

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brufen 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml suspensie voor oraal gebruik bevat 40 mg ibuprofen.

Hulpstoffen: vloeibare maltitol 0,5 mg/ml, natrium 5,32 mg/ml, natriumbenzoaat 1 mg/ml en aardbeismaak (met benzylalcohol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik

Witte of gebroken witte, viskeuze suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Brufen wordt gebruikt als kortstondige symptomatische behandeling van:

- lichte tot matige pijn, zoals tandpijn, hoofdpijn.
- koorts.

Brufen is bestemd voor gebruik bij kinderen met een lichaamsgewicht vanaf 10 kg (1 jaar oud), adolescenten en volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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).

De dosering stemt overeen met de informatie in de volgende tabel. Bij kinderen en adolescenten wordt Brufen gedoseerd op basis van het lichaamsgewicht (LG), doorgaans bij 7 tot 10 mg/kg LG als een enkelvoudige dosis tot maximaal 30 mg/kg LG als de totale dagelijkse dosis.

Het respectieve doseringsinterval moet worden gekozen in overeenstemming met de symptomatologie en de maximale dagelijkse dosis. Het doseringsinterval mag niet korter zijn dan 6 uur. De aanbevolen maximumdosis mag niet worden overschreden.

Als het gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen vanaf 1 jaar en bij adolescenten langer dan 3 dagen noodzakelijk is of wanneer de symptomen verergeren dient een arts geraadpleegd te worden.

Als dit product bij volwassenen langer dan 3 dagen moet worden gebruikt in geval van koorts of langer dan 4 dagen voor de behandeling van pijn, of als de symptomen verergeren, moet een arts worden geraadpleegd.

De verpakking bevat een doseerspuit voor orale toediening van Brufen. De doseerspuit voor orale toediening heeft stapsgewijze markeringen van 0,25 ml tot 5 ml.
5 ml suspensie voor oraal gebruik stemt overeen met 200 mg ibuprofen.
De fles moet vóór gebruik krachtig worden geschud.

Lichaamsgewicht (leeftijd)	Enkelvoudige dosis	Totale dagelijkse dosis
10 kg – 15 kg (zuigelingen/kinderen van 1-3 jaar)	100 mg ibuprofen	300 mg ibuprofen
16 kg – 19 kg (kinderen van 4-5 jaar)	150 mg ibuprofen	450 mg ibuprofen
20 kg – 29 kg (kinderen van 6-9 jaar)	200 mg ibuprofen	600 mg ibuprofen
30 kg – 39 kg (kinderen van 10-11 jaar)	200 mg ibuprofen	800 mg ibuprofen
≥ 40 kg (adolescenten ≥ 12 jaar en volwassenen)	200-400 mg ibuprofen	1.200 mg ibuprofen

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

Bij ouderen hoeft de dosis niet speciaal te worden aangepast. Vanwege het mogelijke bijwerkingenprofiel (zie rubriek 4.4) moeten ouderen bijzonder zorgvuldig worden opgevolgd.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matige vorm van verstoorde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden verlaagd (patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2)

Bij patiënten met een lichte tot matige vorm van verstoorde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden verlaagd (patiënten met ernstige leverdisfunctie, zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Brufen wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 1 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 10 kg.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor orale toediening en kortstondig gebruik.

De fles moet vóór gebruik krachtig worden geschud.

De suspensie voor oraal gebruik kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Mensen met een gevoelige maag wordt aanbevolen om Brufen bij de maaltijd in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

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

Een voorgeschiedenis van bronchospasme, astma, rhinitis, angio-oedeem of urticaria gepaard gaand met de inname van acetylsalicylzuur (ASA) of andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's).

Onverklaarde stoornissen van de bloedvorming.

Actieve of voorgeschiedenis van recidiverende peptische ulcus/hemorragie (twee of meer verschillende episoden van bewezen ulceratie of bloeding).

Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van een eerdere behandeling met NSAID's.

Cerebrovasculaire of andere actieve bloeding.

Ernstig leverfalen, ernstig nierfalen of ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV).

Ernstige dehydratie (veroorzaakt door braken, diarree of onvoldoende inname van vloeistof).

Zwangere patiënten, tijdens de laatste drie maanden van de zwangerschap.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door de laagste doeltreffende dosis te gebruiken gedurende de kortste behandelingsduur die nodig is om de symptomen onder controle te brengen (zie gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Gastro-intestinale veiligheid

Het gelijktijdige gebruik van Brufen met NSAID's, waaronder cyclo-oxygenase-2 selectieve remmers, moet worden vermeden.

Ouderen

Ouderen vertonen een verhoogde frequentie van bijwerkingen voor NSAID's, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie die fataal kan zijn, zijn op enig moment tijdens de behandeling met alle NSAID's gemeld, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen.

Het risico van een gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is groter bij hogere doses NSAID's, bij patiënten met een voorgeschiedenis van een ulcus, met name bij een hemorragie of perforatie als complicatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten moeten een behandeling starten met de laagst beschikbare dosis. Een combinatietherapie met beschermende middelen (bv. misoprostol of protonpompremmers) moet worden overwogen bij deze patiënten en ook bij patiënten die tegelijkertijd een lage dosis acetylsalicylzuur nodig hebben of andere geneesmiddelen die waarschijnlijk het risico voor het maag-darmstelsel verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, met name bij ouderen, moeten alle ongebruikelijke buikklasten (met name een gastro-intestinale bloeding) melden, in het bijzonder tijdens de eerste fasen van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die tegelijkertijd medicatie krijgen die tot een verhoogd risico zou kunnen leiden voor ulceratie of bloeding, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of antitrombotica zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Wanneer een gastro-intestinale bloeding of ulceratie bij patiënten optreedt die Brufen krijgen, moet de behandeling worden stopgezet.

NSAID's moeten met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van een gastro-intestinale aandoening (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), aangezien deze aandoening kan verergeren (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Voorzichtigheid is geboden (een bespreking met de arts of de apotheker) voordat een behandeling wordt gestart bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen, omdat vochtretentie, hypertensie en oedeem zijn gemeld als gevolg van een behandeling met een NSAID.

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. \leq 1200 mg/dag) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogde kans op arteriële trombotische gebeurtenissen.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen (NYHA II-III), vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte, en/of cerebrovasculaire ziekte mogen alleen met ibuprofen worden behandeld na zorgvuldige overweging. Hoge doses (2400 mg/dag) dienen te worden vermeden.

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

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

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) zijn gemeld, waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, in samenhang met het gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.8). De meeste van deze reacties traden op binnen de eerste maand. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet het gebruik van ibuprofen onmiddellijk worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien nodig).

In uitzonderlijke gevallen kan varicella de oorzaak zijn van ernstige infectieuze complicaties van de huid en weke delen. Tot op heden kan niet worden uitgesloten dat NSAID's een rol spelen bij

de verergering van deze infecties. Daarom is het raadzaam het gebruik van Brufen te vermijden in geval van varicella.

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.

Overige informatie

Brufen mag alleen worden gebruikt na de voordelen zorgvuldig tegen de risico's te hebben afgewogen in geval van:

- een aangeboren stoornis van porfyrimetabolisme (bv. acute intermitterende porfyrie),
- systemische lupus erythematoses (SLE) en een gemengde bindweefselaandoening – verhoogd risico van aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).

In de volgende gevallen is bijzonder zorgvuldige medische controle vereist:

- bij nierfunctiestoornis (omdat de nierfunctie acuut kan verslechteren bij patiënten met een reeds bestaande nieraandoening),
- bij dehydratie
- bij leverdisfunctie,
- onmiddellijk na een grote chirurgische ingreep,
- bij patiënten met hooikoorts, neuspoliepen, chronische zwelling van het neusslijmvlies of chronische obstructieve aandoeningen van de luchtwegen, omdat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van allergische reacties. Dergelijke reacties kunnen zich uiten in de vorm van astma-aanvallen (zogenaamd analgetica-astma),
- Quincke-oedeem of urticaria,
- bij patiënten die allergisch reageren op andere stoffen, omdat ze ook een groter risico lopen op het ontwikkelen van overgevoelighedsreacties tijdens het gebruik van Brufen .

Ernstige, acute overgevoelighedsreacties (bv. anafylactische shock) zijn in zeer zeldzame gevallen waargenomen. De behandeling moet worden stopgezet bij de eerste tekenen van een overgevoelighedsreactie na inname van Brufen . Afhankelijk van de symptomen moeten eventueel klinische maatregelen worden genomen door specialisten.

Ibuprofen, het werkzame bestanddeel van Brufen , kan tijdelijk de trombocytenfunctie (trombocytenaggregatie) remmen. Patiënten met een bloedstollingsstoornis moeten daarom zorgvuldig worden opgevolgd.

Tijdens langdurige toediening van ibuprofen moeten leverenzymen, nierfunctie en bloedtelling regelmatig worden gecontroleerd.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die al andere pijnstillers, koortsverlagende geneesmiddelen of antibiotica innemen.

Langdurig gebruik van gelijk welk type pijnstiller tegen hoofdpijn kan die hoofdpijn verergeren. Als deze situatie optreedt of wordt vermoed, moet medisch advies worden ingewonnen en moet de behandeling worden stopgezet. De diagnose van overmatig gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn moet worden vermoed bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben, ondanks (of vanwege) het regelmatige gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn.

Het gewoontegebruik van pijnstillers, met name het gecombineerde gebruik van diverse pijnstillers, kan heel vaak tot permanente nierschade leiden met het bijhorende risico van nierfalen (analgetica-nefropathie).

Door de gelijktijdige consumptie van alcohol, kunnen bij gebruik van NSAID's de bijwerkingen van het werkzame bestanddeel, met name die het maagdarmsstelsel of het centrale zenuwstelsel betreffen, sterker zijn.

Pediatrische patiënten

Er is een risico op nierinsufficiëntie bij gedehydrateerde kinderen en adolescenten.

Informatie in verband met de hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat vloeibare maltitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat 30,1 mg natrium per 5 ml, overeenkomend met 1,5% van de door WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit middel bevat 5 mg natriumbenzoaat in elke dosering, overeenkomend met 5 mg/5 ml.

Natriumbenzoaat kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren.

Dit middel bevat aardbeismaak met 0,000826 mg benzylalcohol in elke dosering, overeenkomend met 0,000826 mg/5 ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden bij neonaten ('gaspings'-syndroom). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend.

Er is een verhoogd risico door accumulatie in jonge kinderen.

Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven alsook personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ibuprofen (zoals andere NSAID's) mag alleen met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met de volgende geneesmiddelen:

Andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en acetylsalicylzuur

De gelijktijdige toediening van twee of meer NSAID's kan vanwege een synergistisch effect leiden tot een verhoogd risico van gastro-intestinale ulcera en bloedingen. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van ibuprofen met andere NSAID's worden vermeden (zie rubriek 4.4).

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)

Digoxine, fenytoïne, lithium

Het gelijktijdige gebruik van Brufen met preparaten van digoxine, fenytoïne of lithium kan tot hogere serumgehalten van deze geneesmiddelen leiden. Bij correct gebruik (maximaal gedurende 4 dagen) is een controle van het lithium-, digoxine- en fenytoïnegehalte in serum doorgaans niet nodig.

Diuretica, ACE-remmers, bètareceptorblokkers en angiotensine II-antagonisten

NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrateerde of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan de gelijktijdige toediening van ACE-remmers, bètareceptorblokkers of angiotensine II-antagonisten en middelen die cyclo-oxygenase remmen tot een verdere verslechtering van de nierfunctie leiden, met inbegrip van mogelijk acuut nierfalen, die meestal reversibel is. Daarom moet de combinatie met de nodige voorzichtigheid worden toegediend, met name bij ouderen. Patiënten moeten voldoende worden gehydrateerd en een regelmatige controle van nierparameters moet worden overwogen na het instellen van een combinatietherapie.

Diuretica kunnen het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen.

De gelijktijdige toediening van Brufen en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie.

Corticosteroiden

Verhoogd risico van gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).

Antitrombotica en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Verhoogd risico van een gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia

NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia, zoals warfarine, versterken (zie rubriek 4.4).

Methotrexaat

Het gebruik van Brufen binnen 24 uur voor of na toediening van methotrexaat kan leiden tot een verhoogde concentratie van methotrexaat en een verhoogde toxiciteit.

Sulfonylurea

Uit klinische onderzoeken zijn interacties gebleken tussen niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen en antidiabetica (sulfonylurea). Hoewel tot op heden geen interacties zijn beschreven tussen ibuprofen en sulfonylurea, wordt toch een controle van bloedglucosewaarden aanbevolen als voorzorgsmaatregel bij gelijktijdig gebruik.

Zidovudine

Het gelijktijdige gebruik van Brufen kan leiden tot een groter risico van gewrichtseffusies en blauwe plekken bij HIV-positieve hemofiliepatiënten.

Ciclosporine

Het risico van een nefrotoxisch effect als gevolg van ciclosporine is verhoogd door de gelijktijdige toediening van bepaalde NSAID's. Dit effect kan ook niet worden uitgesloten voor een combinatie van ciclosporine met ibuprofen.

Tacrolimus

Het risico van nefrotoxiciteit is verhoogd wanneer dit geneesmiddel tegelijkertijd met Brufen wordt toegediend.

Probenecid en sulfinpyrazon

Geneesmiddelen die probenecid of sulfinpyrazon bevatten, kunnen leiden tot een tragere uitscheiding van ibuprofen.

Antibiotica van het type chinolonen

Gegevens van dieronderzoek duiden erop dat NSAID's tot een groter risico kunnen leiden van convulsies als gevolg van antibiotica van het type chinolonen. Patiënten die NSAID's en chinolonen innemen, kunnen een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van convulsies.

CYP2C9-remmers

De gelijktijdige toediening van ibuprofen met CYP2C9-remmers kan leiden tot een grotere blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9-substraat). In een onderzoek met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers) werd een grotere blootstelling aan S(+)-ibuprofen waargenomen met ongeveer 80 tot 100%. Een verlaging van de dosis ibuprofen dient overwogen te worden wanneer krachtige CYP2C9-remmers tegelijkertijd worden toegediend, met name wanneer een hoge dosis ibuprofen wordt toegediend met ofwel voriconazol of fluconazol.

Aminoglycosiden

NSAID's kunnen de excretie van aminoglycosiden verminderen.

Cholestyramine

Bij gelijktijdige toediening van ibuprofen en cholestyramine wordt de absorptie van ibuprofen vertraagd en verminderd (met 25%). De geneesmiddelen dienen met enkele uren tussentijd toegediend te worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan een nadelige invloed hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling.

Gegevens uit epidemiologisch onderzoek wijzen op een toegenomen kans op een miskraam, cardiale afwijkingen en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in het begin van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvorming nam toe van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Aangenomen wordt dat het risico toeneemt met de dosis en de behandelingsduur.

Bij dieren bleek de toediening van prostaglandinesyntheseremmers te leiden tot meer gevallen van beëindiging van de zwangerschap vóór en na implantatie, en tot meer gevallen van embryofoetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie gemeld van diverse misvormingen, inclusief cardiovasculaire misvormingen, bij dieren die tijdens de organogenese een prostaglandinesyntheseremmer kregen.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van Brufen 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 geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan het merendeel werd verholpen na stopzetting van de behandeling. Derhalve mag Brufen tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap alleen worden toegediend als dit strikt noodzakelijk is. Als Brufen wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandeling zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan ibuprofen

worden overwogen om antenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met Brufen moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers

- de foetus blootstellen aan:
 - cardiopulmonale toxiciteit (voortijdig vernauwing/sluiten van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
 - nierdisfunctie, wat kan leiden tot nierfalen met oligohydramnion (zie hierboven).
- de moeder en de pasgeborene, aan het eind van de zwangerschap, blootstellen aan:
 - mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een verminderde aggregatie die zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
 - remming van de weeënactiviteit, wat resulteert in een vertraagde of verlengde bevalling.

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

Borstvoeding

Ibuprofen en zijn metabolieten komen slechts in een lage concentratie in de moedermelk terecht. Aangezien tot op heden geen schadelijke effecten bekend zijn voor zuigelingen, is doorgaans een onderbreking van de borstvoeding niet nodig tijdens een kortstondige behandeling met ibuprofen bij de aanbevolen dosis (zie rubriek 4.2).

Vruchtbaarheid

Er is enig bewijs dat geneesmiddelen die cyclo-oxygenase-/prostaglandinesynthese remmen tot een verminderde vruchtbaarheid bij de vrouw kunnen leiden door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar wanneer de behandeling wordt stopgezet.

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

Brufen heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bijwerkingen, zoals moeheid en duizeligheid, kunnen optreden tijdens het gebruik van Brufen. Als gevolg daarvan kan het reactievermogen veranderd zijn in enkele gevallen, en het vermogen om actief deel te nemen aan het verkeer en om machines te bedienen, kan verstoord zijn. Dit is met name van toepassing bij een interactie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De lijst hieronder met bijwerkingen omvat alle bijwerkingen die zijn gemeld tijdens een behandeling met ibuprofen, met inbegrip van de bijwerkingen die zijn gemeld tijdens een behandeling met een hoge dosis bij reumapatiënten. De frequenties voor gevallen waarvan werd gemeld dat ze nog minder dan zeer zelden voorkomen, verwijzen naar kortstondig gebruik van dagelijkse doses tot maximaal 1.200 mg ibuprofen (30 ml Brufen 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik, maximale dagelijkse dosis voor volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar) voor formuleringen voor oraal gebruik en een maximum van 1.800 mg voor zetabletten.

De evaluatie van de bijwerkingen is gebaseerd op de volgende classificatie van frequentie:

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)

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

Bij de volgende bijwerkingen moet ermee rekening worden gehouden dat ze voornamelijk dosisafhankelijk zijn en van persoon tot persoon kunnen variëren.

De bijwerkingen die het vaakst zijn waargenomen, zijn bijwerkingen van het maag-darmstelsel. Peptische ulcera, gastro-intestinale perforatie of GI-bloeding, soms met fatale afloop, met name bij ouderen, kunnen optreden (zie rubriek 4.4). Nausea, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, melaena, bloedbraken, etterende stomatitis, exacerbatie van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Minder frequent werd gastritis waargenomen.

Oedeem, hypertensie en hartfalen zijn gemeld als gevolg van een behandeling met een NSAID.

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).

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Rhinitis
	Zeer zelden	Aseptische meningitis. Tekenen van aseptische meningitis zoals hoofdpijn, nausea, braken, koorts, nekstijfheid of bewustzijnsdaling. Patiënten met bepaalde systemische immuunziekten (systemische lupus erythematosus of gemengde bindweefsel aandoening) lijken een verhoogd risico te lopen. Exacerbatie van infectiegebonden ontstekingen (bv. ontstaan van necrotiserende fasciïtis) is beschreven in verband met het systemisch gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's). Dit is mogelijk te wijten aan het werkingsmechanisme van NSAID's. Indien tekenen van een infectie optreden of verergeren tijdens het gebruik van Brufen, moet de patiënt onmiddellijk zijn arts raadplegen. Er moet dan vastgesteld worden of er een indicatie bestaat voor een anti-infectieuze/antibiotica therapie.

Bloed- en lymfestelsel aandoeningen	Zeer zelden	Pancytopenie, anemie, leukopenie, trombocytopenie, neutropenie, agranulocytose, aplastische anemie en hemolytische anemie. De eerste symptomen zijn: koorts, keelpijn, oppervlakkige mondulcera, griepale symptomen, ernstige uitputtingsverschijnselen, onverklaarde bloeding en blauwe plekken. In dat geval moet de patiënt geadviseerd worden om het geneesmiddel onmiddellijk stop te zetten om zelfmedicatie met analgetica en/of antipyretica te vermijden, en hij moet zijn arts raadplegen. De bloedformule moet regelmatig gecontroleerd worden bij toediening op langere termijn.
Aandoeningen van het immuunsysteem	Soms	Hypersensitiviteitsreacties met huiduitslag en jeuk, alsook astma-aanvallen (mogelijks gepaard gaande met een bloeddrukval). De patiënt moet in dit geval geadviseerd worden om meteen zijn arts te verwittigen en Brufen niet langer in te nemen.
	Zeer zelden	Symptomen van ernstige hypersensitiviteitsreacties kunnen zijn: zwelling van het gelaat, de tong en de larynx met vernauwing van de luchtwegen, dyspnoe, tachycardie, hypotensie (anafylaxie, angio-oedeem of ernstige shock). Indien één van deze symptomen optreedt, wat kan gebeuren bij de eerste inname van het geneesmiddel, is onmiddellijke dringende medische bijstand noodzakelijk.
Psychische stoornissen	Soms	Slapeloosheid, angstgevoelens
	Zelden	Depressie, mentale verwarring
	Zeer zelden	Psychotische reacties
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Hoofdpijn, paresthesieën, slaperigheid, agitatie, prikkelbaarheid
	Zelden	Optische neuritis
Oogaandoeningen	Soms	Gezichtsverlies. In dit geval moet de patiënt geadviseerd worden om zijn/haar arts te verwittigen en de inname van ibuprofen stop te zetten.
	Zelden	Toxische optische neuropathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Gehoorverlies
	Zelden	Tinnitus, vertigo
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Hartfalen, myocardinfarct (zie ook sectie 4.4), palpitaties
	Niet bekend	Kounis-syndroom
Vasculaire aandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie, vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinale aandoeningen	Soms	Astma, bronchospasme, dyspnoe
	Niet bekend	Irritatie van de keel
Maagdarmstelsel aandoeningen	Vaak	Zuuroprispingen, mineur gastro-intestinaal bloedverlies dat uitzonderlijk anemie kan veroorzaken. Dyspepsie, diarree, nausea, braken, abdominale pijn, flatulentie, constipatie.
	Soms	Gastritis, maag- of darmzweren, soms met bloeding en perforatie, ulceratieve stomatitis, exacerbaties van colitis en van ziekte van Crohn.
	Zeer zelden	Oesofagitis, ontstaan van intestinale diafragma-achtige stricturen, pancreatitis
	Niet bekend	Oraal ongemak. Het gebruik van Brufen moet gestaakt worden indien de patiënt een significante pijn ontwikkelt t.h.v. de bovenbuik, bloed braakt, bloed opmerkt in de stoelgang of zwarte stoelgang vertoont.
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Leverstoornissen, leveraantasting, vooral gedurende inname op langere termijn, leverfalen, acute hepatitis.
Huid- en onderhuid aandoeningen	Soms	Rash (diverse soorten), urticaria, pruritus, purpura, fotosensitiviteitsreacties.
	Zeer zelden	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse), alopecia. In uitzonderlijke gevallen kunnen ernstige huidinfecties en weke weefsel verwickelingen voorkomen tijdens een infectie met varicella (water- of windpokken).
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Nier- en urineweg aandoeningen	Zelden	Schade aan het nierweefsel (papilnecrose), vooral bij behandeling op langere termijn, verhoogde urinezuurspiegels in het bloed.
Nier- en urineweg aandoeningen Algemene aandoeningen en stoornissen t.h.v. de plaats van toediening	Zeer zelden	Verminderde urine-uitscheiding en oedeemvorming, vooral bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die kan gepaard gaan met acute nierinsufficiëntie.
Algemene aandoeningen en stoornissen t.h.v. de	Vaak	Vermoeidheid

plaats van toediening	Zelden	Oedeem
-----------------------	--------	--------

Het gebruik van Brufen moet worden stopgezet als deze symptomen optreden of verergeren.

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:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Bij kinderen kunnen doses ibuprofen hoger dan 400mg/kg symptomen van toxiciteit veroorzaken, terwijl een risico van toxische effecten niet mag uitgesloten worden met een dosis hoger dan 100 mg/kg. Bij volwassenen is het dosisresponseeffect minder duidelijk.

Symptomen

Stoornissen van het centrale zenuwstelsel, zoals hoofdpijn, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, bewustzijnsverlies (bij kinderen ook myoclonische insulsten) alsook abdominale pijn, nausea en braken kunnen optreden. Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden. Bovendien zijn GI-bloeding, nierdisfunctie en leverdisfunctie mogelijk. Verder kunnen hypotensie, onderdrukte ademhaling en cyanose optreden.

Langdurig gebruik bij hogere dan de aanbevolen doses of overdosering kan leiden tot renale tubulaire acidose en hypokaliëmie.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor ibuprofen.

De therapeutische mogelijkheden voor behandeling van intoxicatie hangen af van de omvang, het stadium en de klinische symptomen in overeenstemming met de standaardpraktijk op de afdeling ICU.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-inflammatoire en antireumatische producten, niet-steroiden; propionzuurderivaten

ATC-code: M01AE01

Ibuprofen is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) dat doeltreffend blijkt te zijn door remming van prostaglandinesynthese in de gebruikelijke diermodellen van ontsteking. Bij de mens vermindert ibuprofen pijn die wordt veroorzaakt door een ontsteking alsook zwelling en koorts. Bovendien heeft ibuprofen een reversibel remmend effect op ADP en de door collageen geïnduceerde trombocytenuitstrooming.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstrooming, wanneer deze gelijktijdig worden

toegediend. Sommige farmacodynamische studies tonen aan dat, wanneer een enkele dosis ibuprofen van 400 mg werd ingenomen binnen 8 uur voor of 30 minuten na inname van acetylsalicylzuur met directe afgifte (81 mg), er een verminderd effect van de acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of trombocytenuitstrooming 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 incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen relevante klinische effecten verwacht (zie rubriek 4.5).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij oraal gebruik wordt ibuprofen al gedeeltelijk geabsorbeerd in de maag en daarna volledig in de dunne darm. Na hepatische metabolisatie (hydroxylering, carboxylering) worden de farmacologisch niet-actieve metabolieten volledig uitgescheiden, hoofdzakelijk via de nieren (90%), maar ook met de gal. De eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde personen en bij personen met een lever- en nieraandoening bedraagt 1,8-3,5 uur. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 99%. Pieksplasmagehaltes na orale toediening van een farmaceutische vorm met normale afgifte worden na 1-2 uur bereikt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen kwam bij dierexperimenten voornamelijk tot uiting in de vorm van laesies en ulceraties in het maag-darmstelsel. Bij *in vitro* en *in vivo* onderzoeken kwam geen klinisch significant bewijs van mutageen potentieel van ibuprofen aan het licht. In onderzoeken bij ratten en muizen werd geen bewijs van carcinogene effecten van ibuprofen gevonden. Ibuprofen remde de ovulatie bij konijnen en verstoort de implantatie bij diverse diersoorten (konijnen, ratten, muizen). Experimentele onderzoeken bij ratten en konijnen hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert. Na toediening van doses die toxisch zijn voor het moederdier traden vaker misvormingen op (defecten in het ventriculaire septum) bij de rattenjongen.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Het werkzame bestanddeel ibuprofen vertoont een risico voor het milieu voor vissen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumbenzoaat (E211),
Watervrij citroenzuur,
Natriumcitraat,
Natriumsaccharine,
Natriumchloride,
Hydroxypropylmethylcellulose,
Xanthaangom,
Vloeibare maltitol,
Glycerol (E422),
Thaumatococcus (E957),
Aardbeismaak (natuurlijke aromastoffen, maïsmaltodextrine, triethylcitraat (E1505),
propyleenglycol (E1520) en benzylalcohol),
Gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na eerste opening: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige flessen van polyethyleentereftalaat (PET) van 30 ml, 100 ml, 150 ml en 200 ml met een kindveilige sluiting, voorzien van een stop van polyethyleen met lage dichtheid.

Het product wordt geleverd met een doseerspuit van 5 ml voor orale toediening, bestaande uit een zuiger van polyethyleen met hoge dichtheid en een glijgedeelte van polypropyleen. De doseerspuit voor orale toediening heeft stapsgewijze markeringen van 0,25 ml tot 5 ml.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatris Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE:
BE441847

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 augustus 2013
Datum van laatste verlenging: 27 april 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

/202
Datum van goedkeuring van de tekst: /