

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Algidrin 20 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml van de suspensie voor oraal gebruik bevat 20 mg ibuprofen (geleverd door 34.17 mg ibuprofen lysine).

Hulpstoffen met bekend effect: Sorbitol (E-420) 25 mg, maltitol (E-965) 100 mg, Allurarood AC kleurstof (E-129) 0.0786 mg, methyl-p-hydroxybenzoaat (E-218) 1.45 mg, ethyl-p-hydroxybenzoaat (E-214) 0.32 mg, propyl-p-hydroxybenzoaat (E-216) 0.22 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik.

Roodgekleurde suspensie voor oraal gebruik met het aroma en de smaak van wilde bessen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Algidrin is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen ouder dan 3 maanden en adolescenten voor:

- Symptomatische behandeling van koorts
- Symptomatische behandeling van milde tot matige pijn

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).

Pediatrische patiënten

De dosis van ibuprofen hangt af van de leeftijd en het lichaamsgewicht van het kind. Voor kinderen tussen 3 maanden en 12 jaar is de dagelijkse aanbevolen dosis 20 tot 30 mg ibuprofen per kg lichaamsgewicht, verdeeld over 3 tot 4 afzonderlijke dosissen (zie onderstaande tabel).

Het gebruik van dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 3 maanden of met een lichaamsgewicht van minder dan 5 kg.

Het interval tussen de dosissen hangt af van het verloop van de symptomen, maar mag nooit minder zijn dan 4 uur.

Volg als richtlijn de aanbevolen dosissen in de onderstaande tabel. Dosissen kunnen elke 6 tot 8 uur worden herhaald, zonder de dagelijkse hoeveelheden in de laatste kolom te overschrijden:

DOSERING VOOR KINDEREN			
Leeftijd/lichaams-gewicht	Toedieningsinterval	Dosering	Maximale dagdosering
3 tot 6 maanden Ongeveer 5 tot 7.6 kg	3 maal per dag	50 mg (2.5 ml)/dosis	150 mg (7.5 ml)
6 tot 12 maanden Ongeveer 7.7 tot 9 kg	3 tot 4 maal per dag	50 mg (2.5 ml)/dosis	150-200 mg (7.5-10 ml)
1 tot 3 jaar Ongeveer 10 tot 15 kg	3 tot 4 maal per dag	100 mg (5 ml)/dosis	300-400 mg (15-20 ml)
4 tot 6 jaar Ongeveer 16 tot 20 kg	3 tot 4 maal per dag	150 mg (7.5 ml)/dosis	450-600 mg (22.5-30 ml)
7 tot 9 jaar Ongeveer 21 tot 29 kg	3 tot 4 maal per dag	200 mg (10 ml)/dosis	600-800 mg (30-40 ml)
10 tot 12 jaar Ongeveer 30 tot 40 kg	3 tot 4 maal per dag	300 mg (15 ml)/dosis	900-1200 mg (45-60 ml)

Adolescenten (ouder dan 12 jaar):

De aanbevolen dosering is 10-20 ml (overeenkomend met 200 – 400 mg ibuprofen) om de 4 tot 6 uur, zo nodig, zonder de maximale dosering van 1200 mg ibuprofen in een periode van 24 uur te overschrijden. Vanwege de hoeveelheid ibuprofen in dit geneesmiddel wordt het gebruik van andere presentaties van het geneesmiddel met meer geschikte dosering aanbevolen voor de behandeling van volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar.

Nierfalen:

Voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen wanneer niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) worden gebruikt bij patiënten met nierfalen, aangezien ibuprofen gewoonlijk via de nieren wordt uitgescheiden. Lagere dosissen worden gebruikt voor patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornissen. Ibuprofen mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstig nierfalen (zie rubriek 4.3).

Leverfalen:

Hoewel er geen verschillen zijn waargenomen in het farmacokinetisch profiel van ibuprofen bij patiënten met leverfalen, is het raadzaam voorzorgsmaatregelen te nemen bij gebruik van NSAID's bij dit type patiënten. Patiënten met licht tot matig leverfalen dienen de behandeling met lagere dosissen te starten en zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Ibuprofen mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstig leverfalen (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel wordt oraal toegediend. Het kan direct worden toegediend of na verdunning met water.

Schud de fles vóór gebruik.

De verpakking bevat een doseerspuit van 5 ml voor oraal gebruik. De schaalverdeling op de spuit zorgt voor een precieze dosering.

De spuit moet na elk gebruik uit de fles worden gehaald, gedemonteerd, schoongemaakt en gedroogd worden. Patiënten met maagproblemen dienen het geneesmiddel tijdens de maaltijd in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor ibuprofen, voor elke andere NSAID of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten die eerder allergische reacties, astma-aanvallen, acute rhinitis, urticaria of angioneurotisch oedeem hebben vertoond na inname van stoffen met een vergelijkbare werking (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur of andere NSAID's).

- Een voorgeschiedenis van maag-darmbloeding of -perforatie bij een vroegere behandeling met NSAID's.
- Maagzweer, actieve of recidiverende maag-darmbloeding (twee of meer aparte episoden van bewezen ulceratie of bloeding).
- Patiënten met aandoeningen die de neiging hebben om bloedingen te verergeren.
- Ernstig hartfalen (NYHA klasse IV).
- Ernstig nierfalen (glomerulaire filtratiesnelheid lager dan 30 ml / min)
- Ernstig leverfalen
- Patiënten met een ernstige uitdroging (veroorzaakt door braken, diarree of onvoldoende vochtinname).
- Tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Algidrin 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 Algidrin wordt toegediend voor koorts of pijnverlichting gerelateerd aan infectie, wordt geadviseerd de infectie te controleren. Bij zorg buiten een ziekenhuis, dient de patiënt een arts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

Bijwerkingen veroorzaakt door de werkzame stof en gelijktijdig gebruik van alcohol, met name voornamelijk reacties die verband houden met het maag-darmkanaal of het centraal zenuwstelsel, kunnen worden versterkt door het gebruik van NSAID's.

Gastro-intestinale risico's:

Maag-darmbloedingen, ulcera en perforaties: tijdens de behandeling met NSAID's, waaronder ibuprofen, zijn meldingen ontvangen van maag-darmbloedingen, ulcera en perforaties (die fataal kunnen zijn) op ieder moment, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen.

Het risico op maag-darmbloeding, ulceratie of perforatie stijgt met de dosering van NSAID's, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, vooral met complicaties als bloedingen of perforaties (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling beginnen bij de laagst mogelijke dosis. Ze dienen een gelijktijdige behandeling met beschermende stoffen te krijgen (bijvoorbeeld misoprostol of protonenpompremmers); combinatietherapie dient ook te worden overwogen voor patiënten die gelijktijdig lage dosissen acetylsalicylzuur of andere geneesmiddelen nodig hebben die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, vooral ouderen, dienen te worden geadviseerd om onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van ongebruikelijke abdominale klachten (vooral maag-darmbloeding) tijdens de behandeling en vooral in het begin van de behandeling.

Voorzichtigheid is ook aan te raden bij patiënten op gelijktijdige medicatie die het risico van ulcera of bloedingen kan verhogen, zoals op dicoumarine gebaseerde orale anticoagulantia of trombolytica zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5). Bovendien moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen bij de gelijktijdige toediening van orale corticosteroiden en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's).

De behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet als maag-darmbloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die dit geneesmiddel krijgen (zie rubriek 4.3).

NSAID's moeten voorzichtig worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van ulceratieve colitis of de ziekte van Crohn, aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire risico's:

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen omdat vochtretentie en oedeem werden gemeld in associatie met NSAID-therapie.

Klinische studies wijzen erop dat gebruik van ibuprofen, met name hoge dosissen (2.400 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. ≤ 1.200 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 dosissen ibuprofen (2.400 mg / dag) dienen te worden vermeden.

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

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Algidrin. Het Kounis-syndroom wordt omschreven als cardiovasculaire symptomen als gevolg van een allergische of overgevoelighedsreactie, die kunnen leiden tot vernauwing van de kransslagaders en mogelijk tot een myocardinfarct.

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 kunnen varicella de oorsprong zijn van infectieuze complicaties van de huid en weke delen. Tot nu toe kan de bijdragende rol van NSAID's bij de verslechtering van deze infecties niet worden uitgesloten. Daarom moet ibuprofen worden vermeden in geval van varicella.

Allergische reacties:

Ernstige acute overgevoelighedsreacties (bijv. anafylactische shock) worden zeer zelden waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoelighedsreactie na inname / toediening van ibuprofen moet de therapie gestopt worden.

Medisch aangewezen maatregelen, overeenkomstig de symptomen, moeten gestart worden door gespecialiseerd personeel.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die aan overgevoelighedsreacties hebben geleden of allergische reacties op andere stoffen hebben vertoond, aangezien dit het risico op overgevoelighedsreacties met ibuprofen kan verhogen.

Ook moet zorgvuldige overweging plaatsvinden bij patiënten met seizoensgebonden allergieën, neuspoliepen of chronisch obstructief longlijden, aangezien er een hoog risico op allergische reacties is. Deze reacties kunnen zich voordoen als astma-aanvallen, Quincke oedeem of urticaria.

Nier- en / of leverfalen:

Ibuprofen moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een lever- of nierziekte, vooral bij gelijktijdige behandeling met diuretica, aangezien de resulterende remming van de vorming van prostaglandinen kan leiden tot vochtretentie en een verminderde nierfunctie. Bij deze patiënten moet

de laagst beschikbare dosis ibuprofen worden gebruikt en moet de nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd.

Er bestaat een risico op nierfunctiestoornissen bij kinderen, adolescenten en gedehydrateerde ouderen. Zorg bij uitdroging voor voldoende vloeistofopname. Speciale voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen bij kinderen met ernstige uitdroging, bijvoorbeeld als gevolg van diarree, aangezien uitdroging zou kunnen werken als een stimulerende factor voor het ontwikkelen van nierfalen.

Over het algemeen kan frequente inname van pijnstillers, vooral van een combinatie van meerdere pijnstillende werkzame stoffen, leiden tot permanente beschadiging van de nieren met een risico op nierfalen (analgeticaneuropathie).

Net als andere NSAID's kunnen langdurige behandelingen met ibuprofen papilnecrose en andere nieraandoeningen veroorzaken. Niertoxiciteit is ook waargenomen bij patiënten waarbij de renale prostaglandinen een compenserende rol spelen bij de nierdoorbloeding. Bejaarde patiënten, patiënten met nierfalen; hartfalen of leverdysfunctie en patiënten die worden behandeld met diuretica of antihypertensiva (ACE-remmers) lopen een hoog risico op deze reactie. Door de behandeling met NSAID's te stoppen, wordt normaal gesproken de toestand van vóór de behandeling hersteld.

Net als bij andere NSAID's kan ibuprofen tijdelijk lichte verhogingen van bepaalde leverwaarden en significante verhogingen van SGOT- en SGPT-spiegels veroorzaken. De behandeling dient te worden gestaakt bij significante stijging van deze waarden (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Gebruik bij ouderen:

Ouderen vertonen vaker bijwerkingen op NSAID's, vooral maag-darmbloedingen en -perforaties, die fataal kunnen zijn. (zie rubriek 4.2).

Andere opmerkingen:

Net als bij andere NSAID's kunnen anafylactische / anafylactoïde reacties optreden zonder eerdere blootstelling aan het geneesmiddel. Het moet ook met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van bronchiaal astma, chronische rhinitis of allergische aandoeningen, aangezien gevallen van bronchospasmen, urticaria en angio-oedeem werden gemeld bij dit type patiënten (zie rubriek 4.3).

In zeldzame gevallen zijn meldingen ontvangen van aseptische meningitis na gebruik van ibuprofen. In de meeste gevallen leden de patiënten aan een auto-immuunziekte (zoals gegeneraliseerde lupus erythematosus of een andere bindweefselziekte), die een risicofactor vormde, hoewel er ook gevallen zijn gemeld bij patiënten zonder chronische ziekte (zie rubriek 4.8). De waargenomen symptomen van aseptische meningitis waren een stijve nek, hoofdpijn, nausea, braken, koorts en desoriëntatie.

Speciale medische controle is vereist bij toediening aan patiënten meteen na een zware operatie.

Net als voor andere NSAID's mag het alleen worden gebruikt na een strikte beoordeling van de risico's / voordelen bij patiënten met acute intermitterende porfyrie.

Nierfunctie, leverfunctie, hematologische functie en bloedbeeld dienen te worden gecontroleerd als voorzorgsmaatregel bij patiënten die langdurig worden behandeld aangezien ibuprofen, net als andere NSAID's, de bloedplaatjesaggregatie kan remmen en de bloedingstijd kan verlengen.

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door de laagst effectieve dosis gedurende een zo kort mogelijke tijd te gebruiken.

Waarschuwing voor hulpstoffen:

Dit geneesmiddel kan allergische reacties veroorzaken omdat het de kleurstof Allura Rood AC (E-129) bevat. Het kan astma veroorzaken, vooral bij patiënten die allergisch zijn voor acetylsalicylzuur.

Dit geneesmiddel bevat Maltitol (E-965) en elke ml suspensie bevat 25 mg sorbitol (E-420). Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat methyl-p-hydroxybenzoaat (E-218), ethyl-p-hydroxybenzoaat (E-214) en propyl-p-hydroxybenzoaat (E-216) en kan allergische reacties veroorzaken (mogelijks vertraagd).

Interferentie met analytische tests:

Bloedingstijd (kan tot 1 dag worden verlengd na stopzetting van de behandeling).

Bloedsuikerspiegels (kunnen verlaagd zijn).

Creatinineklaring (kan verminderd zijn).

Hematocriet- of hemoglobinegehalte (kan verlaagd zijn).

Concentraties van bloedureumstikstof en serumconcentraties van creatinine en kalium (kunnen verhoogd zijn).

Leverfunctietesten: verhoogde transaminasewaarden

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Over het algemeen is voorzichtigheid geboden bij gebruik van NSAID's in combinatie met andere geneesmiddelen die het risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding en nierdysfunctie kunnen verhogen.

Er zijn interacties gemeld met de volgende geneesmiddelen:

- Diuretica: kunnen het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen, als gevolg van een verminderde doorbloeding van de nieren. Net als bij andere NSAID's, kan gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica gepaard gaan met een verhoging van de kaliumspiegels, waardoor het noodzakelijk is de plasmaspiegels hiervan te controleren.
- Anticoagulantia: NSAID's kunnen het effect van anticoagulantia zoals warfarine verhogen (zie rubriek 4.4.).
- Bloedplaatjesaggregatieremmers: verhogen het risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4.). NSAID's mogen niet worden gecombineerd met ticlopidine, vanwege het risico op een versterkend effect bij de remming van de bloedplaatjesfunctie.
- Corticosteroiden: kunnen ook het risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding verhogen (zie rubriek 4.4).
- Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): kunnen ook het risico op gastro-intestinale bloeding verhogen (zie rubriek 4.4).
- Antihypertensiva: (waaronder ACE-remmers, bètablokkers en angiotensine II-receptorantagonisten): NSAID's kunnen de effecten van antihypertensiva verminderen, waaronder ACE-remmers, bètablokkers en angiotensine II-antagonisten. Gelijktijdige behandeling met NSAID's, ACE-remmers, bètablokkers of angiotensine II-receptorantagonisten kan in verband worden gebracht met het risico op acute nierziekte, waaronder acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van de combinatie, vooral bij ouderen. Patiënten dienen voldoende vocht in te nemen en regelmatige controle van de nierfunctie dient te worden overwogen na de start van een gelijktijdige behandeling.
- Acetylsalicylzuur en andere NSAID's, waaronder selectieve cyclooxygenase-2 (COX-2) -remmers: gelijktijdig gebruik moet worden vermeden, aangezien de gelijktijdige toediening van verschillende NSAID's het risico op gastro-intestinale ulceratie en bloeding kan verhogen.
- Acetylsalicylzuur: over het algemeen wordt gelijktijdige behandeling van ibuprofen en acetylsalicylzuur niet aanbevolen aangezien het de kans op bijwerkingen vergroot. Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op trombocytenuitstrooming, wanneer deze gelijktijdig worden toegediend. Hoewel er onzekerheden zijn met betrekking tot de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid niet worden uitgesloten dat regelmatig en langdurig gebruik van ibuprofen de cardioprotectieve werking van lage doseringen acetylsalicylzuur kan verminderen. Bij occasioneel gebruik van ibuprofen worden geen klinisch relevante effecten verwacht (zie rubriek 5.1.).
- Lithium: NSAID's kunnen de plasmaconcentraties van lithium verhogen, mogelijk als gevolg van een afname van de renale klaring. Gelijktijdige toediening moet worden vermeden, tenzij de lithiumspiegels worden gecontroleerd. Een verlaging van de dosis lithium moet worden overwogen.

- Methotrexaat met een dosering van 15 mg/week of meer: als NSAID's en methotrexaat worden toegediend met een interval van 24 uur, kan een verhoging van de methotrexaatplasmaconcentraties optreden (NSAID's lijken de tubulaire secretie en renale klaring van methotrexaat te verminderen), met daardoor een hoger risico op toxiciteit. Daarom dient het gebruik van ibuprofen bij patiënten behandeld met hoge doseringen methotrexaat te worden vermeden.
- Methotrexaat met een lage dosering, lager dan 15 mg/week: ibuprofen verhoogt de methotrexaatplasmaconcentratie. Bij gebruik in combinatie met methotrexaat in lage doseringen, moeten de bloedwaarden van de patiënt nauwlettend worden gevolgd, vooral tijdens de eerste weken van gelijktijdige toediening. De waakzaamheid moet ook worden verhoogd in het geval van een verminderde nierfunctie, hoe klein ook, en bij ouderen. De nierfunctie moet worden gecontroleerd om een mogelijke afname van renale klaring te voorkomen.
- Sulfonylureumderivaten: NSAID's lijken het effect van sulfonylureumderivaten te versterken. Zeldzame gevallen van hypoglykemie zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met sulfonylureumderivaten en ibuprofen.
- Mifepriston: theoretisch kan de werkzaamheid van dit geneesmiddel verminderd zijn vanwege de antiprostaglandine-eigenschappen van NSAID's. Beperkt bewijs suggereert dat toediening van een NSAID op dezelfde dag als prostaglandine geen negatieve invloed heeft op de effecten van mifepriston of prostaglandine op de cervicale rijping of contractiliteit van de baarmoeder en dat het de klinische werkzaamheid bij het induceren van abortus niet vermindert.
- Hartglycosiden (digoxine): NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de glomerulaire filtratiesnelheid verlagen en de plasmaglycosidespiegel verhogen, waardoor het risico op digoxinetoxiciteit toeneemt.
Pentoxifylline: het risico op bloeding kan verhoogd zijn bij patiënten die worden behandeld met ibuprofen in combinatie met pentoxifylline. Daarom wordt aanbevolen de bloedingstijd te controleren.
- Probenecid en sulfinpyrazon: kunnen een verhoging van de plasmaconcentraties van ibuprofen veroorzaken; deze interactie kan het gevolg zijn van een remmend effect op de renale tubulaire secretie en glucuronideconjugatieplaats waardoor aanpassing van de dosis ibuprofen nodig kan zijn.
- Chinolonantibiotica: gegevens van dieren wijzen erop dat NSAID's het risico op convulsies bij gebruik van chinolonantibiotica kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's en chinolonen innemen, lopen een hoger risico op ontwikkeling van convulsies.
- Hydantoïnen (fenytoïne) en sulfamiden: de toxische effecten van deze stoffen kunnen toenemen. Tijdens gelijktijdige behandeling met ibuprofen kunnen de plasmaspiegels van fenytoïne stijgen.
- Cholestyramine: gelijktijdige toediening van ibuprofen en cholestyramine kan de absorptie van ibuprofen in het maagdarmkanaal verminderen, hoewel de klinische relevantie niet bekend is.
- Tacrine: toediening van ibuprofen in combinatie met tacrine verhoogt de toxiciteit van tacrine, met episodes van delirium, door mogelijke verdringing van de binding aan plasma-eiwitten.
- Cyclosporines, tacrolimus: gelijktijdige toediening met NSAID's kan het risico op nefrotoxiciteit verhogen door een vermindering van de renale prostaglandinesynthese. Bij gelijktijdige toediening moet de nierfunctie nauwlettend worden gecontroleerd.
- Trombolytica: het risico op bloeding kan toenemen.
- Zidovudine: het risico op hematologische toxiciteit kan toenemen wanneer NSAID's samen met zidovudine worden toegediend. Er is een groter risico op gewrichtsbloedingen en hematomen bij hiv-positieve hemofiliepatiënten die een behandeling krijgen met zidovudine én ibuprofen.
- Aminoglycosiden: NSAID's kunnen de excretie van aminoglycosiden verminderen.
- Kruidenextracten: Gingko biloba kan het risico op bloeding met NSAID's verhogen.
- Alcohol: gelijktijdig gebruik van alcohol kan de bijwerkingen die verband houden met het gebruik van NSAID's versterken, vooral die van het maagdarmkanaal en het centraal zenuwstelsel (zie rubrieken 4.4 en 4.8).
- Voedsel: toediening van ibuprofen met voedsel verlaagt de absorptiesnelheid, hoewel dit geen effect heeft op de omvang van de absorptie (zie rubriek 5.2).
- 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 stijging van de blootstelling aan S(+)-ibuprofen met

ongeveer 80% tot 100% aangetoond. Een verlaging van de dosering van ibuprofen dient te worden overwogen bij gelijktijdige toediening met een krachtige CYP2C9-remmer, vooral wanneer ibuprofen in hoge dosering wordt toegediend samen met voriconazol of fluconazol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

1) Eerste en tweede trimester van de zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese heeft een negatieve invloed op de zwangerschap en/of de embryo/foetale ontwikkeling. Gegevens van epidemiologische studies wijzen op een verhoogd risico op een miskraam, cardiale misvormingen en gastroschisis na het gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in het begin van de zwangerschap. Het absolute risico op hartafwijkingen steeg van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Het risico lijkt toe te nemen met de dosering en de duur van de behandeling.

Bij dieren resulteert toediening van een prostaglandinesyntheseremmer in meer verlies voor en na inplanting en een hogere embryo/foetale sterfte. Er zijn ook meldingen geweest van een verhoogde incidentie van allerhande misvormingen, waaronder cardiovasculaire misvormingen, bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen tijdens de periode van de organogenese.

Vanaf de 20^{ste} week van de zwangerschap, kan het gebruik van ibuprofen oligo-hydramnios veroorzaken voortvloeiend uit een foetale nierfunctiestoornis. Dit kan voorkomen kortelings na de initiatie van de behandeling en is normaliter reversiebel na stopzetting. Daarnaast zijn er meldingen geweest van ductus arteriosus constrictie als gevolg van een behandeling in het tweede trimester, waarbij de meeste werden opgelost na stopzetting van de behandeling. Daarom mag Ibuprofen niet worden toegediend tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk wordt geacht. Als ibuprofen wordt gebruikt door een vrouw die zwanger probeert te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosering zo laag mogelijk worden gehouden en de behandeling zo kort mogelijk. Prenatale monitoring voor oligo-hydramnios en ductus arteriosus constrictie moet overwogen worden na blootstelling aan ibuprofen gedurende verschillende dagen vanaf de 20^{ste} zwangerschapsweek. Ibuprofen behandeling moet gestopt worden wanneer oligo-hydramnios of ductus arteriosus opgemerkt worden.

2) Derde trimester van de zwangerschap

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers:

-De foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie)
- stoornis van de nierfunctie (zie hierboven)

-De moeder, aan het einde van de zwangerschap, om:

- mogelijke verlenging van de bloedingsstijd, een aggregatie remmend effect dat zelfs bij lage doses kan optreden.
- remming van de baarmoedercontracties met daardoor een uitstel van of langere arbeid (met een neiging tot meer bloeding bij moeder en kind).

Daarom is ibuprofen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Ibuprofen en zijn metabolieten komen in lage concentraties in de moedermelk terecht. Tot dusver zijn er geen schadelijke effecten bij de zuigeling bekend, dus over het algemeen hoeft borstvoeding niet te worden gestopt tijdens een kortdurende behandeling met de aanbevolen dosis voor pijn of koorts.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van ibuprofen kan de vrouwelijke vruchtbaarheid veranderen en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Vrouwen met conceptieproblemen of die vruchtbaarheidstesten ondergaan, dienen te overwegen dit geneesmiddel te schorsen.

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

Patiënten die duizeligheid, vertigo, visusstoornissen of andere aandoeningen van het centraal zenuwstelsel ervaren tijdens het gebruik van ibuprofen, dienen autorijden of het bedienen van machines te vermijden.

Bij patiënten die met ibuprofen worden behandeld, kan hun reactietijd worden beïnvloed, waarmee rekening moet worden gehouden bij het uitvoeren van activiteiten die meer aandacht vereisen, zoals autorijden of het bedienen van machines.

Dit effect wordt versterkt door gelijktijdige consumptie van alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die het meest frequent worden waargenomen, zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, gastro-intestinale perforatie of bloeding, in sommige gevallen dodelijk, kunnen voorkomen, vooral bij ouderen (zie rubriek 4.4). Er zijn ook meldingen ontvangen van misselijkheid, braken, diarree, winderigheid, obstipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, hematemese, stomatitis ulcerosa, exacerbatie van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4). Het optreden van gastritis is minder vaak waargenomen.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie door middel van de volgende classificatie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); zeer zelden ($<1/10.000$); niet bekende frequentie (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De hieronder vermelde frequenties verwijzen naar het kortdurend gebruik met dagelijkse doses tot maximaal 1.200 mg ibuprofen voor orale toedieningsvormen.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: dyspepsie, diarree, nausea, braken, buikpijn, flatulentie, obstipatie, melaena, hematemese, gastro-intestinale bloeding.

Soms: gastritis, duodenumulcus, maagzweer, mondulceratie, gastro-intestinale perforatie.

Zeer zelden: pancreatitis.

Frequentie niet bekend: verergering van colitis, ziekte van Crohn

Huidaandoeningen en overgevoelighedsreacties:

Soms: huiduitslag, urticaria, jeuk, purpura (inclusief allergische purpura), fotosensitiviteitsreactie.

Zeer zelden: ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse). Uitzonderlijk kunnen ernstige huidinfecties en complicaties van de weke weefsels optreden tijdens een varicella-infectie (zie ook 'Infecties en parasitaire aandoeningen' en rubriek 4.4).

Frequentie niet bekend: geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom). Acute generaliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP).

Infecties en parasitaire aandoeningen¹:

Soms: rhinitis.

Zelden: aseptische meningitis (zie rubriek 4.4).

Immuunsysteemaandoeningen:

Soms: overgevoeligheid².

Zelden: anafylactische reactie: de symptomen kunnen zijn: zwelling van het gezicht, de tong en het strottenhoofd, dyspneu, tachycardie, hypotensie (anafylaxie, angio-oedeem of ernstige shock).

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid.

Soms: paresthesie, suf voelen

Zelden: optische neuritis.

Psychische stoornissen:

Onregelmatig: insomnie, angst.
Zelden: depressie, verwarring, desoriëntatie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Soms: gehoorstoornissen.
Zelden: vertigo, tinnitus.

Oogaandoeningen:

Soms: gezichtsstoornissen.
Zelden: reversibele toxische amblyopie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms: astma, bronchospasmen, dyspneu.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose, aplastische anemie en hemolytische anemie. De eerste symptomen zijn: koorts, keelpijn, oppervlakkige mondzweren, griepachtige symptomen, extreme vermoeidheid en neus- en huidbloeding met onbekende oorzaak.

Hartaandoeningen³:

Zeer zelden: hartfalen, myocardinfarct (zie rubriek 4.4)
Frequentie niet bekend: Kounis-syndroom

Bloedvataandoeningen⁴:

Zeer zelden: hypertensie.

Lever- en galaandoeningen:

Soms: hepatitis, geelzucht, leverdysfunctie.
Zelden: leverfalen.
Zeer zelden: leverfalen.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom en nierfalen, acuut nierfalen, papillaire necrose (vooral bij langdurig gebruik) geassocieerd met een toename van ureum.

Algemene aandoeningen:

Vaak: vermoeidheid.
Zelden: oedeem.

¹*Infecties en parasitaire aandoeningen:* exacerbatie van infectiegerelateerde ontstekingen (bijv. ontwikkeling van fasciitis necroticans) is gemeld bij gelijktijdig gebruik van NSAID's. Medische hulp moet zo snel mogelijk worden ingeroepen als er tekenen zijn of als de infectie verergert tijdens het gebruik van ibuprofen.

²*Overgevoeligheid:* Overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen na behandeling met NSAID's. Deze kunnen bestaan uit: (a) een niet-specifieke allergische reactie van de luchtwegen en anafylaxie; (b) reactiviteit van de luchtwegen zoals astma, verergerde astma, bronchospasmen of dyspneu; of (c) verschillende huidveranderingen, waaronder huiduitslag van verschillende typen, jeuk, purpura, angio-oedeem en, in zeer zeldzame gevallen, erythema multiforme en dermatose (inclusief Stevens-Johnsonsyndroom, epidermale toxische necrose).

^{3,4}*Hart- en vaataandoeningen:* Klinische onderzoeken suggereren dat het gebruik van ibuprofen, vooral bij hoge doses (2400 mg/dag), geassocieerd kan worden met een licht verhoogde kans op arteriële trombotische gebeurtenissen (zoals myocardinfarct of beroerte, zie rubriek 4.4).

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:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afimps.be

4.9 Overdosering

De meeste gevallen van overdosering zijn asymptomatisch. Over het algemeen zijn geen tekenen van toxiciteit waargenomen bij doseringen lager dan 100 mg/kg bij kinderen en volwassenen. In sommige gevallen kan echter aanvullende zorg nodig zijn. Bij kinderen zijn tekenen en symptomen van toxiciteit waargenomen na inname van hoeveelheden vanaf 400 mg/kg.

Symptomen

De meeste patiënten die aanzienlijke hoeveelheden ibuprofen hebben ingenomen, vertoonden symptomen binnen de 4 tot 6 uur na inname.

De meest frequent voorkomende symptomen van overdosering zijn buikpijn, nausea, braken, lethargie en sufheid.

De effecten op het centraal zenuwstelsel (CZS) zijn onder meer hoofdpijn, oorsuizen, duizeligheid, convulsies, bewustzijnsverlies en ataxie. In zeldzame gevallen zijn er ook meldingen van nystagmus, metabole acidose, hypothermie, veranderingen in de nierfunctie, gastro-intestinale bloeding, coma, apneu en depressie van het CZS en ademhalingsstelsel. Er zijn gevallen van cardiovasculaire aandoeningen, waaronder hypotensie, bradycardie en tachycardie, gemeld.

Langdurig gebruik in een hogere dosis dan aanbevolen kan leiden tot ernstige hypokaliëmie en renale tubulaire acidose. Bij ernstige vergiftiging kan metabole acidose optreden.

In het geval van een ernstige overdosering kunnen nierinsufficiëntie en leverschade optreden.

Therapeutische maatregelen bij overdosering:

De behandeling is symptomatisch en er is geen specifiek antidotum beschikbaar. Voor hoeveelheden waarbij het onwaarschijnlijk is dat symptomen optreden (minder dan 50 mg/kg ibuprofen), kan water worden toegediend om gastro-intestinaal ongemak zoveel mogelijk te verminderen. Als er grote hoeveelheden zijn ingenomen, moet actieve kool worden toegediend. Het ledigen van de maag door braken mag alleen worden overwogen binnen 60 minuten na inname. Maagspoeling dient dus niet te worden overwogen tenzij de patiënt een levensbedreigende hoeveelheid van het geneesmiddel heeft ingenomen en er minder dan 60 minuten zijn verstreken sinds de inname. Het voordeel van maatregelen zoals geforceerde diurese, hemodialyse of hemoperfusie is twijfelachtig, aangezien ibuprofen sterk bindt aan plasma-eiwitten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: *Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen.*

Propionzuurderivaten; ibuprofen.

ATC-code: M01AE01.

Ibuprofen is een actief ingrediënt met opmerkelijke pijnstillende, ontstekingsremmende en koortswerende eigenschappen. Het werkingsmechanisme kan het gevolg zijn van remming van de prostaglandinesynthese. Prostaglandinen spelen een essentiële rol bij het optreden van koorts, pijn en ontstekingen.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op de trombocytenaggregatie bij gelijktijdige toediening. Sommige

farmacodynamische studies tonen aan dat, wanneer een enkele dosis ibuprofen van 400 mg werd ingenomen binnen 8 uur vóór of 30 minuten na inname van acetylsalicylzuur met directe afgifte (81 mg), er een verminderd effect van acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of trombocytenaggregatie optrad. Er zijn nog onzekerheden met betrekking tot de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, maar de mogelijkheid dat normaal, langdurig gebruik van ibuprofen de cardioprotectieve werking van lage doseringen acetylsalicylzuur kan verlagen, kan niet worden uitgesloten. Bij occasioneel gebruik van ibuprofen worden geen relevante klinische effecten verwacht (zie rubriek 4.5).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ibuprofen is een werkzame stof met lineaire farmacokinetiek.

Absorptie:

Ibuprofen wordt goed opgenomen door het maagdarmkanaal. Uit publicaties blijkt dat de maximale plasmaconcentratie van ibuprofen 1-2 uur na inname wordt bereikt.

De maximale plasmaconcentratie van de actieve isomeer van ibuprofen wordt 30 minuten (T_{max}) na inname van deze ibuprofen (lysine) suspensie bereikt, vergeleken met 80 minuten (T_{max}) voor de orale suspensie van ibuprofen.

Distributie:

De mate van binding aan plasmaproteïnen is 90-99%. De plasmahalfwaardetijd is ongeveer 2 uur. Het diffundeert goed en komt in het synoviaal vocht terecht, passeert de placentabarière en verschijnt in zeer lage concentraties in de moedermelk.

Metabolisme en biotransformatie:

Ibuprofen wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever door hydroxylering en carboxylering van de isobutylgroep via CYP2C9 en CYP2C8. Zijn metabolieten hebben geen farmacologische activiteit.

Eliminatie:

Ibuprofen wordt grotendeels via de nieren uitgescheiden en de excretie is na 24 uur nagenoeg volledig. Deze excretie gebeurt voor 10% in onveranderde vorm en voor 90% onder de vorm van twee inactieve metabolieten., voornamelijk glucuroniden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ibuprofen was niet teratogeen bij verschillende diersoorten. Bovendien vertoonde het geen mutageen of carcinogeen potentieel.

In sommige reproductiestudies bij dieren is een toename van dystocie in arbeid of vertragingen bij de geboorte waargenomen, die verband houden met de remming van de prostaglandinesynthese door NSAID's.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gezuiverd water
Microkristallijn cellulose
Natriumcarboxymethylcellulose
Sorbitol (E-420)
Maltitol (E-965)
Beta-cyclodextrine
Natriumsaccharine
Sucralose (E-955)
Aroma van wilde bessen

Allurarood AC kleurstof (E-129)
Methyl-p-hydroxybenzoaat (E-218)
Ethyl-p-hydroxybenzoaat (E-214)
Propyl-p-hydroxybenzoaat (E-216)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.
Eenmaal geopend is de suspensie 12 maanden houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren bij temperaturen boven 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige PET fles van 100 ml, 120 ml of 200 ml, met witte polyethyleen dop, voorzien van een veiligheidsmechanisme voor kinderen en een doorschijnende polyethyleen stop. Het bevat een doseerspuit van 5 ml met schaalverdeling voor orale dosering.
Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

I.D. PHAR,
Atomveldstraat, 8 bus 2,
9450 Haaltert,
België.

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

BE576026

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 december 2020.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2024