik van ibuprofen en CYP2C9 remmers kan de blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9 substraat) vergroten. Een studie met voriconazol en fluconazol (CYP2C9 remmers) toonde een toename van ongeveer 80-100% in blootstelling aan S(+)-ibuprofen. Verlaging van de dosis ibuprofen moet worden overwogen wanneer potente CYP2C9 remmers gelijktijdig worden toegediend, met name wanneer een hoge dosis ibuprofen gelijktijdig met voriconazol of fluconazol wordt toegediend.

- Ginkgo Biloba (plantextract). Ginkgo Biloba kan de kans op bloedingen bij het gebruik van NSAIDs verhogen.

- Hartglycosiden. NSAIDs kunnen hartfalen verergeren, de glomerulaire filtratiesnelheid verminderen en plasmaspiegels van hartglycosiden verhogen.

- Lithium. Er zijn aanwijzingen voor een mogelijke verhoging in plasmaspiegels van lithium.

- Methotrexaat. NSAIDs kunnen mogelijk de tubulaire secretie van methotrexaat remmen en de klaring van methotrexaat verminderen, wat kan leiden tot een verhoging van de methotrexaat plasmaspiegel. Patiënten met een verminderde nierfunctie lopen een verhoogd risico op toxiciteit door de combinatie, zelfs wanneer lage doses methotrexaat worden gebruikt (≤20 mg/week).

- Mifepriston. Door de prostaglandineremmende eigenschappen van NSAIDs zou de werkzaamheid van het geneesmiddel in theorie verminderd kunnen zijn. Beperkt bewijs uit onderzoek suggereert dat wanneer NSAIDs 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.

- Chinolonen. Gegevens uit dierexperimenteel onderzoek tonen aan dat NSAIDs het risico op convulsies door gebruik van chinolonen antibiotica kunnen verhogen. Patiënten die NSAIDs en chinolonen gebruiken kunnen een verhoogd risico op het ontstaan van convulsies hebben.

- Sulfonylurea. NSAIDs kunnen het effect van sulfonylurea potentiëren. Zeldzame gevallen van hypoglykemie zijn gemeld bij patiënten die ibuprofen gebruikten terwijl zij met sulfonylurea werden behandeld.

- Tacrolimus. Het risico op nefrotoxiciteit is verhoogd als beide geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven.

- Zidovudine. Het risico op hematologische toxiciteit is verhoogd wanneer NSAIDs gelijktijdig met zidovudine worden gebruikt. Het is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van zidovudine en ibuprofen het risico op hemartrosen en hematomen in hiv(+) hemofiliepatiënten kan verhogen. Aanbevolen wordt om 1-2 weken na gelijktijdig gebruik van deze middelen een bloedtelling uit te voeren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Remming van prostaglandine synthese 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 een prostaglandine synthese remmers 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 een prostaglandine syntheseremmers aan dieren resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandine synthese remmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese. Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van Brufen Bruis leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, meestal verdwenen die na stopzetting van de behandeling. Daarom mag Brufen Bruis in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien Brufen Bruis wordt gebruikt door vrouwen die zwanger proberen te worden 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 Brufen Bruis worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met Brufen Bruis 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 (voortijdig vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);

- renale disfunctie (zie hierboven).

Bovedien kunnen de moeder en het pasgeboren kind aan het eind van de zwangerschap worden blootgesteld aan:
- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen;
- remming van de contracties van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

Brufen Bruis is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding
Ibuprofen verschijnt in zeer lage concentraties in de moedermelk en heeft in deze concentraties naar verwachting geen effect op de neonaat. Om deze reden kan tijdens behandeling met Brufen Bruis de borstvoeding worden gehandhaafd.

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

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

Behandeling met ibuprofen kan de reactiesnelheid van patiënten nadelig beïnvloeden. Hiermee dient rekening te worden gehouden wanneer een verhoogde mate van oplettendheid vereist is, zoals bij het besturen van motorrijtuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

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, haematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen.

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

Bijwerkingen zijn meestal dosisafhankelijk. In het bijzonder de kans op het voorkomen van maagdarmbloedingen hangt af van de doseringsbereik en de duur van de behandeling. Zie rubriek 4.4 voor andere bekende risico's.

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

Infecties en parasitaire aandoeningen
Erger worden van infectiegerelateerde ontstekingen (bijv. ontwikkeling van necrotiserende fasciïtis), samengaand met het gebruik van NSAIDs, is beschreven. Als verschijnselen van een infectie vóórkomen of erger worden tijdens het gebruik van Brufen, wordt de patiënt geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Hart- en bloedvataandoeningen
Klinische studies wijzen erop dat gebruik van ibuprofen, met name hoge doses (2400 mg/dag) geassocieerd kan worden met een licht verhoogde kans op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).
Oedeemvorming, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in associatie met behandeling met een NSAID.
Ibuprofen granulaat kan een voorbijgaand branderig gevoel in de mond of keel veroorzaken.

Bijwerkingen kunnen voorkomen in de volgende frequenties:
Zeer vaak: ≥ 1/10
Vaak: ≥ 1/100, < 1/10
Soms: ≥ 1/1.000, < 1/100
Zelden: ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Zeer zelden: < 1/10.000
Frequentie niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infections parasitaire aandoeningen	Soms	Rhinitis
	Niet bekend	Aseptische meningitis
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen	Soms	Leukopenie, trombocytopenie, neutropenie, aplastische anemie.
	Niet bekend	Verlengde bloedingstijd, agranulocytose en hemolytische anemie. De eerste tekenen of symptomen kunnen zijn: koorts, zere keel, oppervlakkige zweren in de mond, griepachtige symptomen, ernstige vermoeidheid, onverklaarbaar bloeden en blauwe plekken. Ibuprofen kan de bloedingstijd verlengen in doseringen boven 1000 mg/dag
Immuunsysteem aandoeningen	Vaak	Overgevoeligheidsreacties zoals urticaria, pruritus, purpura en exantheem.
	Soms	Angio-oedeem
	Zeer zelden	Anafylactische reacties. Symptomen kunnen zijn: gezichtsoedeem, zwelling van de tong, zwelling van het inwendige van de luchtwegen, dyspneu, tachycardie, bloeddrukdaling tot een levensgevaarlijke shock
Voedings- en stofwisselingsstoor-nissen	Soms	Natrium- en vochtretentie
	Niet bekend	Anorexie
Psychische stoornissen	Soms	Slapeloosheid, angst
	Zelden	Depressie, verwarring, psychotische reacties, lethargie.
Zenuwstelsel aandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid.
	Soms	Paresthesie, slaperigheid
	Zelden	Optische neuritis
Oogaandoeningen	Soms	Visusstoornissen bijvoorbeeld wazig zien en veranderingen in de

		kleurperceptie, toxische amblyopie.
	Zelden	Toxische optische neuropathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Verminderd gehoor
	Zelden	Vertigo, tinnitus
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Hartfalen, myocardinfarct
	Niet bekend	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen	Soms	Astma,bronchospasme, dyspneu
Maagdarmstelsel aandoeningen	Vaak	Dyspepsie, diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, flatulentie, obstipatie, bloed in de feces, haematemesis, gastrointestinale bloeding
	Soms	Gastritis, ulcus duodeni, maagzweren, mondzweren, gastrointestinale perforatie
	Zeer zelden	Pancreatitis,
	Niet bekend	Verergering van colitis en de ziekte van Crohn.
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatitis, icterus, abnormale leverfunctie
	Zelden	Hepatotoxische reacties op ibuprofen zelf zijn tot nu toe niet gerapporteerd, maar leverbeschadiging kan, zoals ook geldt voor de nieren en het centrale zenuwstelsel, optreden in het kader van gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties
	Zeer zelden	Leverfalen
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Soms	Huiduitslag, urticaria, pruritus, purpura, fotosensitiviteit.
	Zeer zelden	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse), alopecia.
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Fixed Drug Eruption
Nier- en urineweg-aandoeningen	Soms	Nefrotoxiciteit in verschillende vormen, inclusief tubulointerstitiële nefritis, nefrotisch syndroom en nierfalen, acuut nierfalen.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	Stoornissen in de menstruatiecyclus.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-aandoeningen	Vaak	Vermoeidheid
	Zelden	Oedeem

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle

vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Toxiciteit

Symptomen van toxiciteit zijn over het algemeen niet waargenomen bij doses onder 100 mg/kg bij kinderen en volwassenen. Desalniettemin kunnen ondersteunende maatregelen in sommige gevallen nodig zijn. Bij kinderen zijn symptomen van toxiciteit na inname van 400 mg/kg of meer waargenomen.

Verschijnselen

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 misselijkheid, maagpijn, buikpijn, braken (bloed) en diarree (bloed), lethargie en slaperigheid. Effecten op het centraal zenuwstelsel omvatten duizeligheid, convulsies, bewustzijnsverlies, hoofdpijn en tinnitus. Zeldzame gevallen zijn bekend van nystagmus, metabole acidose, hypothermie, effecten op de nieren, maagdarmbloeding, coma, apneu en depressie van het centraal zenuwstelsel en het ademhalingsstelsel. Toxische effecten op het cardiovasculaire systeem, waaronder hypotensie, bradycardie en tachycardie, zijn gemeld. Bij gevallen van ernstige overdosering is nierfalen en leverschade mogelijk. Langdurig gebruik in een hogere dosering dan aanbevolen of overdosering kan leiden tot renale tubulaire acidose en hypokaliëmie.
Grote overdoseringen worden in het algemeen goed verdragen wanneer geen andere geneesmiddelen worden gebruikt.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor de behandeling van ibuprofenoverdosering. Patiënten moeten symptomatisch behandeld worden. Geactiveerde kool kan worden overwogen wanneer de inname van een potentieel toxische hoeveelheid minder dan een uur geleden heeft plaatsgevonden. Indien nodig dient de elektrolytenbalans gecorrigeerd te worden

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

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: propionzuurderivaten, ATC-code: M01AE01.

Ibuprofen is een prostaglandinesynthetaseremmer met analgetische, anti-inflammatoire en antipyretische eigenschappen.

Experimentele data geven aan dat ibuprofen het effect van een lage dosis aspirine op de trombocytenaggregatie kan remmen, wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. In één studie, waarbij een eenmalige dosis ibuprofen 400 mg was ingenomen binnen 8 uur vóór of 30 minuten na toediening van een dosis ‘immediate release’ aspirine (81 mg), trad een verminderde werking van ASA op de vorming van tromboxaan of trombocytenaggregatie op. Echter, de beperktheid van deze gegevens en de onzekerheden met betrekking tot extrapolatie van *ex vivo* data naar de klinische situatie houden in dat er geen harde conclusies kunnen worden getrokken in geval van regelmatig ibuprofen gebruik, en een klinisch relevant effect onwaarschijnlijk wordt geacht in geval van incidenteel ibuprofen gebruik (zie rubriek 4.5).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt ibuprofen snel geabsorbeerd; de maximale plasmaconcentratie wordt na 1 tot 2 uur bereikt.

Ibuprofen wordt voor 99% aan plasma-eiwitten gebonden; bij gebruikelijke plasmaconcentraties is echter slechts een fractie van de totale bindingsplaatsen bezet. Ibuprofen verdeelt zich hoofdzakelijk over het plasmacompartiment; het verdelingsvolume bedraagt ongeveer 0,15 l/kg lichaamsgewicht. Het diffundeert langzaam naar de synoviale ruimtes; van hieruit wordt ibuprofen trager geëlimineerd dan uit plasma.
Uit dierexperimentele gegevens is bekend dat de moederstof en haar metabolieten vrijelijk de placenta passeren.
In de lever vindt hoofdzakelijk hydroxylering en carboxylering van de isobutylgroep plaats. De metabolieten bezitten geen detecteerbare activiteit.
Meer dan 90% van een dosis wordt in de urine teruggevonden als metabolieten en hun conjugaten. Minder dan 1% wordt als onveranderd ibuprofen uitgescheiden via de urine. De plasmahalfwaardetijd bedraagt 1,5 tot 2,5 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek
Preklinische gegevens tonen geen bijzonder risico voor de mens, anders dan reeds beschreven in andere rubrieken van de SPC. Dit is gebaseerd op studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, herhaalde toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen
Brufen Bruis bevat croscarmellose natrium, appelzuur, microkristallijne cellulose, natriumsacharine, sucrose, povidon, natriumbicarbonaat, natriumcarbonaat (watervrij), sinaasappelsmaakstof en natriumlaurylsulfaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid
Onverenigbaarheden zijn op dit moment niet bekend.

6.3 Houdbaarheid
3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren
Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking
Brufen Bruis:
- doosje met 20 sachets.
- doosje met 50 sachets.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen
Niet van toepassing.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

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

Brufen Bruis is in het register ingeschreven onder RVG 13331.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 september 1989
Datum van laatste verlenging: 5 september 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 2 januari 2026