

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibuprofen B. Braun 600 mg oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 6 mg ibuprofen.

Elke fles van 100 ml bevat 600 mg ibuprofen.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 9,15 mg natriumchloride (3,60 mg natrium).

Elke fles van 100 ml bevat 915 mg natriumchloride (360 mg natrium).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing voor infusie, zonder zichtbare deeltjes.

pH: 6,8-7,8

Osmolariteit: 310-360 mOsm/L

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de kortdurende symptomatische behandeling van acute matige pijn, wanneer toediening via de intraveneuze toedieningsweg klinisch is gerechtvaardigd als andere toedieningswegen niet mogelijk zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Het gebruik dient te worden beperkt tot situaties waar orale toediening niet geschikt is. Patiënten dienen zodra dit mogelijk is over te schakelen naar orale behandeling.

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

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

Volwassenen

Eén dosis van 600 mg. Indien klinisch gerechtvaardigd kan 6 tot 8 uur later, in functie van de hevigheid van de conditie en de respons op de behandeling, een tweede dosis van 600 mg worden toegediend. De maximale totale dosering per dag is 1.200 mg.

Oudere patiënten

Zoals bij alle niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen bij de behandeling van oudere patiënten omdat zij over het algemeen vaker last hebben van bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 4.8) en een grotere kans hebben op nier-, lever- en cardiovasculaire disfunctie en vaker gelijktijdig andere medicatie gebruiken. Voor deze populatie wordt specifiek aanbevolen om de laagste effectieve dosering gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden toe te dienen. De behandeling dient met regelmatige tussenpozen te worden geëvalueerd en te worden gestaakt indien er geen positief effect is of als er intolerantie optreedt.

Nierinsufficiëntie

Voorzorgen dienen te worden getroffen wanneer NSAID's worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie dient de aanvangsdosering te worden verlaagd en zo laag mogelijk te worden gehouden gedurende de zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden waarbij de nierfunctie wordt gecontroleerd. Dit geneesmiddel is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Voorzorgen dienen te worden getroffen wanneer NSAID's gebruikt worden in deze populatie, hoewel er geen verschillen in het farmacokinetische profiel zijn waargenomen. Patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie dienen de behandeling te starten met verlaagde doseringen; de dosering dient zo laag mogelijk te worden gehouden gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is, en dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd. Dit geneesmiddel is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische populatie

Dit geneesmiddel dient niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren. Het gebruik van Ibuprofen B. Braun bij kinderen en jongeren is niet onderzocht. De veiligheid en werkzaamheid zijn daarom niet vastgesteld.

Wijze van toediening:

Voor intraveneus gebruik. Ibuprofen B. Braun mag alleen worden toegediend door gekwalificeerde gezondheidsmedewerkers in een omgeving waar de juiste apparatuur beschikbaar is.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor andere NSAID's of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Een voorgeschiedenis van bronchospasme, astma, rhinitis, angioedeem of urticaria geassocieerd met gebruik van acetylsalicylzuur (ASA) of andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's);
- Aandoeningen met verhoogde bloedingsneiging of actieve bloeding, zoals trombocytopenie;
- Actief of recidiverend ulcus pepticum/maagbloeding (twee of meer afzonderlijke gevallen van bewezen zweervorming of bloeding);
- Voorgeschiedenis van maagdarmbloeding of perforatie, in verband met voorgaande NSAID's behandeling;
- Cerebrovasculaire of andere actieve bloeding;

- Ernstige lever- of nierinsufficiëntie;
- Ernstig hartfalen (NYHA-klasse IV);
- Ernstige uitdroging (veroorzaakt door braken, diarree of onvoldoende vochtinname);
- Zwangerschap, in het laatste trimester (zie rubriek 4.6);

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Gelijktijdig gebruik van Ibuprofen B. Braun met NSAID's, waaronder selectieve cyclooxygenase-2 remmers (Coxib) dient te worden vermeden.

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

Gastro-intestinale risico's:

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

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

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers en middelen die de plaatjesaggregatie tegengaan zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Wanneer gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die Ibuprofen B. Braun krijgen, dient behandeling gestopt te worden (zie rubriek 4.3).

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

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten:

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van ibuprofen, in het bijzonder bij hoge doseringen (2400 mg per dag), geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). In het algemeen suggereren epidemiologische studies niet dat lage doseringen van ibuprofen (bijvoorbeeld ≤1200 mg per dag) geassocieerd zijn met een toegenomen risico op arteriële trombotische incidenten.

Patiënten met hypertensie, die niet onder controle is, congestief hartfalen (NYHA II-III), vastgestelde ischemische hartziekte, perifere ziekte van de arteriën, en/of cerebrovasculaire ziekte dienen alleen behandeld te worden met ibuprofen na zorgvuldige overweging en hoge doseringen (2400 mg/dag) dienen te worden vermeden.

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

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

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's):

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) zijn gemeld, waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens- Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) en acute gegeneraliseerde 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).

Ernstige lever- of nierinsufficiëntie:

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

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

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

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

Anafylactische reacties:

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

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

Ademhalingsstelselaandoeningen:

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

Hematologische effecten:

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

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

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

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

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

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

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

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

Aseptische meningitis:

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

Oftalmologische effecten:

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

Overig:

Bij langdurig gebruik van pijnstillers kan hoofdpijn optreden die niet moet worden behandeld met hogere doses van het geneesmiddel.

In uitzonderlijke gevallen kan varicella ernstige cutane en weke delen infectieuze complicaties veroorzaken. Tot op heden kan de bijdragende rol van NSAID's in de verslechtering van deze infecties niet worden uitgesloten. Het is daarom aanbevolen het gebruik van Ibuprofen in geval van varicella te vermijden.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties:

Ibuprofen kan symptomen van een infectie maskeren, hetgeen kan leiden tot een vertraagde start van een passende behandeling, waardoor het resultaat van de infectie wordt verergerd. Dit is waargenomen bij community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer ibuprofen wordt toegediend voor koorts of pijnverlichting gerelateerd aan een 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.

Interactie met laboratoriumtests:

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

Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat 360 mg natrium per fles, overeenkomend met 18,0% van de door WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Gelijktijdig gebruik van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt over het algemeen niet aanbevolen omdat een toename van de incidentie van bijwerkingen kan optreden.

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

Lithium:

Gelijktijdige toediening van ibuprofen met lithiumhoudende geneesmiddelen kan de serumspiegel van lithium verhogen.

Controle van de serumspiegel is noodzakelijk.

Cardiale glycosiden (digoxine):

NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de glomerulaire filtratiesnelheid verminderen en plasmaspiegels van cardiale glycosiden verhogen. Bewaking van serumdigoxine wordt aanbevolen.

Fenytoïne

De plasmaspiegels van fenytoïne kunnen verhoogd zijn bij de gelijktijdige behandeling met ibuprofen en daarom kan het risico op toxiciteit toenemen.

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

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

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

Kaliumsparende diuretica:

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

Captopril:

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

Corticosteroïden:

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

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

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

Methotrexaat:

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

potentiele risico van interacties bij lage doseringen methotrexaat, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Bij een combinatiebehandeling dient de nierfunctie te worden gecontroleerd.

Ciclosporine:

Het risico van nierschade door ciclosporine neemt toe door de gelijktijdige toediening van bepaalde niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen. Dit effect kan ook niet worden uitgesloten bij een combinatie van ciclosporine en ibuprofen.

Anticoagulantia:

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

Sulfonylureumderivaten:

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

Tacrolimus:

Verhoogd risico op nefrotoxiciteit.

Zidovudine:

Er bestaat bewijs voor een toegenomen risico op hemartrose en hematomen bij HIV-positieve hemofiliepatiënten die gelijktijdige behandeling ondergaan met zidovudine en ibuprofen. Er kan een verhoogd risico zijn op hematoxiciteit bij gelijktijdig gebruik van zidovudine en NSAID's.

Probenecid en sulfinpyrazon:

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

Quinolone antibiotica:

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

CYP2C9-remmers:

Gelijktijdige toediening van ibuprofen met CYP2C9-remmers kan de blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9 substraat) verhogen. In een studie met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers), toonde een verhoogde S (+) -ibuprofen blootstelling met ongeveer 80 tot 100%. Reductie van de ibuprofendosering dient te worden overwogen wanneer er gelijktijdig krachtige CYP2C9-remmers worden toegediend, met name wanneer er hoge doses ibuprofen samen met voriconazol of met fluconazol worden gegeven.

Mifepriston:

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

Alcohol:

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

Aminoglycosiden:

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

Kruidenextracten:

Ginkgo biloba kan het risico op bloeding bij NSAID's versterken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

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

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

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van ibuprofen leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Bovendien zijn er meldingen geweest van constrictie van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, die in de meeste gevallen verdween na stopzetting van de behandeling. Daarom mag ibuprofen tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als ibuprofen wordt gebruikt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren. Hoewel IV ibuprofen enkel is geïndiceerd voor een behandeling van maximaal 3 dagen, moet vanaf week 20 van de zwangerschap bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan ibuprofen, worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en constrictie van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met ibuprofen moet worden stopgezet als er oligohydramnion of constrictie van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers

- de foetus blootstellen aan:
 - cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige constrictie/voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
 - renale disfunctie wat zich kan ontwikkelen tot nierfalen met oligohydroamniose;
- de moeder en neonaat aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:
 - mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect dat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen;
 - remming van de contractie van de uterus, wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

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

Borstvoeding:

Ibuprofen en zijn metabolieten gaan in zeer geringe hoeveelheden over in de moedermelk. Er zijn tot op heden geen schadelijke effecten voor zuigelingen bekend; dus voor korte termijn behandeling met lagere doseringen is onderbreking van de borstvoeding niet noodzakelijk. Echter bij hogere doseringen dan 1200 mg per dag of langere perioden wordt aangeraden de borstvoeding te onderbreken vanwege de potentiële remming van prostaglandines in de neonat.

Vruchtbaarheid:

Het gebruik van ibuprofen kan de vrouwelijke vruchtbaarheid verminderen en is niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeilijkheden hebben om zwanger te worden of die een onderzoek naar onvruchtbaarheid ondergaan, moet het staken van ibuprofen worden overwogen.

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

Eenmalig of kortdurend gebruik heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Het optreden van relevante bijwerkingen zoals vermoeidheid en duizeligheid kan de reactiviteit beïnvloeden en het vermogen om een motorrijtuig te besturen en/of machines te gebruiken echter beperken. Dit is met name van toepassing in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

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

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$

Zeer zelden: $< 1/10.000$

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

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

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

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

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

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

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

Infecties en infestaties	Ze er zelden	Exacerbatie van infectie-gerelateerde ontstekingen (bijvoorbeeld ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) samenvallend met het gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen is beschreven. Dit is mogelijk geassocieerd met het werkingsmechanisme van de niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Ze er zelden	Stoornissen in de bloedcelvorming (anemie, agranulocytose, leukopenie, trombocytopenie en pancytopenie). De eerste symptomen zijn: koorts, zere keel, oppervlakkige mondzweren, griepachtige symptomen, ernstige vermoeidheid, neus- en huidbloeding.
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties met huiduitslag en jeuk, alsmede astma-aanvallen (mogelijk met een daling van de bloeddruk).
	Ze er zelden	Systemische lupus erythematosus, ernstige overgevoeligheidsreacties, oedeem van het gezicht, zwelling van de tong, zwelling van de inwendige larynx met constrictie van de luchtwegen, moeite met ademen, palpitations, hypotensie en levensbedreigende shock).
Psychische stoornissen	Soms	Angst, rusteloosheid
	Zelden	Psychotische reacties, nervositeit, prikkelbaarheid, verwardheid of desoriëntatie en depressie.
Zenuwstelselaandoeningen	Ze er vaak	Vermoeidheid of slapeloosheid, hoofdpijn, duizeligheid
	Soms	Slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid
	Ze er zelden	Aseptische meningitis (stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of verwardheid). Patiënten met auto-immuunaandoeningen (SLE, gemengde bindweefselaandoening) lijken hiervoor een predispositie te hebben.
Oogaandoeningen	Soms	Visusstoornissen
	Zelden	Reversibele toxische amblyopie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Vertigo
	Soms	Tinnitus
	Zelden	Gehoortoornissen
Hartaandoeningen	Ze er zelden	Palpitations, hartfalen, myocardinfarct.
	Onbekend	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Ze er zelden	Arteriële hypertensie

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 OverdoseringSymptomen

Als tekenen van overdosering kunnen stoornissen van het centraal zenuwstelsel optreden zoals hoofdpijn, verardheid, nystagmus, tinnitus, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, bewusteloosheid, stuip trekkingen (vooral bij kinderen) en ataxie, evenals buikpijn, misselijkheid en braken. Daarnaast kunnen maagdarmbloeding, en functionele stoornissen van de lever en nieren optreden. Er kan verder sprake zijn van hypotensie, hyperkaliëmie, hypothermie, ademhalingsdepressie en cyanose. Langdurig gebruik bij hogere dan de aanbevolen doses of overdosering kan leiden tot renale tubulaire acidose en hypokaliëmie.

Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden.

Behandeling

De behandeling is symptomatisch en er bestaat geen specifiek antidotum.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

ATC-code: *M01AE01*

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

Experimentele data geven aan dat ibuprofen het effect van een lage dosering acetylsalicylzuur op de trombocytenaggregatie kan remmen, wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. Er zijn farmacodynamische studies die aantonen dat, wanneer eenmalige doseringen van ibuprofen 400 mg worden ingenomen binnen 8 u voor of 30 minuten na toediening van acetylsalicylzuur met een onmiddellijke vrijgave (81 mg), een verminderd effect van het acetylsalicylzuur op de vorming van thromboxaan of plaatjesaggregatie wordt vastgesteld. Hoewel er onzekerheid bestaat met betrekking tot extrapolatie van deze data naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat regelmatig of langdurig gebruik van ibuprofen het cardiobeschermende effect van lage doseringen acetylsalicylzuur vermindert, niet

worden uitgesloten. Een klinisch relevant effect wordt onwaarschijnlijk geacht in geval van incidenteel ibuprofen gebruik (zie rubriek 4,5).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ibuprofen B. Braun wordt intraveneus toegediend, er is daarom geen absorptieproces en de biologische beschikbaarheid van ibuprofen is 100%.

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

Distributie

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

Ibuprofen bindt uitgebreid aan plasmaeiwitten, voornamelijk albumine.

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

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

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

Nierfunctiestoornis

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

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

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met cirrose en matige leverfunctiestoornis (Child Pugh score 6-10) die behandeld worden met racemische ibuprofen werd een gemiddelde tweevoudige verlenging van de halfwaardetijd waargenomen en de enantiomeer AUC-ratio (S/R) was significant lager in vergelijking met gezonde

controles, wat wijst op een verstoring van de metabole inversie van (R)-ibuprofen naar het actieve (S)-enantiomeer (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-arginine
Natriumchloride
Hydrochloorzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na opening gebruikt te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De primaire verpakking is een 100 ml LDPE-fles met Twincap in verpakkingen van 10 flessen en 20 flessen van 100 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor gebruik als enkelvoudige dosis; elke ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid. Voor toediening dient de oplossing visueel te worden geïnspecteerd om er

zeker van te zijn dat het helder en kleurloos tot lichtgeel is. Het dient niet te worden gebruikt indien er zichtbare deeltjes zijn.

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

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

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Duitsland

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

BE516240

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2025