

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibuprofen B. Braun 200 mg oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 4 mg ibuprofen.

Elke fles van 50 ml bevat 200 mg ibuprofen.

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 9,10 mg natriumchloride (3,58 mg natrium).

Elke fles van 50 ml bevat 455 mg natriumchloride (179 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

Ibuprofen B. Braun is geïndiceerd voor gebruik bij jongeren en kinderen met een lichaamsgewicht vanaf 20 kg en een leeftijd vanaf 6 jaar voor de kortdurende symptomatische behandeling van acute matige pijn en voor de kortdurende symptomatische behandeling van koorts, wanneer intraveneuze toediening klinisch gerechtvaardigd is als andere toedieningswegen niet mogelijk zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Ongewenste effecten kunnen worden geminimaliseerd door gebruik van de laagste effectieve dosis 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 geïndiceerd voor de kortst mogelijke duur die nodig is. De behandeling mag niet langer dan 3 dagen duren.

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

Voor kinderen en jongeren wordt de dosering van ibuprofen bepaald op grond van het lichaamsgewicht of leeftijd. In het algemeen is de aanbevolen dagelijkse dosis 20 tot 30 mg/kg lichaamsgewicht verdeeld over drie of vier doses (5-10 mg/kg):

Kinderen met een lichaamsgewicht van 20 kg – 29 kg (6-9 jaar): 200 mg ibuprofen tot 3 maal daags tot een maximale dagelijkse dosis van 600 mg.

Kinderen met een lichaamsgewicht van 30 kg – 39 kg (10-11 jaar): 200 mg ibuprofen tot 4 maal daags tot een maximale dagelijkse dosis 800 mg.

Jongeren met een lichaamsgewicht van 40 kg of meer (12-17 jaar): 200 mg tot 400 mg ibuprofen tot 3 maal daags tot een maximale dagelijkse dosis 1200 mg.

Niet aanbevolen voor kinderen van minder dan 20 kg of kinderen jonger dan 6 jaar oud. Het respectieve doseringsinterval moet worden gekozen in lijn met de symptomatologie en de maximale dagelijkse dosis. Het doseringsinterval mag niet kleiner zijn dan 6 uur. De aanbevolen maximale dagelijkse dosis dient niet te worden overschreden.

Nierinsufficiëntie

Voorzorgen dienen te worden getroffen wanneer NSAID's worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie dient de aanvangsdosis te worden verlaagd en zo laag mogelijk te worden gehouden gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, terwijl de nierfunctie wordt gecontroleerd. Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Dit geneesmiddel mag alleen worden toegediend door gekwalificeerde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in een omgeving waar de juiste apparatuur beschikbaar is (tijdens de behandeling).

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere NSAID's of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;

- Een voorgeschiedenis van bronchospasme, astma, rinitis, angio-oedeem of urticaria geassocieerd met het gebruik van acetylsalicylzuur of andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's);
- Aandoeningen met verhoogde bloedingsneiging of actieve bloeding, zoals trombocytopenie;
- Actief/actieve of voorgeschiedenis van recidiverend(e) ulcus pepticum/maagbloeding (twee of meer afzonderlijke episoden van bewezen ulceratie of bloeding);
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, in verband met voorgaande behandeling met NSAID's;
- Cerebrovasculaire of andere actieve bloeding;
- Ernstige lever- of nierinsufficiëntie;
- Ernstig hartfalen (NYHA-klasse IV);
- Ernstige dehydratie (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 het gebruik van de laagste effectieve dosis gedurende de kortst mogelijke tijd die nodig is om de symptomen te bestrijden (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdig gebruik van ibuprofen met andere NSAID's, waaronder cyclo-oxygenase-2-selectieve ontstekingsremmers (coxib) dient te worden vermeden.

Gastro-intestinale risico's:

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie, welke fataal kunnen zijn, zijn gemeld tijdens behandelingen met alle NSAID's, met of zonder waarschuwende symptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen.

Het risico van gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is groter bij hogere NSAID-doses, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulceratie, met name indien gecompliceerd door bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3). Deze patiënten dienen de behandeling te starten met de laagst beschikbare dosis. Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpompremmers) dient bij deze patiënten overwogen te worden alsook bij patiënten die tegelijkertijd lage doses acetylsalicylzuur nodig hebben of andere geneesmiddelen gebruiken die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit dienen ieder ongebruikelijk abdominaal symptoom (met name gastro-intestinale bloeding) te melden, met name bij het begin van de behandeling.

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

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

NSAID's dienen met voorzichtigheid gegeven 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 suggereren dat het gebruik van ibuprofen, in het bijzonder bij hoge doses (2.400 mg per dag), in verband kan worden gebracht met een klein toegenomen risico op arteriële trombotische incidenten (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). In het algemeen suggereren epidemiologische studies niet dat lage doses van ibuprofen (bijvoorbeeld ≤ 1.200 mg per dag) in verband worden gebracht 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 arteriële ziekte en/of cerebrovasculaire ziekte dienen alleen behandeld te worden met ibuprofen na zorgvuldige overweging en hoge doses dienen te worden vermeden.

Er dient ook een zorgvuldige overweging te worden gemaakt voordat een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus).

Ernstige huidreacties:

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, inclusief exfoliatieve dermatitis, het Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn zeer zelden gemeld in samenhang met het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8).

Patiënten lijken het grootste risico te lopen op deze reacties vroeg in het verloop van de behandeling: in de meerderheid van de gevallen begon de reactie binnen de eerste maand van de behandeling. Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in samenhang met de behandeling met producten die ibuprofen bevatten. De behandeling met ibuprofen dient gestaakt te worden bij het eerste optreden van tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, zoals huiduitslag, mucosale laesies of ieder ander signaal van overgevoeligheid.

Lever- of nierinsufficiëntie of dehydratie:

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 dient bij deze patiënten in de laagst mogelijke dosis te worden toegediend, en de nierfunctie van de patiënt dient regelmatig te worden gecontroleerd.

Bij gedehydrateerde kinderen en adolescenten bestaat er een risico op een nierfunctiestoornis. Zorg voor voldoende vochtinname in geval van dehydratie. Wees extra voorzichtig bij gedehydrateerde patiënten, bijvoorbeeld als gevolg van diarree, omdat dehydratie een uitlokkende factor kan zijn voor de ontwikkeling van nierfalen.

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

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

Anafylactoïde reacties:

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

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

Ademhalingsstelselaandoeningen:

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

Hematologische effecten:

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

Ibuprofen dient uitsluitend met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die acetylsalicylzuur krijgen 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.

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 bloedtellingen noodzakelijk.

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

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

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

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

Aseptische meningitis:

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

Oftalmologische effecten:

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

Overig:

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

In uitzonderlijke gevallen kan varicella ernstige infectieuze complicaties van de huid en weke delen 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 B. Braun 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 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 (kunnen verlaagd zijn)
- bloedspiegels van ureumstikstof en serumcreatinine en kalium (kunnen verhoogd zijn)
- met leverfunctietests: verhoogde transaminasewaarden

Bijzondere waarschuwingen/voorzorgen met betrekking tot hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat 179 mg natrium per fles, overeenkomend met 9% 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 ulceratie of bloeding verhogen. Gelijktijdige toediening van ibuprofen met andere NSAID's dient om die reden te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt over het algemeen niet aanbevolen vanwege de kans op meer bijwerkingen.

Experimentele data geven aan dat ibuprofen het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur op de plaatjesaggregatie competitief 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 regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van lage doses acetylsalicylzuur vermindert, niet worden uitgesloten. Een klinisch relevant effect wordt onwaarschijnlijk geacht in geval van incidenteel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 5.1).

Lithium:

Gelijktijdige toediening van ibuprofen met lithiumpreparaten kan de serumspiegel van deze geneesmiddelen verhogen.

Controle van de serumspiegel van lithium 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 stijgen.

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

Diuretica en ACE-remmers kunnen de nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen. NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva, waaronder ACE-remmers en bètablokkers, verminderen. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (bijvoorbeeld gedehydrerde patiënten) kan het gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer en angiotensine II-antagonisten met een cyclo-oxygenaseremmend geneesmiddel leiden tot een verdere stoornis van de nierfunctie, en uiteindelijk tot acuut nierfalen. Dit is meestal reversibel. Dergelijke combinaties dienen om die reden alleen met voorzichtigheid te worden gebruikt. 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 serumkalium wordt aanbevolen).

Captopril:

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

Corticosteroiden:

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

Plaatjesaggregatieremmers (bijvoorbeeld clopidogrel en ticlopidine) en selectieve serotonineheropnameremmers (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 de plaatjesfunctie.

Methotrexaat:

NSAID's remmen de tubulaire secretie van methotrexaat en bepaalde metabole 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 ervan. Om die reden dient gelijktijdig gebruik van NSAID's en hoge doses methotrexaat te worden vermeden. Ook dient rekening te worden gehouden met het potentiële risico op interacties bij behandelingen met lage doses methotrexaat, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Bij een combinatiebehandeling dient de nierfunctie te worden gecontroleerd.

Ciclosporine:

Het risico op 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.

Sulfonylurea:

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

Tacrolimus:

Verhoogd risico op nefrotoxiciteit.

Zidovudine:

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

Probenecide en sulfinpyrazon:

Geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten, kunnen de uitscheiding van ibuprofen vertragen.

Chinolonantibiotica:

Gegevens uit dieronderzoek tonen dat NSAID's het risico op convulsies geassocieerd met chinolonantibiotica kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken, kunnen een verhoogd risico op het ontwikkelen van convulsies hebben.

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

Mifepriston:

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

Alcohol:

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

Aminoglycosiden:

NSAID's kunnen de uitscheiding van aminoglycosiden verminderen en de toxiciteit ervan verhogen. Een strikt toezicht op de serumconcentraties van aminoglycosiden wordt aanbevolen gedurende gelijktijdige toediening met ibuprofen.

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 prostaglandinesyntheseremmers 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 dosis en duur van de behandeling.

Het toedienen van prostaglandinesyntheseremmers bij dieren resulteerde in een verhoogd pre- en postimplantatieverlies en embryofoetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer hadden 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 niet tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap 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 dosis 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:
 - cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige constrictie/voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
 - renale disfunctie wat zich kan ontwikkelen tot nierfalen met oligohydramnion;
- de moeder en neonat aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:
 - mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses 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 de metabolieten ervan kunnen in lage concentraties overgaan in de moedermelk. Er zijn tot op heden geen schadelijke effecten voor zuigelingen bekend; dus voor kortdurende behandeling met lagere doses is onderbreking van de borstvoeding in het algemeen niet noodzakelijk. Echter bij hogere doses dan 1.200 mg per dag of langere perioden wordt aangeraden de borstvoeding te onderbreken vanwege de potentiële remming van de prostaglandinesynthese bij de neonat.

Vruchtbaarheid:

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

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

Bij eenmalig of kortdurend gebruik zijn geen voorzorgen noodzakelijk. Het optreden van relevante bijwerkingen, zoals vermoeidheid en vertigo, kan de reactiviteit negatief beïnvloeden en de rijvaardigheid en/of het vermogen om machines te bedienen, 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 bijwerkingen:

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 bekend: de frequentie 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. Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melena, hematemese, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en de ziekte

van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Minder frequent wordt gastritis waargenomen. Met name het risico op gastro-intestinale bloedingen is afhankelijk van het dosisbereik en de gebruiksduur.

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

Exacerbatie van infectiegerelateerde 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.

Fotosensitiviteit, allergische vasculitis en, in uitzonderlijke gevallen, ernstige huidinfecties en wekedelencomplicaties kunnen optreden tijdens een varicella-infectie (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 doses (2.400 mg per dag), in verband kan worden gebracht met een klein toegenomen risico op arteriële trombotische incidenten (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

| | | |
|---------------------------------------|------------------------------|--|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Ze er z el den | Exacerbatie van infectiegerelateerde 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 z el den | Stoornissen in de bloedvorming (anemie, agranulocytose, leukopenie, trombocytopenie en pancytopenie). De eerste symptomen zijn: koorts, keelpijn, oppervlakkige mondzweren, griepachtige symptomen, ernstige vermoeidheid, neus- en huidbloedingen. |
| Immuunsysteemaandoeningen | Soms | Overgevoeligheidsreacties met huiduitslag en jeuk, alsmede astma-aanvallen (mogelijk met een daling van de bloeddruk). |
| | Ze er z el den | Systemische lupus erythematodes, ernstige overgevoeligheidsreacties, gezichtsoedeem, zwelling van de tong, zwelling van de inwendige larynx met constrictie van de luchtwegen, moeite met ademen, palpities, hypotensie en levensbedreigende shock. |
| Psychische stoornissen | Soms | Angst, rusteloosheid. |
| | Zelden | Psychotische reacties, nervositeit, prikkelbaarheid, verwardheid of desoriëntatie en depressie. |
| Zenuwstelselaandoeningen | Ze er v a a k | Vermoeidheid of slapeloosheid, hoofdpijn, duizeligheid. |
| | Soms | Slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid. |
| | Ze er z el den | 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 | Gehoorstoorissen. |
| Hartaandoeningen | Zeer zelden | Palpataties, hartfalen, myocardinfarct. |
| Bloedvataandoeningen | Zeer zelden | Arteriële hypertensie. |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Zeer zelden | Astma, bronchospasme, dyspneu en een piepende ademhaling. |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Zeer vaak | Zuurbranden, buikpijn, misselijkheid, braken, flatulentie, diarree, constipatie en licht gastro-intestinaal bloedverlies, waardoor in uitzonderlijke gevallen bloedarmoede kan ontstaan. |
| | Vaak | Gastro-intestinale zweren, mogelijk met bloeding en perforatie. Ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn. |
| | Soms | Gastritis |
| | Zelden | Oesofagusstenose, exacerbatie van diverticulose, onspecifieke hemorragische colitis. Indien gastro-intestinale bloeding optreedt, kan dit anemie en hematemese veroorzaken. |
| | Zeer zelden | Oesofagitis, pancreatitis, vorming van intestinale, diafragma-achtige stricturen. |
| Lever- en galaandoeningen | Zelden | Geelzucht, leverdisfunctie, leverschade, met name bij langdurige therapie, acute hepatitis. |
| | Niet bekend | Leverinsufficiëntie. |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak | Huideruptie. |
| | Soms | Urticaria, pruritus, purpura (waaronder allergische purpura), huiduitslag. |
| | Zeer zelden | Bulleuze reacties, waaronder het Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse (het Lyell-syndroom), erythema multiforme, alopecie. Fotosensitiviteitsreacties en allergische vasculitis. In uitzonderlijke gevallen, ernstige huidinfecties en wekedelencomplicaties bij varicella-infectie (zie tevens "Infecties en parasitaire aandoeningen"). |
| | | |
| | Niet bekend | 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, met name bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, het nefrotisch |

| | | |
|---|-------------|---|
| | | syndroom, interstitiële nefritis eventueel gepaard gaand met acute nierinsufficiëntie. |
| | Zelden | Schade aan het nierweefsel (papilnecrose), met name bij langdurige therapie, verhoogde serumurinezuurconcentratie in het bloed. |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak | Pijn en een brandend gevoel op de toedieningsplaats. |
| | Niet bekend | Injectieplaatsreacties, zoals zwelling, hematoom of bloedingen. |

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Als symptomen van overdosering kunnen stoornissen van het centraal zenuwstelsel optreden, zoals hoofdpijn, tinnitus, verwardheid, ataxie, nystagmus, evenals buikpijn, misselijkheid en braken. Bij ernstigere vergiftiging kunnen slaperigheid, verlies van het bewustzijn, convulsies (voornamelijk bij kinderen), duizeligheid, hematurie of hypothermie optreden. Daarnaast kunnen gastro-intestinale bloeding en functionele stoornissen van de lever en nieren optreden. Er kan verder sprake zijn van hypotensie, ademhalingsdepressie en cyanose.

Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden.

Behandeling

De behandeling is symptomatisch en er bestaat geen specifiek antidotum.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

ATC-code: *M01AE01*

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

Experimentele data geven aan dat ibuprofen het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur op de plaatjesaggregatie competitief kan remmen, wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. Sommige farmacodynamische studies tonen aan dat er, wanneer eenmalige doses van ibuprofen 400 mg werden ingenomen binnen 8 uur voor of 30 minuten na toediening van acetylsalicylzuur met onmiddellijke vrijgave (81 mg), een verminderd effect van het acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of plaatjesaggregatie optrad. Hoewel er onzekerheid bestaat met betrekking tot extrapolatie van deze data naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van lage doses acetylsalicylzuur vermindert, niet worden uitgesloten. Een klinisch relevant effect wordt onwaarschijnlijk geacht in geval van incidenteel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.5).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Dit geneesmiddel wordt intraveneus toegediend, er is daarom geen absorptieproces en de biologische beschikbaarheid van ibuprofen is 100%.

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

Distributie

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

Ibuprofen bindt uitgebreid aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine.

Biotransformatie

Ibuprofen wordt door de lever gemetaboliseerd tot twee inactieve metabolieten, en deze worden samen met ongemetaboliseerd ibuprofen 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 snel en volledig. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 2 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

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

Het werkingsmechanisme en de farmacologie van intraveneuze ibuprofen verschillen niet van die van orale ibuprofen.

Nierfunctiestoornis

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

Bij patiënten met eindstadium nierziekte die dialyse kregen, was de gemiddelde vrije fractie van ibuprofen ongeveer 3% vergeleken met ongeveer 1% bij gezonde vrijwilligers. Een ernstige stoornis van de nierfunctie kan leiden tot accumulatie van ibuprofenmetabolieten. De significantie van dit effect is niet bekend. De metabolieten kunnen worden verwijderd door middel van hemodialyse (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrische populatie

Het farmacokinetische profiel van ibuprofen in de bedoelde pediatrie populatie blijkt vergelijkbaar met het profiel dat wordt waargenomen bij volwassenen.

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-intestinalis. *In-vitro*- en *in-vivo*-studies toonden geen klinisch relevant bewijs voor het mutagene potentieel van ibuprofen. In studies met ratten en muizen werd geen bewijs voor carcinogeniteit van ibuprofen gevonden.

Ibuprofen leidde tot een remming van de ovulatie bij konijnen en een gestoorde implantatie bij diverse diersoorten (konijn, rat, muis). Experimentele studies bij 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.

De werkzame stof ibuprofen vormt een risico voor het aquatische milieu, in het bijzonder voor vissen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**6.1 Lijst van hulpstoffen**

L-arginine
Natriumchloride
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injectie

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

Dit geneesmiddel vergt geen bijzondere bewaaromstandigheden.

Voor bewaaromstandigheden na eerste opening van het geneesmiddel, zie deel 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De primaire verpakking van Ibuprofen B. Braun is een LDPE-fles van 50 ml met Twincap in verpakkingen van 10 flessen en 20 flessen van 50 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het product is geïndiceerd voor gebruik als enkelvoudige dosis; eventuele ongebruikte oplossing dient te worden afgevoerd. Vóór toediening dient de oplossing visueel te worden geïnspecteerd om er zeker van te zijn dat deze helder en kleurloos tot lichtgeel is. De oplossing mag niet worden gebruikt indien er zichtbare deeltjes in zitten.

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

BE557600

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring : 03/2023