

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBUPROFEN InnFarm 200 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 342 mg ibuprofenlysine overeenkomend met 200 mg ibuprofen.

Hulpstoffen met bekend effect: kleurstof Zonnegeel aluminiumlak (E110), kleurstof Ponceau 4R aluminiumlak (E124), sojalecithine (E322) en 1,140 mg glucose per filmomhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

- Filmomhulde tablet

Langwerpige, biconvexe, pastelroze tabletten met een glanzend effect en een breukstreep op één zijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

De afmetingen van elk tablet zijn ongeveer 20,0 mm x 8,0 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Voor de symptomatische behandeling van milde tot matige pijn, zoals hoofdpijn, menstratiepijn, tandpijn, en koorts en pijn bij gewone verkoudheid.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door gebruik te maken van de laagst mogelijk effectieve dosis voor de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen onder controle te brengen (zie rubriek 4.4).

##### **Volwassenen en adolescenten $\geq 40$ kg (12 jaar en ouder):**

De laagste werkzame dosis moet worden gebruikt voor de kortste periode die nodig is om de symptomen te verlichten (zie rubriek 4.4).

Als dit geneesmiddel bij volwassenen langer dan 3 dagen moet worden gebruikt voor de behandeling van koorts of langer dan 4 dagen voor de behandeling van pijn, of als de symptomen verergeren, wordt de patiënt aangeraden een arts te raadplegen.

Neem 1 of 2 tabletten met water, zo nodig tot driemaal daags.

Laat minstens 6 uur tussen de doses.

Neem niet meer dan 6 tabletten in een periode van 24 uur.

### **Speciale patiëntengroepen**

#### *Pediatrische patiënten:*

Ibuprofen InnFarm 200 mg filmomhulde tabletten is gecontra-indiceerd voor gebruik bij adolescenten met een gewicht van minder dan 40 kg of kinderen onder de 12 jaar (zie rubriek 4.3).

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

#### *Oudere patiënten:*

Er is geen speciale dosisaanpassing vereist. Vanwege het mogelijke bijwerkingenprofiel (zie rubriek 4.4), is het raadzaam ouderen nauwgezet op te volgen.

#### *Nierfunctiestoornissen:*

Er is geen dosisverlaging vereist bij patiënten met een mild tot matig verminderde nierfunctie (patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

#### *Leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2):*

Er is geen dosisverlaging vereist bij patiënten met een mild tot matig verminderde leverfunctie (patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, zie rubriek 4.3).

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik en voor kortdurend gebruik.

De filmomhulde tabletten moeten geheel worden doorgeslikt met water.

Patiënten met een gevoelige maag wordt aangeraden Ibuprofen InnFarm 200 mg, filmomhulde tabletten in te nemen samen met voedsel.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties (bijv. bronchospasme, astma, rhinitis, angio-oedeem of urticaria) op acetylsalicylzuur of andere niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen.

Een actieve of een voorgeschiedenis van recidiverende maagzweer/-bloeding (twee of meer afzonderlijke episodes van bewezen maagzweer of bloeding).

Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, gerelateerd aan eerdere NSAID-behandelingen.

Ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV), nierfalen of leverfalen (zie rubriek 4.4).

Patiënten met hemorragische diathese en stollingsstoornissen.

Patiënten met cerebrovasculaire of andere actieve bloeding.

Patiënten met onopgehelderde bloedvormingsstoornissen.

Patiënten met ernstige uitdroging (veroorzaakt door braken, diarree of onvoldoende vochtinname).

Adolescenten met minder dan 40 kg lichaamsgewicht en kinderen.

Laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Allergie voor pinda's of soja.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bijwerkingen kunnen beperkt worden door de laagste effectieve dosering te gebruiken, gedurende een zo kort mogelijke periode nodig om de symptomen te bestrijden (zie gastro-intestinale (GI) en cardiovasculaire risico's hieronder).

Ouderen hebben een verhoogde frequentie van bijwerkingen bij gebruik van NSAID's, in het bijzonder gastro-intestinale bloeding en perforatie die fataal kunnen zijn.

##### *Ademhalingsstelsel:*

Bronchospasmen kunnen zich voordoen bij patiënten die lijden aan, of met een voorgeschiedenis van bronchiale astma of allergische aandoeningen.

##### *Andere NSAID's:*

Het gelijktijdig gebruik van ibuprofen en NSAID's waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, verhoogt het risico op bijwerkingen en dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

##### *SLE en gemengde bindweefselziekte:*

Systemische lupus erythematosus en gemengde bindweefselziekte - verhoogd risico op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).

##### *Nieren:*

Nierfunctiestoornis omdat de nierfunctie verder kan verslechteren (zie rubriek 4.3 en 4.8).

##### *Lever:*

Leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 4.8).

##### *Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten:*

Voorzichtigheid (overleg met arts of apotheker) is geboden vóór het starten van de behandeling bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen omdat vochtretentie, hypertensie en oedeem werden gerapporteerd in verband met NSAID-behandeling.

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

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

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

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

#### *Gastro-intestinaal:*

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van NSAID's bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

GI bloeding, ulceratie of perforatie, die fataal kunnen zijn, werden gemeld voor alle NSAID's op elk moment van de behandeling, met of zonder voorafgaande waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van GI aandoeningen.

Het risico op GI bloeding, ulceratie of perforatie is groter bij hogere NSAID-doseringen, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, vooral in het geval van complicaties met bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling aanvangen met de laagst beschikbare dosis.

Voor deze patiënten alsook voor patiënten die gelijktijdig een lage dosis acetylsalicylzuur nodig hebben of andere werkzame stoffen die het gastro-intestinale risico verhogen, dient een combinatietherapie met beschermende middelen (bijv. misoprostol of protonpompremmers) te worden overwogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van GI toxiciteit, in het bijzonder ouderen, moeten alle ongewone abdominale symptomen (vooral GI bloeding) melden, in het bijzonder in de beginfase van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig gebruikmaken van geneesmiddelen die het risico op ulceratie of bloedingen kunnen verhogen, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of anti-aggregantia zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Wanneer zich een GI bloeding of ulceratie voordoet bij patiënten die ibuprofen innemen, moet de behandeling worden gestaakt.

#### *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 acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (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 tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet het gebruik van ibuprofen onmiddellijk worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien nodig). In uitzonderlijke gevallen kan varicella de oorzaak zijn van ernstige infectieuze complicaties van de huid en zachte weefsels. Tot nu toe kan de rol van NSAID's bij het verergeren van deze infecties niet worden uitgesloten. Daarom is het aangewezen het gebruik van Ibuprofen InnFarm 200 mg, filmomhulde tabletten te vermijden bij gevallen van varicella.

### *Overige:*

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten:

- met een aangeboren aandoening van het porfyrimetabolisme (bijv. acute intermitterende porfyrie)
- onmiddellijk na een ingrijpende chirurgische ingreep
- met overgevoeligheid voor of allergische reacties op andere stoffen, aangezien zij een verhoogd risico kunnen hebben op overgevoeligheidsreacties op Ibuprofen InnFarm 200 mg, filmomhulde tabletten
- die lijden aan hooikoorts, neuspoliepen of chronische obstructieve respiratoire aandoeningen, aangezien zij een verhoogd risico hebben op allergische reacties. Deze kunnen zich voordoen in de vorm van astma-aanvallen (zogenoemde analgetische astma), angio-oedeem of urticaria.

Ernstige acute overgevoeligheidsreacties (bijv. anafylactische shock) worden zeer zelden waargenomen. De behandeling moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van een overgevoeligheidsreactie na inname van Ibuprofen InnFarm 200 mg, filmomhulde tabletten. Medisch noodzakelijke maatregelen, in lijn met de symptomen, moeten worden aangevangen door bevoegde personen.

Ibuprofen, het werkzame bestanddeel van Ibuprofen InnFarm 200 mg, filmomhulde tabletten, kan tijdelijk de bloedplaatjesfunctie remmen (trombocytenaggregatie). Daarom wordt aanbevolen patiënten met stollingsstoornissen zorgvuldig op te volgen.

Bij langdurig gebruik van Ibuprofen InnFarm 200 mg, filmomhulde tabletten is regelmatige controle van de leverfunctietests, de nierfunctie, evenals het bloedbeeld vereist.

Langdurig gebruik van elk type pijnstiller voor hoofdpijn kan deze hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of vermoed wordt, moet men een arts raadplegen en moet de behandeling worden gestaakt. De diagnose van hoofdpijn door overmatig gebruik van geneesmiddelen (MOH = medication overuse headache) dient in overweging te worden genomen bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of door) regelmatig gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn.

In het algemeen kan dagelijks gebruik van pijnstillers, voornamelijk de combinatie van verschillende analgetische middelen, leiden tot blijvende schade aan de nieren met het risico op nierfalen (analgetische nefropathie). Dit risico kan worden verhoogd bij fysieke belasting in combinatie met verlies van zout en uitdroging.

Daarom moet regelmatig gebruik worden vermeden.

Gelijktijdig gebruik van NSAID's en alcohol kan het optreden van bijwerkingen geassocieerd met het geneesmiddel, met name middelen voor het maag-darmkanaal of het centrale zenuwstelsel, doen toenemen.

### *Maskeren van symptomen van onderliggende infecties:*

Ibuprofen InnFarm 200 mg filmomhulde tabletten 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 Ibuprofen InnFarm 200 mg filmomhulde tabletten 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.

### Pediatrische patiënten

Er bestaat een risico van nierinsufficiëntie bij gedehydrateerde adolescenten.

Ibuprofen InnFarm 200 mg filmomhulde tabletten bevat glucose. Patiënten met zeldzame glucose-galactose-malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Ibuprofen InnFarm 200 mg, filmomhulde tabletten bevat Zonnegeel (E110) en Ponceau 4R (E124) die allergische reacties kunnen veroorzaken.

Dit middel bevat 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**

De volgende geneesmiddeleninteracties werden geïdentificeerd voor ibuprofenzuur:

Ibuprofen (zoals andere NSAID's) dient te worden vermeden in combinatie met:

*Acetylsalicylzuur:* Gelijktijdige behandeling van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt meestal niet aangeraden omdat het de kans op bijwerkingen vergroot behalve indien een lage dosis acetylsalicylzuur (niet meer dan 75 mg per dag) werd aangeraden door een arts (zie rubriek 4.4).

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).

*Andere NSAID's waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers:* Vermijd het gelijktijdig gebruik van twee of meer NSAID's, omdat dit het risico op bijwerkingen kan verhogen (zie rubriek 4.4)

Ibuprofen moet met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met:

*Corticosteroiden:* deze kunnen het risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding verhogen (zie rubriek 4.4).

*Diuretica, ACE-remmers, bèta-receptorblokkers en angiotensine-II-antagonisten:* NSAID's kunnen de werking van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer, bèta-receptorblokker of angiotensine-II-antagonist en middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot een verdere achteruitgang van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, die meestal reversibel is. Daarom dient de combinatie voorzichtig te worden toegepast, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en controle van de nierfunctie na aanvang van de gelijktijdige therapie, en periodiek daarna, moet worden overwogen. Het gelijktijdig toedienen van Ibuprofen InnFarm 200 mg, filmomhulde tabletten en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie.

*Anticoagulantia* NSAID's kunnen de effecten van antistollingsmiddelen, zoals warfarine, vergroten (zie rubriek 4.4).

*Bloedplaatjesremmers en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):* verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

*Digoxine, fenytoïne, lithium:* Het gelijktijdig gebruik van Ibuprofen InnFarm 200 mg, filmomhulde tabletten met digoxine, fenytoïne of lithiumpreparaten kan de serumspiegels van deze geneesmiddelen

verhogen. Controle van serumlithium-, serumdigoxine- en serumfenytoïnespiegels is normaal niet vereist bij correct gebruik (maximaal gedurende 4 dagen).

*Methotrexaat:* De toediening van Ibuprofen InnFarm 200 mg, filmomhulde tabletten binnen 24 uur voor of na toediening van methotrexaat kan leiden tot verhoogde concentraties van methotrexaat en een toename van het toxische effect.

*Probenecide en sulfinpyrazon:* Geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten, kunnen de uitscheiding van ibuprofen vertragen.

*Sulfonylureumderivaten:* Klinische onderzoeken hebben interactie aangetoond tussen NSAID's en antidiabetica (sulfonylureumderivaten). Hoewel interacties tussen ibuprofen en sulfonylureumderivaten tot op heden niet werden beschreven, wordt controle van bloedglucosewaarden aanbevolen als veiligheidsmaatregel bij gelijktijdige inname.

*Ciclosporine:* Verhoogd risico op nefrotoxiciteit.

*Mifepriston:* NSAID's dienen niet te worden gebruikt gedurende 8-12 dagen na toediening van mifepriston omdat NSAID's het effect van mifepriston kunnen verminderen.

*Tacrolimus:* Mogelijk verhoogd risico op nefrotoxiciteit wanneer NSAID's worden gegeven met tacrolimus.

*Zidovudine:* Verhoogd risico op hematologische toxiciteit wanneer NSAID's worden gegeven met zidovudine. Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico op hemartrose en hematoom bij hiv (+) hemofiliepatiënten die gelijktijdig met zidovudine en ibuprofen worden behandeld.

*Chinolonenantibiotica:* Gegevens uit dieronderzoek tonen aan dat NSAID's het risico op stuipen kunnen verhogen bij gelijktijdig gebruik met chinolonen. Patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken kunnen een verhoogd risico hebben op stuipen.

*Kruidenextracten:* Ginkgo biloba kan het bloedingsrisico met NSAID's versterken.

*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 verhoogde S(+)-ibuprofenblootstelling met ongeveer 80 tot 100% waargenomen. Wanneer potente CYP2C9-remmers gelijktijdig worden toegediend, moet een vermindering van de dosis ibuprofen worden overwogen, vooral wanneer een hoge dosis ibuprofen wordt toegediend met voriconazol of fluconazol.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatieve invloed hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek geven reden tot bezorgdheid over een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Het risico neemt vermoedelijk toe met de dosis en duur van de behandeling.

Bij dieren bleek de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer te leiden tot een verhoogd pre- en post-implantatieverlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie gemeld van

diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, in dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen toegediend tijdens de periode van organogenese.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van IBUPROFEN InnFarm 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. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, meestal verdwenen die na stopzetting van de behandeling. Daarom mag IBUPROFEN InnFarm in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien IBUPROFEN InnFarm wordt gebruikt door vrouwen die zwanger proberen te raken of zich het eerste of tweede trimester van de zwangerschap bevinden, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan IBUPROFEN InnFarm worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met IBUPROFEN InnFarm moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

In het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers

- de foetus blootstellen aan:
  - cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
  - renale disfunctie (zie hierboven);
  
- Bovendien kunnen de moeder en het pasgeboren kind aan het einde van de zwangerschap worden blootgesteld aan:
  - mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
  - remming van de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

IBUPROFEN InnFarm is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie de rubrieken 4.3 en 5.3).

#### Borstvoeding

Ibuprofen en zijn metabolieten kunnen in lage concentraties in de moedermelk worden uitgescheiden. Aangezien hiervan tot op heden geen schadelijke effecten op de neonat bekend zijn, is het in het algemeen niet nodig om de borstvoeding te onderbreken voor een kortdurende behandeling van pijn en koorts met de aangegeven dosering.

#### Vruchtbaarheid

Er is enig bewijs dat geneesmiddelen die cyclo-oxygenase/prostaglandine synthese remmen de vrouwelijke vruchtbaarheid kunnen aantasten door een werking op de ovulatie. Dit is reversibel na stopzetting van de behandeling.

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

Ibuprofen heeft doorgaans geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, bij gebruik van Ibuprofen InnFarm 200 mg, filmomhulde tabletten bij hoge dosering kunnen bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel optreden, zoals vermoeidheid en duizeligheid, en kunnen het reactievermogen en het vermogen om actief deel te nemen aan het wegverkeer en om machines te bedienen, in incidentele gevallen verminderd zijn. Dit geldt in sterkere mate in combinatie met alcohol.

### **4.8 Bijwerkingen**

De hieronder vermelde lijst met bijwerkingen omvat alle bijwerkingen die bekend zijn geworden bij behandeling met ibuprofen, ook deze die voorkomen bij langdurige behandeling van reumapatiënten met hoge doses ibuprofen. De genoemde frequenties, die verder reiken dan zeer zeldzame gevallen, verwijzen naar kortdurend gebruik van dagelijkse doses tot maximaal 1200 mg ibuprofen voor orale doseringsvormen en maximaal 1800 mg voor zetpillen.

Er moet rekening mee worden gehouden dat de volgende bijwerkingen overwegend dosisafhankelijk zijn en variëren tussen individuen.

De frequentst waargenomen bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforaties of GI bloeding, soms fataal, in het bijzonder bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, haematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) werden gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen. Vooral het risico op gastro-intestinale bloeding is afhankelijk van het dosisbereik en de behandelingsduur.

Oedeem, hypertensie en hartfalen werden gerapporteerd in verband met NSAID-behandeling.

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).

Gelieve op te merken dat binnen iedere frequentiegroep de bijwerkingen worden vermeld volgens afnemende ernst.

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)

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Zeer zelden	Verergering van infectiegerelateerde ontstekingen (bijv. ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) die samenvallen met het gebruik van niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen, werd beschreven. Dit is waarschijnlijk gerelateerd aan het werkingsmechanisme van de niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen. Als er tekenen van een infectie optreden of erger worden tijdens het gebruik van Ibuprofen InnFarm 200 mg, filmomhulde tabletten, wordt de patiënt geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen. Er moet onderzocht worden of er een indicatie is voor een behandeling met anti-infectiemiddelen/antibiotica.
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Zeer zelden	Hematopoëtische afwijkingen (anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytoseis). De eerste tekenen kunnen koorts, keelpijn, oppervlakkige mondzweren, griepachtige symptomen, ernstige vermoeidheid, neus- en huidbloeding zijn. In deze

		gevallen moet de patiënt geadviseerd worden dit geneesmiddel te staken, om eventuele zelfmedicatie met analgetica of antipyretica te voorkomen en om een arts te raadplegen. Het bloedbeeld dient regelmatig te worden gecontroleerd bij langdurige behandeling.
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Soms	Overgevoelighedsreacties met huiduitslag en jeuk, alsook astma-aanvallen (eventueel met daling van de bloeddruk), verergerde astma, bronchospasme, dyspneu. De patiënt moet worden geïnstrueerd onmiddellijk een arts te informeren en Ibuprofen InnFarm 200 mg, filmomhulde tabletten niet verder in te nemen.
	Zeer zelden	Ernstige algemene overgevoelighedsreacties. Deze kunnen zich voordoen als oedeem van het gezicht, zwelling van de tong, zwelling van het inwendige strottenhoofd met een vernauwing van de luchtwegen, ademnood, tachycardie, daling van de bloeddruk tot levensbedreigende shock toe. Als één van deze symptomen zich voordoet, wat zelfs kan gebeuren bij het eerste gebruik, is onmiddellijke medische hulp nodig.  De symptomen van aseptische meningitis met nekstijfheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of vertroebeld bewustzijn werden waargenomen bij inname van ibuprofen. Patiënten met auto-immuunziekten (SLE, gemengde bindweefselziekte) blijken hiervoor meer aanleg te hebben.
<b>Psychische stoornissen</b>	Zeer zelden	Psychotische reacties, depressie.
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Soms	Stoornissen van het centrale zenuwstelsel zoals hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid.
<b>Oogaandoeningen</b>	Soms	Gezichtsstoornissen.
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Zelden	Tinnitus.
<b>Hartaandoeningen</b>	Zeer zelden	Hartkloppingen, hartfalen, myocardinfarct.
	Niet bekend	Kounis-syndroom
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Zeer zelden	Arteriële hypertensie, vasculitis.
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Vaak	Gastro-intestinale klachten zoals maagzuur, buikpijn, misselijkheid, braken, winderigheid, diarree, obstipatie en licht gastro-intestinaal bloedverlies dat in uitzonderlijke gevallen bloedarmoede kan veroorzaken.

	Soms	Gastro-intestinale ulcera, mogelijk met bloeding en perforatie. Ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4), gastritis.
	Zeer zelden	Oesofagitis, pancreatitis, de vorming van intestinale diafragma-achtige vernauwingen. De patiënt moet worden geïnstrueerd het geneesmiddel te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen wanneer ernstige pijn in de bovenbuik of melaena of haematemesis optreedt.
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Zeer zelden	Leverfunctiestoornissen, leverschade, vooral bij langdurige behandeling, leverfalen, acute hepatitis.
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Soms	Diverse huiduitslag.
	Zeer zelden	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse). Alopecia. In uitzonderlijke gevallen kunnen ernstige huidinfecties en complicaties van de zachte weefsels optreden tijdens een varicella-infectie (zie ook "Infecties en parasitaire aandoeningen").
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS) Acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP) Fotosensitiviteitsreacties
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Zelden	Nier-weefschade (papillaire necrose) en verhoogde concentraties urinezuur in het bloed kunnen zelden ook optreden.
	Zeer zelden	Oedeem, vooral bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die gepaard kan gaan met acute nierinsufficiëntie. De nierfunctie moet daarom regelmatig worden gecontroleerd.

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Bij kinderen kan inname van meer dan 400 mg/kg symptomen veroorzaken. Bij volwassenen is het dosis-responseffect minder duidelijk afgebakend. De halfwaardetijd bij overdosering is 1,5-3 uur.

### **Symptomen**

De meeste patiënten die klinisch belangrijke hoeveelheden NSAID's hebben ingenomen zullen niet meer ontwikkelen dan misselijkheid, braken, epigastrische pijn, of minder vaak diarree. Tinnitus, hoofdpijn, duizeligheid en gastro-intestinale bloeding kunnen ook optreden. In ernstigere gevallen van vergiftiging wordt toxiciteit waargenomen in het centrale zenuwstelsel. Deze manifesteert zich als sufheid, soms excitatie en desoriëntatie of coma. Incidenteel kunnen patiënten convulsies ontwikkelen. Kinderen kunnen ook myoclonische krampen ontwikkelen. Bij ernstige vergiftiging kan metabole acidose optreden en de protrombinetijd/INR kan verlengd zijn, waarschijnlijk als gevolg van interferentie met de werking van circulerende stollingsfactoren. Acuut nierfalen, leverschade, flauwvallen, hypotensie, nystagmus, hypothermie, ademhalingsdepressie en cyanose kunnen optreden. Bij astmapatiënten is verergering van astma mogelijk. Langdurig gebruik in hogere doseringen dan aanbevolen of overdosering kan leiden tot renale tubulaire acidose en hypokaliëmie.

### **Behandeling**

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend en omvat het vrijhouden van de luchtwegen en controle van de cardiale en vitale functies totdat de patiënt stabiel is. Overweeg orale toediening van geactiveerde kool als de patiënt zich aanmeldt binnen 1 uur na inname van een potentieel toxische hoeveelheid. Frequente en langdurige convulsies dienen te worden behandeld met intraveneus diazepam of lorazepam. Geef in geval van astma bronchodilatoren.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Ontstekingsremmers en antirheumatica, niet-Steroïden; propionzuurderivaten, ATC-code: M01AE01  
Ibuprofenlysine is het lysinezout van ibuprofen.

#### Werkingsmechanisme

Ibuprofen is een niet-steroïde ontstekingsremmend geneesmiddel (NSAID) dat in conventionele dierexperimentele ontstekingsmodellen heeft bewezen effectief te zijn via remming van prostaglandinesynthese. In mensen vermindert ibuprofen ontstekingspijn, zwelling en koorts. Verder heeft ibuprofen een reversibel remmend effect op de ADP- en collageen-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie. Na orale toediening valt ibuprofenlysine uiteen in ibuprofenzuur en lysine. Lysine heeft geen farmacologische activiteit. De farmacologische eigenschappen van ibuprofenlysine zijn daarom dezelfde als die van ibuprofenzuur.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

De meeste farmacokinetische gegevens verkregen na toediening van ibuprofenzuur gelden ook voor ibuprofenlysine.

### Absorptie

Bij orale toediening wordt ibuprofen gedeeltelijk geabsorbeerd in de maag en daarna volledig in de dunne darm. Piekplasmaconcentraties treden op 1-2 uur na toediening van ibuprofenzuur in vaste orale farmaceutische vorm met directe afgifte. Ibuprofen wordt echter sneller geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal na toediening van farmaceutische vormen met ibuprofenlysine, met piekplasmaconcentraties ongeveer 35 minuten na toediening in nuchtere toestand (met verwijzing naar BE studie UBI-1760-1712 in 2012).

### Distributie

Plasmaproteïnebinding van ongeveer 99%.

### Biotransformatie

Ibuprofen wordt gemetaboliseerd in de lever (hydroxylering, carboxylering).

### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde personen en mensen met lever- en nierziekten is 1,8 - 3,5 uur. De farmacologisch inactieve metabolieten worden volledig geëlimineerd, voornamelijk via de nieren (90%), maar ook via de gal.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen in dieronderzoek werd voornamelijk waargenomen als laesies en ulceraties in het maag-darmkanaal. *In vitro* en *in vivo* studies gaven geen klinisch relevant bewijs voor potentieel mutagene effecten van ibuprofen. Bij studies in ratten en muizen werd geen bewijs gevonden voor carcinogene effecten van ibuprofen. Ibuprofen leidde tot inhibitie van de ovulatie bij konijnen alsook tot verstoring van implantaties bij verscheidene diersoorten (konijn, rat, muis). Experimentele studies hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert. Bij voor de moeder toxische doseringen werd een verhoogde incidentie van misvormingen waargenomen (bijv. een ventrikelseptumdefect).

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### *Tabletkern:*

'Gesilicifitseerde' microkristallijne cellulose bevat: microkristallijne cellulose en siliciumdioxide, colloïdaal watervrij  
Copovidon  
Natriumcroscarmellose (E468)

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat (E470b)  
Talk (E553b)

#### *Filmomhulsel:*

Hypromellose (E464)  
Titaniumdioxide (E171)  
Polydextrose  
Talk (E553b)  
Maltodextrine  
Triglyceriden (middellange keten)  
Ponceau 4R aluminiumlak (E124)  
Zonnegeel aluminiumlak (E110)  
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)  
Natriumcarmellose (E466)  
Glucosemonohydraat  
Parelpigment gebaseerd op Mica (mica/titaniumdioxide) (E555/E171)  
Sojalecithine (E322)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van hard transparant PVC/Al folie of in wit ondoorzichtig PVC/Al folie versterkt met een polyesterlaag. Elke blisterverpakking bevat 10 tabletten. Gelithografeerde kartonnen doos met 1 (10 tabletten) of 2 (20 tabletten) blisterverpakkingen en een bijsluiter binnenin.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

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

INN-FARM d.o.o.  
Maleševa ulica 014  
1000 Ljubljana  
Slovenië

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

IBUPROFEN InnFarm 200 mg, filmomhulde tabletten

RVG 113076

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 oktober 2014

Datum van verlenging van de vergunning: 6 juli 2019

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.9: 5 december 2024