

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pathofen 100 mg, zachte kauwcapsules

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke zachte kauwcapsule bevat 100 mg ibuprofen.

Hulpstoffen met bekend effect:

Glucose, 358,1 mg per kauwcapsule

Sucrose, 251,6 mg per kauwcapsule

Lecithine afkomstig van sojaolie, 0.01 mg per kauwcapsule

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Zachte kauwcapsules

Een licht tot donker gele, rechthoekige zachte kauwcapsule met een kardinaalteken (#) in witte inkt. Typische afmetingen van de zacht gelatine capsule zijn circa 5 tot 8 mm breed en circa 15 tot 17 mm lang.

**4. KLINISCHE GEGEVENS****4.1 Therapeutische indicaties**

Voor de kortdurende symptomatische behandeling van lichte tot matige pijn zoals hoofdpijn, menstruatiepijn, tandpijn, en koorts en pijn geassocieerd met verkoudheid.

**4.2 Dosering en wijze van toediening**Dosering

Voor oraal gebruik en uitsluitend voor kortdurend gebruik.

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).

Gebruik bij kinderen van 20 tot 39 kg (7 - 11 jaar)

De dosering in kinderen is gebaseerd op het lichaamsgewicht. Als vuistregel dient er 5 tot 10 mg/kg lichaamsgewicht per dosis gegeven te worden.

De maximale dagelijkse hoeveelheid van Pathofen 100 mg is 20 – 30 mg/kg lichaamsgewicht. De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid kan als volgt bereikt worden:

Lichaamsgewicht (kg)	Leeftijd (jaar)	Dosering	Maximale dagelijkse hoeveelheid
20-29	7 – 9	200 mg ibuprofen (twee capsules)	600 mg ibuprofen (zes capsules)
30-39	10 – 11	300 mg ibuprofen (drie capsules)	900 mg ibuprofen (negen capsules)

Doseringen moeten ongeveer elke 6 tot 8 uur gegeven worden (of met een minimum van 6 uur tussen elke dosering) indien nodig.

Het wordt afgeraden om dit middel aan kinderen jonger dan 7 jaar te geven of aan kinderen die minder dan 20 kg wegen.

#### Volwassenen en adolescenten van $\geq 40$ kg (12 en ouder)

Start met 200 mg of 400 mg ibuprofen. Indien nodig, kunnen extra doses van 200 mg of 400 mg ibuprofen (2 of 4 capsules) worden ingenomen. Doseringinterval moet worden gekozen in overeenstemming met de waargenomen symptomen en de maximale aanbevolen dagelijkse dosis. Doseringinterval mag niet minder zijn dan 6 uur. Maximale dagelijkse hoeveelheid van 1200 mg ibuprofen binnen een periode van 24 uur mag niet worden overschreden.

Lichaamsgewicht (Leeftijd)	Dosering	Maximale dagelijkse hoeveelheid
$\geq 40$ kg (volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar)	200 mg of 400 mg ibuprofen (2 of 4 capsules)	1200 mg ibuprofen (12 capsules)

Bij kinderen en adolescenten van 7 tot 17 jaar, dient een arts te worden geraadpleegd als na 3 dagen de symptomen niet over zijn of juist erger worden. Bij volwassenen wordt geadviseerd een arts te raadplegen als er geen verbetering is opgetreden na 3 dagen in het geval van koorts of 4 dagen in het geval van pijn.

#### Ouderen

Dosisverlaging is niet vereist bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

#### Nierinsufficiëntie:

Er is geen dosisverlaging vereist bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

#### Leverinsufficiëntie:

Er is geen dosisverlaging vereist bij patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis (patiënten met ernstige leverbeschadiging, zie rubriek 4.3).

#### Wijze van toediening

Voor orale toediening.

Het product moet eerst worden gekauwd voordat het wordt doorgeslikt. U hoeft geen water te gebruiken bij het innemen van de capsules.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor ibuprofen, pinda's of soja of voor één van de hulpstoffen in rubriek 6.1.

Patiënten die eerder een overgevoeligheidsreactie hebben gehad (bijvoorbeeld astma, rhinitis, angio-oedeem of urticaria) in reactie op acetylsalicylzuur of andere niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's).

Actieve maagzweer/-bloeding of voorgeschiedenis van recidiverende maagzweer/-bloeding (twee of meer afzonderlijke episoden van bewezen ulceratie of bloeding).

Voorgeschiedenis van maagdarmbloedingen of –perforatie gerelateerd aan eerdere behandeling met NSAID's.

Patiënten met ernstig leverfalen, ernstig nierfalen of ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV) (zie rubriek 4.4).

Het laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Cerebrovasculaire of andere actieve bloedingen.

Bij onverklaarbare bloedstollingsstoornis.

Zware uitdroging (veroorzaakt door overgeven, diarree of onvoldoende vochtinname).

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

*Respiratoire effecten:*

Bronchospasmen kan zich voordoen bij patiënten die lijden of hebben geleden aan bronchiale astma of allergische aandoeningen.

*Andere NSAID's:*

Het gelijktijdig gebruik van ibuprofen met NSAID's inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2 remmers moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

*SLE en gemengde bindweefselziekte:*

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

*Porfyrimetabolisme:*

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met congenitale stoornis van het porfyrimetabolisme (bijvoorbeeld acute intermitterende porfyrie).

*Renaal:*

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

Er bestaat een risico op een nierfunctiestoornis bij kinderen en adolescenten die uitgedroogd zijn.

In het algemeen, gebruik van pijnstillers, vooral bij co-medicatie, kan leiden tot langdurige ernstige nierproblemen met het risico op nierfalen (analgetische nefropathie).

*Hepatisch:*

Leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.8).

*Operatie:*

Voorzichtigheid is geboden direct na een zware operatieve ingreep.

*Allergie:*

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die een allergische reactie vertonen op andere stoffen, aangezien er bij hen ook sprake is van een verhoogd risico op overgevoelighedsreacties bij gebruik van Pathofen 100 mg, zachte kauwcapsules.

Bij patiënten die last hebben van hooikoorts, neuspoliepen of chronische ademhalingsaandoeningen, bestaat een verhoogd risico dat zich allergische reacties voordoen. Deze kunnen zich voordoen als astma-aanvallen (analgetisch astma), Quincke's oedeem of urticaria.

Ernstige acute overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) worden zeer zelden waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoelighedsreactie na het gebruik van Pathofen 100 mg moet de therapie worden gestopt. Gespecialiseerd personeel dient de vereiste maatregelen te nemen die in overeenstemming is met de symptomen.

*Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten:*

Voorzichtigheid (overleg met de arts of apotheker) is geboden voor aanvang van de behandeling bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen aangezien vochtretentie, hypertensie en oedeem zijn gerapporteerd gerelateerd aan een 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.

Gevallen van het Kounis-syndroom zijn gemeld bij patiënten die worden behandeld met Pathofen 100 mg zachte kauwcapsules. Het Kounis-syndroom is gedefinieerd als cardiovasculaire symptomen die samenhangen met een allergische of overgevoelighedsreactie die gepaard gaat met vernauwing van de kransslagaders en die mogelijk kan leiden tot een myocardinfarct.

*Verminderde vruchtbaarheid van vrouwen:*

Er zijn enkele aanwijzingen dat middelen die de cyclo-oxygenase / prostaglandine synthese remmen de vruchtbaarheid van vrouwen kunnen verminderen door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar door het staken van de behandeling.

*Gastro-intestinale effecten:*

NSAID's dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn), aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie, die mogelijk fataal kan zijn, is voor alle NSAID's op willekeurige momenten tijdens de behandeling gemeld, met of zonder waarschuwend verschijnselen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen.

Het risico op een gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij verhoging van de NSAID doses en bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, vooral in geval van

complicaties met hemorragie of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling beginnen met de laagst beschikbare dosis. Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpompremmers) moet worden overwogen bij deze patiënten, en bij patiënten bij wie gelijktijdige toediening noodzakelijk is van acetylsalicylzuur in lage dosering of andere middelen die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, in het bijzonder ouderen, moeten elke ongebruikelijke buikklacht (vooral gastro-intestinale bloeding) melden, in het bijzonder in de beginfasen van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met comedicaatie die het risico van ulceratie of bloeding zouden kunnen verhogen, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of trombocytenuitstroomremmers als acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Indien een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die ibuprofen gebruiken, moet de behandeling worden gestaakt.

*Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's):*

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's), 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), hetgeen levensbedreigend of fataal kan zijn, zijn gemeld in verband met het gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.8). De meeste van deze reacties deden zich voor binnen de eerste maand. Als tekenen en symptomen optreden die kunnen wijzen op deze reacties, moet ibuprofen onmiddellijk worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling worden overwogen (zoals van toepassing).

In uitzonderlijke gevallen kan varicella ernstige infectieuze complicaties van huid en weke delen veroorzaken. Tot op heden kan de bijdragende rol van NSAID's bij de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. In geval van varicella wordt dan ook aanbevolen Pathofen voor kinderen 7 jaar en ouder 100 mg kauwcapsules, zacht niet te gebruiken.

*Maskeren van symptomen van onderliggende infecties:*

Pathofen 100 mg zachte kauwcapsule 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 Pathofen 100 mg 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.

*Stollingsfunctie:*

Aangezien NSAIDs de stollingsfunctie kunnen verstoren, dienen zij met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met idiopathische trombocytopenische purpura (ITP), intracraniale bloeding en bloedende diathesis.

*Andere opmerkingen:*

- Bijwerkingen kunnen worden geminimaliseerd door de laagste dosis in te nemen voor de kortst mogelijke tijd die nodig is om de symptomen te bestrijden (zie rubrieken Gastro-intestinale effecten en Cardiovasculaire effecten hieronder).

- Ouderen hebben een verhoogde frequentie van bijwerkingen door NSAID's, vooral gastro-intestinale bloeding en perforatie die fataal kunnen aflopen.
- Bij langdurige toediening van Pathofen 100 mg, is een regelmatige controle van de leverwaarden, de nierfunctie en het bloedbeeld vereist.
- Langdurig gebruik van elk type pijnstiller voor het bestrijden van hoofdpijn kan deze verergeren. Als deze situatie optreedt of wordt vermoedt, moet medisch advies worden ingewonnen en moet de behandeling worden gestaakt. De diagnose van medicatiegerelateerde hoofdpijn moet worden vermoedt bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of juist door) het regelmatig gebruik van hoofdpijnmedicatie.
- Sommige bijwerkingen, vooral de bijwerkingen van het maag-darmstelsel of het centrale zenuwstelsel, kunnen eerder optreden wanneer alcohol gelijktijdig gebruikt wordt met Pathofen 100 mg, zachte kauwcapsules.
- NSAID's kunnen de symptomen van infecties en koorts verbergen.
- Dit geneesmiddel bevat glucose. Patiënten met zeldzame erfelijke galactose-intolerantie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.
- Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.
- Pathofen 100 mg bevat lecithine afkomstig van sojaolie. Patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's of soja mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.
- Pathofen 100 mg bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule en is in wezen "natrium-vrij".

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere NSAID's, inclusief cyclo-oxygenase-2 remmers: vermijd gelijktijdig gebruik van twee of meer NSAID's aangezien dit het risico op bijwerkingen kan vergroten (zie rubriek 4.4).

Acetylsalicylzuur: Gelijktijdige behandeling van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt meestal niet aangeraden omdat het de kans op bijwerkingen vergroot.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op 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).

##### **Ibuprofen moet met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met:**

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

Antihypertensiva (ACE-remmers, bèta-blokkers zoals atenolol, angiotensine-II receptor-antagonisten) en diuretica: NSAID's kunnen het effect van deze middelen verminderen. Diuretica kunnen het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen.

Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie), kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer, bètablokker of angiotensine-II-antagonist en middelen die cyclo-oxygenase remmen, tot verdere verslechtering van de nierfunctie leiden, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat meestal omkeerbaar is. Daarom moet de co-dosering met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende worden gehydrateerd en er moet worden overwogen de nierfunctie te controleren na de start van gelijktijdige therapie en periodiek daarna. In het bijzonder, gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica kan het risico op hyperkaliëmie verhogen.

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

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

Hartglycosiden: NSAID's kunnen hartfalen verergeren, GFR reduceren en de plasma glycoside concentratie verhogen. Bij gelijktijdig gebruik met digoxine, kan het effect van digoxine verhoogd worden in de serum. Bij correct gebruik (maximaal 3 of 4 dagen), een controle van de serum digoxine is in de regel niet vereist.

Lithium en fenytoïne: er zijn aanwijzingen dat de plasmaspiegels van deze geneesmiddelen mogelijk kunnen worden verhoogd bij gelijktijdig gebruik met ibuprofen. Bij correct gebruik (maximaal 3 of 4 dagen) is controle van de plasmaspiegels van lithium en fenytoïne doorgaans niet nodig.

Probenecide en sulfinpyrazon: geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten kunnen de uitscheiding van ibuprofen vertragen.

Methotrexaat: potentieel een verhoging van de plasmaconcentratie van methotrexaat.

Ciclosporine: verhoging van het risico op nefrotoxiciteit.

Mifepriston: NSAID's mogen 8-12 dagen na inname van mifepristone niet worden gebruikt, omdat NSAID's het effect van mifepriston kunnen verminderen.

Tacrolimus: het risico op nefrotoxiciteit is mogelijk verhoogd als NSAID's en tacrolimus gelijktijdig worden toegediend.

Zidovudine: verhoogd risico op hematologische toxiciteit als NSAID's en zidovudine gelijktijdig worden toegediend. Er is bewijs voor een verhoogd risico op gewrichtsbloedingen en hematoom bij HIV-positieve hemofiliepatiënten die gelijktijdig met zidovudine en ibuprofen worden behandeld.

Chinolonantibiotica: gegevens uit onderzoek met dieren tonen aan dat NSAID's het risico van convulsies met chinolonantibiotica kunnen verhogen. Bij patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken, kan sprake zijn van een verhoogd risico op het ontstaan van convulsies.

Orale hypoglykemie middelen: remming van het metabolisme van sulfonylureummiddelen, verlengde halfwaardetijd en verhoogd risico op hypoglykemie.

Aminoglycosiden: NSAID's kunnen de uitscheiding van aminoglycosiden verminderen. Voorzichtigheid is geboden met co-medicatie van ibuprofen en aminoglycosiden bij kinderen.



CYP2C9 remmers: Gelijktijdig gebruik van ibuprofen met CYP2C9 remmers kunnen het effect van ibuprofen verhogen (CYP2C9 substraat). In een studie met voriconazol en fluconazol (CYP2C9 remmers), een verhoogde S(+)-ibuprofen gehalte van 80 tot 100% is gerapporteerd. Verlaging van de dosering van ibuprofen dient overwogen te worden bij gelijktijdig gebruik met CYP2C9 remmers, vooral in het geval een hoge dosering van ibuprofen gelijktijdig wordt gebruikt met voriconazol en fluconazol.

Baclofen: Baclofen-toxiciteit kan zich ontwikkelen bij het gelijktijdig gebruik met ibuprofen.

Ritonavir: Ritonavir kan de plasmaconcentraties van NSAID's verhogen.

Captopril: Experimentele studies hebben aangetoond dat ibuprofen remmend effect heeft op de natriumuitscheiding van captopril.

Colestyramine: Bij gelijktijdige toediening van ibuprofen en cholestyramine wordt de absorptie van ibuprofen vertraagd en verlaagd (25%). Deze geneesmiddelen moeten met een tussenpauze van enkele uren worden toegediend.

Kruidenextracten: Ginkgo biloba kan het risico op bloedingen met NSAID's verhogen.

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

##### Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of de ontwikkeling van het embryo/de foetus.

Gegevens afkomstig van epidemiologische onderzoeken suggereren een verhoogd risico op een miskraam en malformatie van het hart en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege fase van de zwangerschap. Het risico op cardiovasculaire misvorming was verhoogd van minder dan 1% naar ongeveer 1,5%. Het risico zou toenemen met de dosis en de duur van de behandeling. Aangetoond is dat bij dieren toediening van een prostaglandinesyntheseremmer leidt tot een toename van verlies van de vrucht vóór en na implantatie en van embryo-foetale letaliteit. Daarnaast is melding gemaakt van een verhoogde incidentie van verschillende malformaties, waaronder cardiovasculaire, bij dieren die tijdens de periode van organogenese een prostaglandinesyntheseremmer toegediend hadden gekregen.

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. 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 in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien ibuprofen wordt gebruikt door vrouwen die zwanger proberen te raken of zich in het eerste en 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 worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met ibuprofen moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers

- de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven)
- de moeder en de neonat aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:
  - mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een aggregatieremmend effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden
  - remming van uteruscontracties, wat leidt tot een uitgestelde of verlengde bevalling.

In verband hiermee is ibuprofen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie de rubrieken 4.3 en 5.3).

#### Borstvoeding

Ibuprofen en zijn metabolieten zijn alleen in zeer lage concentraties aangetoond in de moedermelk. Aangezien hiervan tot op heden geen schadelijke effecten op zuigelingen bekend zijn, is het in het algemeen niet nodig om de borstvoeding te onderbreken tijdens kortdurend gebruik met de aanbevolen dosis (zie rubriek 4.2).

#### Vruchtbaarheid

Er zijn enkele aanwijzingen dat middelen die de cyclo-oxygenase / prostaglandine synthese remmen de vruchtbaarheid van vrouwen kunnen verminderen door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar door het staken van de behandeling.

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

Pathofen 100 mg, zachte kauwcapsules hebben geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De lijst met de volgende bijwerkingen bevat alle bekende bijwerkingen die zijn gerapporteerd tijdens de behandeling met ibuprofen, waaronder de langdurige behandeling met hoge doses bij reumapatiënten. De vermelde frequenties, verwijzen naar het korte termijngebruik van dagelijkse doses tot maximaal 1200 mg ibuprofen voor orale doseringsvormen en een maximum van 1800 mg voor zetpillen.

Bij de volgende bijwerkingen moet worden verklaard dat deze overwegend dosisafhankelijk zijn en per individu verschillen.

Bijwerkingen die zijn geassocieerd met ibuprofen worden hieronder weergegeven, gerangschikt per orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: 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 (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Bijwerkingen zijn meestal dosisafhankelijk, met name het risico op het optreden van gastro-intestinale bloedingen die afhankelijk is van het doseringsbereik en de duur van de behandeling. Maagzweren, perforatie of GI-bloeding, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen optreden (zie rubriek 4.4).

Misselijkheid, braken, diarree, winderigheid, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melena, bloed braken, ulceratieve stomatitis, exacerbatie (verergering) van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Gastritis is minder vaak waargenomen.

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

Klinische studies suggereren dat het gebruik van ibuprofen, met name in hoge doses (2400 mg per dag), kan worden geassocieerd met een klein verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Verergering van ontsteking door een infectie (bijv. ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) geassocieerd met het gebruik van bepaalde pijnstillers (NSAID's) is gerapporteerd. Dit wordt mogelijk geassocieerd met het werkingsmechanisme van de niet-steroïde ontstekingsremmende medicijnen.

Als er tekenen van een infectie optreden of verergeren tijdens het gebruik van Pathofen 100 mg, dient de patiënt onmiddellijk een arts te raadplegen. Er moet worden onderzocht of er een indicatie is voor een antimicrobiële / antibiotische therapie.

Het bloedbeeld moet regelmatig worden gecontroleerd bij langdurige therapie.

De patiënt moet de instructie krijgen om een arts onmiddellijk te informeren en niet langer Pathofen 100 mg in te nemen als de symptomen van overgevoeligheidsreacties optreden, welke zelfs bij het eerste gebruik kunnen voorkomen.

De patiënt moet geadviseerd worden om met het gebruik van dit geneesmiddel te stoppen en onmiddellijk naar een arts te gaan in geval er ernstige pijn in de bovenbuik of melena of een hematoomontstaat.

Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden:	Verergering van ontstekingen veroorzaakt door een infectie (bijv. ontwikkeling van necrotiserende fasciitis), in uitzonderlijke gevallen kunnen ernstige huidinfecties en weke delencomplicaties optreden tijdens een varicella-infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Hematopoëtische aandoeningen (bloedarmoede, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytose). De eerste tekenen kunnen koorts, keelpijn, oppervlakkige zweren in de mond, griepachtige symptomen, ernstige uitputting, neus- en huidbloedingen en blauwe plekken zijn. In dergelijke gevallen moet de patiënt worden geadviseerd om met dit geneesmiddel te stoppen, zelfmedicatie met analgetica of antipyretica te vermijden en een arts te raadplegen.
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheidsreacties bestaande uit <sup>1</sup>
	Soms	Netelroos en jeuk
	Zeer zelden	Ernstige overgevoeligheidsreacties. Symptomen kunnen zijn: zwelling van het gezicht, tong en laryngeus, dyspneu, tachycardie, hypotensie (anafylaxie, angio-oedeem of ernstige shock). Verergering van astma
	Niet bekend	Ademhalingsreactie bestaande uit astma, bronchospasme of dyspneu
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Psychotische reacties en depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Centrale zenuwstelselstoornis zoals hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid
	Zeer zelden	Aseptische meningitis <sup>2</sup>
Oogaandoeningen	Soms	Zicht stoornissen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	Tinnitus

Hart aandoeningen	Zeer zelden	Hartkloppingen, hartfalen en oedeem Myocardinfarct
	Niet bekend	Kounis-syndroom
Bloedvat-aandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie, vasculitis
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Vaak	Maag- en darmklachten zoals buikpijn, misselijkheid en dyspepsie. Diarree, winderigheid, constipatie, brandend maagzuur, braken en lichte gastro-intestinale bloedverliezen die in uitzonderlijke gevallen bloedarmoede kunnen veroorzaken
	Soms	Peptische ulcera, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, ulceratieve stomatitis, verslechtering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4), gastritis
	Zeer zelden	Oesofagitis, vorming van intestinale diafragmaachtige vernauwingen, pancreatitis.
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Hepatische disfunctie, leverschade, vooral bij langdurige therapieën, leverfalen, acute hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Verschillende soorten huiduitslag
	Zeer zelden	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse), alopecia
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS), Acut gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), fotosensitiviteitsreacties
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Nierweefselbeschadiging (papilnecrose) en verhoogde ureumconcentraties in het bloed kunnen in zeldzame gevallen optreden, verhoogde urinezuurconcentraties in het bloed
	Zeer zelden	Oedeemvorming, in het bijzonder bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die gepaard kan gaan met acute nierinsufficiëntie.
Onderzoeken	Zelden	Verminderde hemoglobine-concentraties

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

<sup>1</sup>Overgevoelighedsreacties zijn gemeld bij behandeling met ibuprofen. Deze kunnen bestaan uit:

- niet-specifieke allergische reacties en anafylaxie
- reactiviteit van het ademhalingsstelsel, zoals astma, verergerde astma, bronchospasmen of dyspneu

- c) verschillende huidreacties, inclusief verschillende soorten huiduitslag, pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem en zeldzaam voorkomende exfoliatieve en bulleuse dermatose (inclusief toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson Syndroom en erythema multiforme).

<sup>2</sup>Het werkingsmechanisme van de niet-steroïde ontstekingsremmers is niet volledig bekend. De beschikbare gegevens over NSAID-gerelateerde aseptische meningitis wijzen echter op een immuunreactie (door een tijdelijke relatie met de inname van geneesmiddelen en het verdwijnen van symptomen na stopzetting van het geneesmiddel). Met ibuprofen zijn in enkele gevallen de verschijnselen van aseptische meningitis met nekstijfheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of bewustzijnsvermindering waargenomen. Patiënten die reeds een auto-immuunziekte (SLE, gemengde bindweefselziekte) hebben, lijken hiervoor gevoelig te zijn.

#### 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 ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

Inname van meer dan 400 mg/kg kan symptomen veroorzaken bij kinderen. Bij volwassenen is het dosis-respons effect minder duidelijk. De halfwaardetijd bij een overdosering is 1,5 tot 3 uur.

Bij ernstige vergiftiging kan stofwisselingsacidose voorkomen.

#### Symptomen

De meeste patiënten die een klinisch relevante hoeveelheid van NSAID's hebben ingenomen zullen alleen maar misselijkheid, braken, pijn in de bovenbuik, of meer zelden diarree krijgen. Nystagmus, wazig zien, tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloeding zijn ook mogelijk. Bij meer ernstige vergiftiging uit de toxiciteit zich in het centraalzenuwstelsel, zichtbaar als vertigo, duizeligheid, sufheid, en af en toe excitatie en disoriëntatie of coma. Af en toe ontwikkelen patiënten convulsies. Bij ernstige vergiftiging kan metabole acidose optreden. Hypothermie en hyperkaliëmie kunnen optreden en de protrombine tijd/INR kan zijn verlengd, waarschijnlijk door interferentie met de acties van circulerende stollingsfactoren. Acut nierfalen en leverbeschadiging, hypotensie, ademhalingsdepressie en cyanose kan optreden. Exacerbatie van astma is mogelijk in astma patiënten.

#### Management

Het management moet symptomatisch en ondersteunend zijn, inclusief het onderhouden van het openhouden van de luchtwegen en het controleren van hartklachten en vitale functies totdat de patiënt stabiel is. Overweeg orale toediening van actieve kool als de patiënt zich binnen 1 uur na inname van een potentieel toxische hoeveelheid presenteert.

Als convulsies vaak voorkomen of verlengd zijn moeten ze worden behandeld met intraveneus diazepam of lorazepam. Geef bij astma middelen die de bronchiën verwijden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ontstekingsremmende en anti-reumatische geneesmiddelen, niet-steroiden; propionzuurderivaat. ATC-code: M01A E01

Ibuprofen is een propionzuurderivaat NSAID dat zijn werkzaamheid heeft aangetoond door inhibitie van de prostaglandine synthese. In mensen vermindert ibuprofen ontstekingspijn, zwelling en koorts. Verder remt ibuprofen reversibel de trombocytenuitstrooming.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect remt van lage doseringen acetylsalicylzuur op trombocytenuitstrooming, wanneer deze gelijktijdig worden toegediend. Sommige farmacodynamische studies tonen aan dat, wanneer een enkele dosis ibuprofen van 400 mg werd ingenomen binnen 8 uur voor of binnen 30 minuten na inname van acetylsalicylzuur met directe afgifte (81 mg), er een verminderd effect van acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of trombocytenuitstrooming optrad. Er zijn nog onzekerheden met betrekking tot de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, maar de mogelijkheid dat normaal, langdurig gebruik van ibuprofen de cardioprotectieve werking van lage doseringen acetylsalicylzuur kan verlagen, kan niet worden uitgesloten. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen klinische relevante effecten verwacht (zie rubriek 4.5).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- **Absorptie:** Bij oraal gebruik wordt ibuprofen al gedeeltelijk geabsorbeerd in de maag, om vervolgens volledig opgenomen te worden in de dunne darm.
- **Distributie:** Plasma-eiwitbinding is ongeveer 99%. Pieksplasmaconcentraties worden waargenomen 1-2 uur na toediening van ibuprofen als zachte capsules.
- **Biotransformatie:** Na hepatische metabolisatie (hydroxylering, carboxylering), worden de farmacologisch inactieve metabolieten volledig geëlimineerd, voornamelijk via de nieren (90%), maar via het gal.
- **Eliminatie:** De halfwaardetijd bij gezonde personen en mensen met lever- en nierziekten is 1,8 - 3,5 uur.

In een beperkt aantal studies is ibuprofen in de moedermelk aangetoond in zeer lage concentraties.

De farmacokinetische eigenschappen van ibuprofen bij kinderen zijn vergelijkbaar met volwassenen.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen in dierexperimenten bestond voornamelijk uit laesies en ulceraties in het maag-darmkanaal. *In-vitro* en *in-vivo* studies gaven geen klinisch relevant bewijs voor 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 in ratten en konijnen hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert. Na toediening van voor de moeder toxische doseringen werd een verhoogde incidentie van misvormingen (ventriculair septum defecten) waargenomen bij de nakomelingen van ratten.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Gelatine

Gezuiverd water  
Vloeibare glucose  
Sucrose  
Fumaarzuur (E297)  
Sucralose  
Citroenzuur (E330)  
Acesulfame K (E950)  
Disodium edetate  
Glycerine  
Natuurlijke sinaasappelsmaak\*

\*dit bevat: (R)-p-mentha-1,8-dieen (d-limoneen), ethylacetaat en alfa-pineen

#### Capsule opdruk

Opacode wit NS-78-18011\*\*

\*\*de inkt bevat: Gezuiverd water, titaandioxide (E171), propyleenglycol, isopropyl alcohol, HPMC 2910/hypromellose 3cP (E464)

#### Hulpstoffen

MCT  
Isopropyl alcohol  
Lecithine

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet bewaren boven 30°C.

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

Blisterverpakkingen van PVC/PE/PVdC/Al, verpakt in kartonnen doosjes.  
Elk doosje bevat 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 of 32 capsules.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Patheon softgels B.V. (trading as Banner Pharmacaps Europe)  
De Posthoornstraat 7  
5048 AS Tilburg  
Nederland

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

RVG 123962

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 januari 2019

Datum van verlenging: 25 januari 2024

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

Laatste wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 15 januari 2024