

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BRUFEN 400 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel is ibuprofen.

Een filmomhulde tablet Brufen 400 mg, filmomhulde tabletten, bevat 400 mg ibuprofen.

Hulpstoffen met bekend effect :

Brufen 400 mg: 26,67 mg lactose per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

BRUFEN 400 mg, filmomhulde tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BRUFEN is aangewezen bij de symptomatische behandeling van:

Lichte tot matige acute pijn, bijvoorbeeld hoofdpijn en tandpijn.

Primaire dysmenorroe.

Koorts.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Indien de laagste effectieve dosering gebruikt wordt gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.4)

De dosis ibuprofen is afhankelijk van de leeftijd en het lichaamsgewicht van de patiënt. De maximale dosis mag 400 mg ibuprofen per inname niet overschrijden bij volwassenen en adolescenten.

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar (>40kg):

400 mg toe te dienen als één enkele gift of maximum 3 keer per dag met een tussentijd van 4 à 6 uur. Dosissen van meer dan 400 mg per inname geven geen betere pijnstilling.

De maximale dagdosis mag niet hoger zijn dan 1200 mg.

Adolescenten:

Indien dit geneesmiddel langer dan 3 dagen moet gebruikt worden bij adolescenten of indien de symptomen verergeren, moet een arts geraadpleegd worden.

Volwassenen:

De patiënt moet zijn arts raadplegingen wanneer de symptomen verergeren of indien ze langer dan 3 dagen duren en gepaard gaan met koorts of indien ze langer dan 5 dagen duren en gepaard gaan met pijn.

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie dient de dosis niet verlaagd te worden (voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie dient de dosis niet verlaagd te worden (voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Bejaarde patiënten:

Er is geen enkele dosisaanpassing vereist, tenzij bij aantasting van de nier- of leverfunctie. In dit geval moet de dosering individueel bepaald worden. Het instellen van de posologie moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren bij deze groep van patiënten.

Kinderen :

BRUFEN mag niet toegediend worden aan kinderen jonger dan 12 jaar.

Wijze van toediening

BRUFEN wordt op de nuchtere maag meestal goed verdragen en wordt snel geresorbeerd. Ter behandeling van de ochtendstijfheid zal men dus de eerste dagdosis bij het ontwaken nuchter innemen. Aan patiënten met een gevoelige maag wordt aanbevolen om ibuprofen in te nemen tijdens de maaltijd.

Gezien de eerder beperkte werkingsduur van het product zal men de volgende dosissen spreiden over het verloop van de dag en ze bij voorkeur (ongeveer 1 uur) vóór de maaltijden innemen.

Neem de ibuprofen tabletten in met een glas water. De ibuprofen tabletten moeten in hun geheel worden ingeslikt en mogen niet gekauwd, doorgesneden, vermalen of opgezogen worden om ongemakken in de mond en keelirritatie te vermijden.

4.3 Contra-indicaties

BRUFEN is tegenaangewezen bij:

- Voorgeschiedenis van overgevoeligheid aan het actieve bestanddeel, aan één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1, aan salicylaten, of aan andere niet-steroidale middelen.
- Antecedenten van astma, angio-oedeem, bronchospasme, urticaria, rhinitis of andere allergische reacties na het gebruik van salicylaten of NSAID's.
- Aandoeningen met een verhoogde bloedingsneiging.
- Antecedenten van gastro-intestinale bloeding of perforatie, geassocieerd met een vroegere behandeling met NSAID's. Ibuprofen mag niet gebruikt worden bij patiënten met een actieve vorm of antecedenten van recidiverende gastro-duodenale ulcera of recidiverende gastro-intestinale bloedingen (gedefinieerd als minstens 2 verschillende bevestigde episodes van ulcus of bloeding).
- Actief maag- of duodenumulcus.
- Ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratie < 30ml/min).

- Ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV)
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Tijdens het derde trimester van een zwangerschap (zie rubriek 4.6)

BRUFEN is eveneens tegenaangewezen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar .

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het optreden van bijwerkingen kan geminimaliseerd worden door het gebruik van de minimaal efficiënte dosis gedurende de kortst mogelijke tijdsperiode, nodig voor de verlichting van de symptomen (zie rubriek 4.2).

Brufen mag in de volgende omstandigheden enkel toegediend worden na strenge evaluatie van de risico-batenverhouding:

Eerste en tweede zwangerschapstrimester

Brufen behoort tot een geneesmiddelengroep (de NSAID's) die de vrouwelijke vruchtbaarheid kunnen verminderen. Het effect is omkeerbaar van zodra de behandeling gestopt wordt.

Vermijd het gelijktijdig gebruik van Brufen met NSAID's, met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2 (Cox-2)-remmers.

NSAID's kunnen bepaalde symptomen van infectieuze ziekten maskeren en hierdoor de diagnose vertragen.

Bij langdurig gebruik van analgetica kan er hoofdpijn optreden. Die mag niet worden behandeld met een hogere dosis van het geneesmiddel.

Gelijktijdige inname van alcohol en NSAID's kan de bijwerkingen van de werkzame stof versterken, met name de bijwerkingen ter hoogte van het spijsverteringskanaal.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Raadgevingen en een aangepaste supervisie zijn vereist bij patiënten met antecedenten van hypertensie en/of licht tot matig hartfalen, gezien de gerapporteerde gevallen van water- en zoutretentie en oedeem bij behandeling met NSAID's.

Klinische studies wijzen erop dat gebruik van ibuprofen, met name hoge doses (2400 mg/dag) geassocieerd kan worden met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Over het algemeen wijzen epidemiologische studies niet uit dat lage doseringen ibuprofen (bijv. ≤ 1200 mg/dag) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogde kans op arteriële trombotische gebeurtenissen.

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

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

Bejaarde patiënten

Bejaarde patiënten vertonen frequenter bijwerkingen op NSAID's, vooral gastro-intestinale bloedingen en perforaties, die een fataal verloop kunnen kennen.

Gastro-intestinale effecten

Ibuprofen zal met voorzichtigheid toegediend worden bij patiënten met antecedenten van ulcera, of die digestieve symptomen vertonen, gezien de mogelijke verergering van deze aandoeningen (zie rubriek 4.3).

Gevallen van bloeding, perforatie of gastro-intestinaal ulcus werden gerapporteerd met alle NSAID's, op elk ogenblik van de behandeling. Deze bijwerkingen kunnen een fatale afloop kennen en kunnen al dan niet gepaard gaan met voorafgaande symptomen of met antecedenten van ernstige gastro-intestinale aandoeningen.

Het risico op bloeding, perforatie of gastro-intestinaal ulcus verhoogt enerzijds met stijgende dosissen ibuprofen bij patiënten met antecedenten van ulcera, vooral indien deze gepaard gingen met bloeding of perforatie, en anderzijds bij patiënten op leeftijd. Bij deze patiënten moet de behandeling aangevat worden met de laagst beschikbare dosering.

Een gelijktijdige behandeling met beschermende medicatie (bv. protonpompinhibitoren of misoprostol) moet in overweging genomen worden bij deze patiënten, alsook bij patiënten die gelijktijdig een behandeling nodig hebben op basis van aspirine of bij inname van andere geneesmiddelen die het gastro-intestinaal risico kunnen verhogen (zie rubriek 4.5).

De gelijktijdige toediening van ibuprofen en andere NSAID's, de selectieve cyclo-oxygenase-2 (Cox-2)-inhibitoren inbegrepen, moet vermeden worden, gezien het verhoogde risico op ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.5).

Patiënten die antecedenten vertonen van gastro-intestinale ziekten, vooral wanneer het patiënten op leeftijd betreft, moeten elk abnormaal abdominaal symptoom melden (vooral elk gastro-intestinaal bloedverlies), dat bij aanvang van de behandeling optreedt.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig een geneesmiddel krijgen dat het risico op ulceratie of bloeding kan verhogen, vooral bij orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, de selectieve serotonineheropnameremmers en anti-aggregantia zoals aspirine (zie rubriek 4.5).

Indien patiënten onder ibuprofen een gastro-intestinale ulceratie of bloeding ontwikkelen, moet de behandeling onderbroken worden.

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

Respiratoire aandoeningen

Bij patiënten lijdend aan astma of die een voorgeschiedenis hebben van bronchiaal astma, chronische rhinitis of allergische aandoeningen zijn bronchospasmen, urticaria en angioedeem (oedeem van Quincke) gerapporteerd bij het gebruik van ibuprofen.

Voorzichtigheid is geboden indien ibuprofen wordt toegediend aan deze patiënten.

Allergische reacties

Zeer zelden treden er ernstige en acute overgevoelighedsreacties op (bv. anafylactische shock). De behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet bij het optreden van de eerste tekenen van een overgevoelighedsreactie na de inname of toediening van ibuprofen. Er moet een geschikte symptomatische behandeling worden opgestart door een gespecialiseerde zorgverlener.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die in het verleden een allergische reactie of een overgevoelighedsreactie hebben vertoond op andere stoffen omdat ze een groter risico lopen op een overgevoelighedsreactie tijdens het gebruik van ibuprofen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hooikoorts, neuspoliepen of chronisch obstructief longlijden omdat ze een groter risico lopen op allergische reacties. Die reacties

kunnen zich presenteren als een astma-aanval (door analgetica uitgelokte astma), een angio-oedeem of een urticaria.

Hartfalen en nier- en leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden indien ibuprofen wordt toegediend aan patiënten die lijden aan hartfalen, nier- of leverinsufficiëntie, gezien NSAID's een deterioratie kunnen veroorzaken van de nierfunctie.

De gebruikelijke inname van verschillende analgetica tegelijkertijd kan dit risico nog verhogen. Bij patiënten met een verminderde nier-, lever- of hartfunctie dient de laagste werkzame dosis gebruikt te worden gedurende een zo kort mogelijke tijd en dient de nierfunctie opgevolgd te worden, vooral in geval van langdurige behandeling.

Effecten op de huid

Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, werden gerapporteerd bij het gebruik van NSAID's; deze reacties omvatten exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom en het syndroom van Lyell (toxische necrolyse van de epidermis). Het risico dat patiënten dit type van reacties ontwikkelen lijkt het hoogst bij aanvang van de behandeling. In de meerderheid van de gevallen treedt de reactie voor het eerst op gedurende de eerste maand van de behandeling. Acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in samenhang met de behandeling met producten met ibuprofen. De inname van ibuprofen moet gestaakt worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, letsels van de mucosa of bij elk ander teken van overgevoeligheid.

Varicella kan in uitzonderlijke gevallen ernstige infectieuze complicaties veroorzaken ter hoogte van de huid en de zachte weefsels. Op dit moment kan niet worden uitgesloten dat NSAID's een rol spelen bij de verergering van die infecties. De inname van ibuprofen kan dus beter worden vermeden bij patiënten met 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.

Renale effecten

Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met ibuprofen wordt opgestart bij patiënten (zowel kinderen als volwassenen) met een belangrijke dehydratatie.

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

Zoals bij andere NSAID's, heeft de langdurige toediening van ibuprofen geleid tot papilnecrose en andere nefropathieën. Renale toxiciteit werd ook gezien bij patiënten bij wie renale prostaglandines een compensatoire rol speelden in het behoud van de renale perfusie. Bij deze patiënten kan de toediening van NSAID 's een dosis-dependente daling van de prostaglandinesynthese induceren, gevolgd door een daling van de nierdoorbloeding, wat kan leiden tot een duidelijke nierdecompensatie. Patiënten met een reeds gestoorde lever- of nierfunctie, met hartfalen, die diuretica of ACE-inhibitoren nemen, en bejaarde patiënten vertonen het grootste risico op deze reactie. Stopzetting van de behandeling laat meestal een terugkeer naar de initiële status toe.

Hematologische effecten

Ibuprofen kan, net als de andere NSAID's de bloedplaatjesaggregatie verstoren en er is aangetoond dat de bloedingstijd bij normale proefpersonen verlengd wordt.

Aseptische meningitis

Zeldzame gevallen van aseptische meningitis werden gezien bij patiënten onder behandeling met ibuprofen. Hoewel meer waarschijnlijk bij patiënten met acute gedissemineerde lupus erythematodes en aanverwante ziekten van het bindweefsel, werd deze aandoening ook gerapporteerd bij patiënten zonder enige onderliggende chronische ziekte.

Informatie in verband met de hulpstoffen

BRUFEN 400 mg, filmomhulde tabletten, bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

BRUFEN 400 mg, filmomhulde tableteen, bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- **NSAID's en acetylsalicylzuur:** De niet steroïdale anti-inflammatoire middelen, met inbegrip van de salicylaten, mogen slechts bij uitzondering onderling geassocieerd worden: de voordelen van dergelijke associaties wegen niet op tegen de nadelen ervan. De patiënt moet met optimale dosissen van één enkel van deze geneesmiddelen behandeld worden. De gelijktijdige toediening van ibuprofen en andere NSAID's, inclusief de selectieve cyclooxygenase-2 (Cox-2)-inhibitoren, is over het algemeen niet aanbevolen omwille van een verhoogd risico op bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

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 trombocytenuitstrooming, 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).

- **Antihypertensiva, bètablokkers en diuretica:** NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva, zoals de ACE-inhibitoren, sartanen, bètablokkers en diuretica, verminderen. De associatie van ibuprofen met furosemide veroorzaakt een niet-significante vermindering van de effecten van furosemide op de diurese. Het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's kan verhoogd worden door associatie met diuretica en ACE-inhibitoren. De gelijktijdige toediening van ACE-inhibitoren en kaliumsparende diuretica kan het risico op hyperkaliëmie verhogen.

- **Lithium:** Ibuprofen kan de serumconcentratie van lithium doen toenemen, de associatie met lithium is af te raden. Bij gelijktijdig gebruik moet de serumconcentratie van lithium gecontroleerd worden, om de lithiumdosering te kunnen aanpassen.

- **Fenytoïne:** Hoge dosissen ibuprofen zouden het effect van fenytoïne kunnen versterken, bij gelijktijdige toediening moet de dosis fenytoïne aangepast worden.

- **Orale anticoagulantia:** Het is aan te bevelen het protrombinegehalte, de protrombinetijd (PTT) en de INR te controleren bij gebruik van hoge dosissen ibuprofen (> 2400 mg), gezien het anti-aggregerend effect van NSAID's, waardoor het bleedingsrisico stijgt.

- **Quinolone-antibiotica:** Diergegevens geven aan dat NSAID's het risico op convulsies, geassocieerd met antibiotica van het quinolone-type, kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's nemen kunnen dus blootgesteld worden aan een toegenomen risico op het ontwikkelen van convulsies.
- NSAID's kunnen de effecten van **hypoglykemiërende sulfamiden** versterken. Zeldzame gevallen van hypoglycemie werden gerapporteerd bij patiënten onder hypoglykemiërende sulfamiden die ibuprofen kregen.
- **Methotrexaat:** verhoging van de hematologische toxiciteit van methotrexaat, omdat NSAID's de tubulaire secretie van methotrexaat kunnen inhiberen en de klaring ervan verminderen.
- **Colestyramine:** de gelijktijdige toediening van ibuprofen en colestyramine kan de absorptie van ibuprofen t.h.v. de gastro-intestinale tractus verminderen. De klinische betekenis van dit fenomeen is echter onbekend.
- Associatie met **ciclosporine** en **tacrolimus** kan het risico op nefrotoxiciteit doen toenemen.
- **Heparine** via intraveneuze toediening: verhoging van het bloedingsrisico.
- NSAID's kunnen hartfalen doen toenemen, de glomerulaire filtratie verminderen en de serumconcentraties van **cardiotonische glycosiden** verhogen.
- **Corticoïden:** NSAID's kunnen het risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding doen toenemen.
- **Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):** Verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding.
- **Aminoglycosiden:** NSAID's kunnen de excretie van aminoglycosiden verminderen.
- **Plantenextracten:** Ginkgo biloba kan het risico op bloedingen, verbonden aan NSAID's, verhogen.
- **Mifepriston:** Theoretisch bestaat er een risico op vermindering van de efficiëntie van mifepriston, t.g.v. de inhiberende eigenschappen op prostaglandines van NSAID's, aspirine (acetylsalicylzuur) inbegrepen. Beperkt bewijs suggereert dat de gelijktijdige toediening van NSAID's op de dag van toediening van de prostaglandines, de effecten van mifepriston of van de prostaglandines op de rijping van de baarmoederhals of de contractiliteit van de uterus niet in ongewenste zin beïnvloedt, en de klinische efficiëntie van de medicamenteuze zwangerschapsonderbreking niet vermindert.
- **Zidovudine:** Verhoogd risico op hematologische toxiciteit bij gelijktijdige toediening van NSAID's en zidovudine. Overtuigende gegevens wijzen op het bestaan van een verhoogd risico op hematosen en hematomen bij HIV (+) hemofielen die een gelijktijdige behandeling krijgen op basis van zidovudine en ibuprofen.
- **CYP2C9-inhibitoren:** De gelijktijdige toediening van ibuprofen met CYP2C9-inhibitoren kan de blootstelling aan ibuprofen verhogen (substraat van CYP2C9). Tijdens een studie uitgevoerd met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-inhibitoren), werd een toename vastgesteld van ongeveer 80 tot 100 % in de blootstelling aan ibuprofen S(+). Een vermindering van de dosis ibuprofen moet overwogen worden bij gelijktijdige behandeling

met sterke CYP2C9-inhibitoren, vooral bij de toediening van hoge dosissen ibuprofen met voriconazol of fluconazol.

- **Alcohol:** Gelijktijdig gebruik van ibuprofen en alcohol verhoogt het risico op een gastro-intestinale bloeding.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De inhibitie van de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. De gegevens uit epidemiologische studies wijzen op een verhoogd risico op miskraam, cardiale afwijkingen en gastroschisis t.g.v. het gebruik van inhibitoren van de prostaglandinesynthese in het begin van de zwangerschap. Dit risico stijgt met de dosis en de behandelingsduur. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap mag ibuprofen niet toegediend worden, tenzij in geval van absolute noodzaak. Bij gebruik van ibuprofen bij een vrouw die zwanger probeert te geraken of tijdens het eerste of tweede zwangerschapstrimester, zal de zwakst mogelijke dosering en de kortst mogelijke behandelingsduur aangehouden worden.

Tijdens het laatste trimester van de zwangerschap, kunnen alle inhibitoren van de prostaglandinesynthese de foetus aan de volgende effecten blootstellen:

- Cardiopulmonaire toxiciteit (met vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)

- Renale dysfunctie die kan evolueren naar renale insufficiëntie met oligohydramnios.

Op het einde van de zwangerschap kunnen de inhibitoren van de prostaglandinesynthese de moeder en haar pasgeboren kind blootstellen aan de volgende effecten:

- Mogelijke verlenging van de bloedingstijd

- Inhibitie van de uteriene contracties, wat kan leiden tot het uitstellen of verlengen van de arbeid.

Daarom is ibuprofen tegenaangewezen gedurende het laatste zwangerschapstrimester (zie rubriek 4.3).

Arbeid en bevalling

Het gebruik van BRUFEN tijdens de arbeid en de bevalling wordt niet aangeraden. Het begin van de arbeid kan uitgesteld worden en de duur ervan verlengd; daarenboven bestaat er een toegenomen tendens tot bloedingen, zowel bij moeder als kind.

Borstvoeding

Ibuprofen en zijn metabolieten kunnen in lage concentraties worden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen effecten van ibuprofen aangetoond bij met moedermelk gevoede zuigelingen van behandelde moeders. Ibuprofen mag bijgevolg gebruikt worden tijdens de borstvoeding in geval van een kortdurende behandeling aan de aanbevolen dosis. De veiligheid na langdurig gebruik werd niet aangetoond. Indien een langere behandeling voorgeschreven wordt, dient vroegtijdig spenen overwogen te worden.

Vrouwelijke vruchtbaarheid

Het gebruik van ibuprofen kan de vrouwelijke vruchtbaarheid veranderen, en wordt dus afgeraden bij vrouwen die trachten zwanger te geraken. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te geraken of die vruchtbaarheidsonderzoeken ondergaan, moet de onderbreking van een behandeling met ibuprofen overwogen worden.

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

Bepaalde bijzonder gevoelige patiënten kunnen duizelingen vertonen, of een lichte vorm van slaperigheid. Na een behandeling met ibuprofen kan de reactietijd van patiënten veranderd

zijn. Hiermee moet rekening gehouden worden in situaties waarin een grote waakzaamheid vereist is, zoals bij het besturen van voertuigen of het werken met machines.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die gerapporteerd worden met ibuprofen zijn gelijkaardig aan degene die gezien worden bij andere NSAID's. De meest frequente bijwerkingen zijn dyspepsie en diarree, die naar schatting voorkomen bij 10-30% van de behandelde patiënten.

De bijwerkingen die minstens waarschijnlijk hun oorzaak vinden in de behandeling met ibuprofen worden hier hernomen volgens frequentie van voorkomen en per orgaansysteem volgens MedDRA. De volgende groepen worden gebruikt naargelang de frequentie van voorkomen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$ en $< 1/1000$) en onbekend (onmogelijk te bepalen met de beschikbare gegevens).

Klasse van orgaansysteem	Frequentie	Bijwerkingen ¹
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Rhinitis
	Zeer zelden	Aseptische meningitis ²
	Onbekend	Cystitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Aplastische anemie, trombocytopenie ³ , neutropenie, agranulocytose, hemolytische anemie, eosinofilie, pancytopenie ⁴ , leucopenie Deze aandoeningen kunnen de volgende symptomen hebben: koorts, keelpijn, aften in de mond, griepachtige klachten, ernstige moeheid en bloedingen of abnormale blauwe plekken.
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
	Zeer zelden	Ernstige overgevoeligheidsreacties Deze kunnen zich uiten als: oedeem van het gezicht, gezwollen tong, gezwollen larynx, dyspnoe, palpitaties, bloeddrukval (anafylaxis, angioedeem of ernstige shock.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Onbekend	Verminderde eetlust, waterretentie
Psychische stoornissen	Soms	Slapeloosheid, angst
	Zelden	Depressie, verwardheid
	Onbekend	Nervositas, emotionele labiliteit
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn
	Soms	Paresthesieën, slaperigheid
	Zelden	Neuritis optica

Oogaandoeningen	Soms	Verlies van zicht
	Zelden	Toxische optische neuropathie
	Onbekend	Droge ogen, amblyopie, troebel zicht, scotomen, verandering van het kleurenzicht
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Oorsuizen
	Soms	Gehoerverlies
	Onbekend	Vertigo
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Hartfalen, myocardinfarct (zie rubriek 4.4)
	Onbekend	Palpataties, congestief hartfalen
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie
	Onbekend	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Astma, bronchospasme, dyspnoe
	Onbekend	Irritatie van de keel ⁸
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Dyspepsie, diarree, nausea, braken, buikpijn, flatulentie, constipatie, melena, hematemesis, gastro-intestinale bloeding
	Soms	Gastritis, gastroduodenaal ulcus ⁵ , gastro-intestinale ontstekingen, ulceratie in de mond, gastro-intestinale perforatie
	Zeer zelden	Pancreatitis
	Onbekend	Epigastrische pijn, droge mond, opgeblazen gevoel, duodenitis, oesofagitis, verergering van colitis, ziekte van Crohn, ongemak in de mond ⁸
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatitis, geelzucht, abnormale leverfunctie
	Zelden	Leverschade
	Zeer zelden	Leverinsufficiëntie
	Onbekend	Levernecrose, hepato-renaal syndroom
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
	Soms	Pruritus, urticaria, purpura, angioedeem (oedeem van Quincke), fotosensibilisatie
	Zeer zelden	Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), polymorf erytheem

	Onbekend	Maculopapulaire rash, alopecia, exfoliatieve dermatitis, geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS) Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Nierinsufficiëntie, acute nierinsufficiëntie ⁶ , renale papilnecrose (in het bijzonder bij langdurig gebruik) in combinatie met hematurie
	Onbekend	Glomerulonefritis, tubulointerstitiële nefritis, nefrotisch syndroom
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Zelden	Oedeem
Onderzoeken	Onbekend	Occult bloedverlies ⁷ , abnormale leverfunctietesten, gedaalde creatinineklaring, polyurie, stikstof serumconcentratie

¹ Bijwerkingen opgelijst volgens de MedDRA-terminologie

² Deze bijwerking kan gepaard gaan met koorts en coma.

³ Deze bijwerking kan voorkomen met of zonder purpura.

⁴ Bij 20 % van de patiënten werd een hemoglobine daling met 0,1 gr of meer per 100 ml beschreven.

⁵ Deze bijwerking kan gepaard gaan met bloedingen en/of perforatie.

⁶ Deze bijwerking kan voorkomen bij patiënten met een reeds vooraf bestaande verminderde nierfunctie.

⁷ Deze bijwerking kan leiden tot ferriprievae anemie.

⁸ Een voorbijgaand branderig gevoel in de mond of de keel kan voorkomen met het bruisgranulaat van ibuprofen.

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)..

Aseptische meningitis treedt meer dan waarschijnlijk op bij patiënten met lupus erythematoses en aandoeningen van het bindweefsel.

De inhiberende activiteit die NSAID's uitoefenen op de prostaglandinesynthese is verantwoordelijk voor de daling van de nierfunctie bij sommige patiënten, vooral wanneer de bloedcirculatie t.h.v. de nieren al verstoord is, zoals bij ernstige hartdecompensatie, dehydratatie, nefrotisch syndroom, levercirrose of vooraf bestaande aandoeningen van de nieren.

• Infecties en parasitaire aandoeningen

Er werden gevallen van verergering van infectieuze ontstekingen (bijvoorbeeld ontstaan van necrotiserende fasciitis) beschreven tijdens het gebruik van NSAID's. Er dient de patiënt aanbevolen te worden om onmiddellijk een arts te raadplegen wanneer infectietekenen ontstaan of verergeren tijdens het gebruik van ibuprofen.

- **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Er kunnen uitzonderlijk ernstige huidinfecties en verwickelingen van de weke weefsels optreden tijdens varicella (zie ook « infecties en parasitaire aandoeningen »).

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 aan het:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
B-1000 Brussel
Madou
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tel: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax: (+33) 3 83 65 61 33
e-mail: crpv@chru-nancy.fr
of
Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi - Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tel: (+352) 2478 5592
Fax: (+352) 2479 5615
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Link naar het formulier: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Overdosering

Toxiciteit

Over het algemeen werd geen enkel teken of symptoom van toxiciteit gezien bij dosissen beneden de 100 mg/kg, noch bij kinderen, noch bij volwassenen. Desondanks kan in sommige gevallen een ondersteunende behandeling noodzakelijk blijken.

Symptomen

Het merendeel van de patiënten die significante hoeveelheden ibuprofen hebben ingenomen, zullen symptomen vertonen binnen de 4 tot 6 uur na inname.

De symptomen van overdosering die het meest gerapporteerd werden zijn : nausea, braken, epigastrische pijn, buikpijn, lethargie en slaperigheid. De effecten op het centraal zenuwstelsel (CZS) omvatten : hoofdpijn oorsuizen, duizeligheid, ataxie, convulsies en bewustzijnsverlies. Nystagmus, metabole acidose, hypothermie, weerslag op de nieren,

gastro-intestinale bloeding, coma, apnee en depressie van het CZS en van de ademhaling werden eveneens zeldzaam gerapporteerd. Cardiovasculaire toxiciteit werd gerapporteerd en omvatte: hypotensie, bradycardie en tachycardie. In geval van een significante overdosering zijn nierinsufficiëntie en leverlijden mogelijk.

Behandeling

Er bestaat geen enkel specifiek antidotum voor een overdosering met ibuprofen. Patiënten dienen naar behoefte symptomatisch te worden behandeld. Binnen een uur na inname van een potentieel giftige hoeveelheid moet actieve kool worden overwogen. Indien nodig moet de serumelektrolytenbalans worden gecorrigeerd. Voor de laatste informatie: neem contact op met het antigifcentrum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID), ATC-code: M01AE01

BRUFEN (ibuprofen) is een niet-steroïd anti-inflammatoir middel met analgetische en antipyretische eigenschappen dat deel uitmaakt van de klasse der propionzuurderivaten. Uit farmacologisch onderzoek is gebleken dat BRUFEN een inhibitor is van de prostaglandinesynthese (cyclo-oxygenase).

Gecontroleerd klinisch onderzoek heeft aangetoond dat de antireumatische eigenschappen van BRUFEN vergeleken kunnen worden met deze van de gebruikelijke niet-steroïde anti-inflammatoire middelen.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op de trombocytenaggregatie, 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 trombocytenaggregatie optrad. Er zijn nog onzekerheden met betrekking tot de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, maar de mogelijkheid dat normaal, langdurig gebruik van ibuprofen de cardioprotectieve werking van lage doseringen acetylsalicylzuur kan verlagen, kan niet worden uitgesloten. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen relevante klinische effecten verwacht (zie rubriek 4.5).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

BRUFEN vertoont een lineaire farmacokinetiek bij therapeutische dosissen, en deze vertoont geen significante verschillen bij adolescenten, volwassenen, of bejaarden.

De biodisponibiliteit van BRUFEN wordt niet beïnvloed door de gelijktijdige inname van voedsel, maar bij inname van BRUFEN na de maaltijd wordt de maximale serumconcentratie langzamer bereikt en is ze minder hoog.

BRUFEN wordt snel geresorbeerd, zodat de maximale serumconcentratie al na circa 1½ uur wordt bereikt. Ibuprofen wordt voor 99% gebonden aan plasmaproteïnen en de maximale synoviale concentratie wordt 2½ uur na inname bereikt en houdt 4 à 5 uur aan. Het product heeft een halfwaardetijd van 2 uur.

Ibuprofen wordt voor het grootste deel t.h.v. de lever gemetaboliseerd tot een gehydrolyseerd en een gecarboxyleerd derivaat.

De snelle excretie van ibuprofen gebeurt hoofdzakelijk renaal, en is nagenoeg volledig binnen de 24 uur, zodat geen accumulatie optreedt. Deze urinaire excretie gebeurt voor 10% in onveranderde vorm en voor 90% onder de vorm van de twee inactieve metabolieten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dieronderzoek uitte de subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen zich voornamelijk onder vorm van letsels en ulcera van het spijsverteringsstelsel.

Bij dieren werd vastgesteld dat de toediening van een remmer van de prostaglandinesynthese aanleiding geeft tot meer pre- et postimplantatie vruchtverlies en embryonale/foetale mortaliteit. Bovendien werd een hogere incidentie van diverse malformaties gemeld, waaronder cardiovasculaire malformaties, bij dieren die inhibitoren van de prostaglandinesynthese toegediend kregen tijdens de organogenese.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

BRUFEN 400 MG, filmomhulde tabletten:

Microkristallijne cellulose – Natriumcroscarmellose – Lactosemonohydraat – Colloïdaal siliciumdioxide (watervrij) – Natriumlaurylsulfaat – Magnesiumstearaat – Hypromellose 6mPa.s – Hypromellose 5mPa.s – Talk – Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°. Bewaren in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

BRUFEN 400 mg, filmomhulde tabletten: 100 filmomhulde tabletten in HDPE fles.

BRUFEN 400 mg, filmomhulde tabletten: 10, 20 en 30 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC blisterverpakking

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Mylan EPD bvba/sprl
Terhulpesteenweg, 6A

B-1560 Hoeilaart

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

België

BRUFEN 400 mg, 100 filmomhulde tabletten: BE104876

BRUFEN 400 mg, 10, 20, 30 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC blisterverpakking:
BE467093

Luxemburg

Brufen 400 mg, 10, 20, 30, 100 filmomhulde tabletten : 2002016342

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 juli 1969

Datum van laatste verlenging: {DD maand JJJJ}

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de laatste herziening van de samenvatting van de productkenmerken:
10/2020

Datum van goedkeuring van de samenvatting van de productkenmerken: 11/2020