

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Advil, dragees 200 mg

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Advil bevat 200 mg ibuprofen per dragee  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Dragees

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Koorts en pijn bij griep en verkoudheid of na vaccinatie  
Kiespijn  
Hoofdpijn  
Menstratiepijn  
Spier- en gewrichtspijn

Advil dragees 200 mg is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen in de leeftijd van 12 tot 18 jaar.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Koorts en pijn bij griep en verkoudheid of na vaccinatie, kiespijn, hoofdpijn, menstratiepijn, spier- en gewrichtspijn:

Voor volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar en 18 jaar is de eerste dosis 400 mg, zonodig gevolgd door 200-400 mg per keer; maximaal 1200 mg per etmaal. Wanneer dit geneesmiddel langer dan 3 dagen nodig is bij adolescenten en jongeren tussen 12 jaar en 18 jaar, of wanneer de symptomen verergeren, dient het patiënt een arts te raadplegen.

Dosering voor kinderen boven 30kg:

20 mg per kg lichaamsgewicht verdeeld over 3-4 giften per dag.

Wijze van toediening

De dragee in zijn geheel met ruime hoeveelheid vloeistof innemen.

De aanbevolen dosering niet overschrijden.

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).

Niet voor gebruik door kinderen jonger dan 12 jaar.

#### 4.3. Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

- astma-aanvallen of overgevoelighedsreacties na gebruik van andere prostaglandine-synthetaseremmers in de anamnese.
- ernstige nier- en/of leverinsufficiëntie.
- patiënten met hemorragische diathese en patiënten die met antistollingsmiddelen worden behandeld.
- ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV)
- het eerder optreden van gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van NSAID gebruik.
- actief, of eerder herhaaldelijk optredend maagzweer/bloeding (twee of meer duidelijk periodes van bewezen ulceratie of bloeding)
- her derde trimester van de zwangerschap

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

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4,2 en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder)

##### *Ouderen*

Ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAIDs, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, welke fataal kunnen zijn.

##### *Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten*

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen is voorzichtigheid geboden (overleg met arts of apotheker) voorafgaand aan de behandeling. Vochtretentie, hypertensie en oedeem zijn gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAIDs.

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 Advil. Het Kounis-syndroom wordt omschreven als cardiovasculaire symptomen als gevolg van een allergische of overgevoelighedsreactie, die kunnen leiden tot vernauwing van de kransslagaders en mogelijk tot een myocardinfarct.

##### *Gastro-intestinale effecten*

Het gebruik van Advil met andere NSAIDs inclusief selectieve COX-2 remmers dient te worden vermeden.

##### *Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie*

Gastro intestinale bloeding, ulceratie en perforatie welke fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van alle NSAIDs gedurende ieder moment van de behandeling, met of zonder waarschuwende symptomen of eerder optreden van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen.

Het risico van gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie is groter bij hogere doseringen, het eerder optreden van ulceratie, met name indien gecompliceerd door bloeding en perforatie en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling te starten met de laagst beschikbare dosering.

Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpompremmers) dient bij deze patiënten overwogen te worden alsmede ook bij patiënten die tegelijkertijd lage doseringen acetylzuur nodig hebben of andere geneesmiddelen gebruiken die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie rubriek 4.5).

Patiënten die eerder last hadden van gastro-intestinale toxiciteit, met name ouderen, dienen ieder ongebruikelijk abdominaal symptoom (met name bloeding) te melden, met name bij het begin van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico van ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropname-remmers en middelen die de plaatjes aggregatie tegengaan zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Wanneer gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die Advil krijgen, dient behandeling gestopt te worden.

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

#### *Dermatologie:*

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's):

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) zijn gemeld, waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, in samenhang met het gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.8). De meeste van deze reacties traden op binnen de eerste maand. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet het gebruik van ibuprofen onmiddellijk worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien nodig).

#### *Overige opmerkingen*

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

In uitzonderlijke gevallen kan varicella aanleiding geven tot besmettelijke ernstige complicaties van de huid en weke delen. Tot op heden kan de bijdragende rol van NSAIDs bij de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Daarom wordt geadviseerd het gebruik van Advil te vermijden indien sprake is van varicella.

Langdurig gebruik van elk type pijnstiller bij hoofdpijn kan bestaande hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of vermoed wordt, moet men een arts raadplegen en moet de behandeling worden stopgezet. Bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of ten gevolge van) het regelmatig gebruik van medicatie bij hoofdpijn, dient men rekening te houden met de diagnose hoofdpijn als gevolg van overmatig gebruik van medicatie.

Voorzichtigheid is eveneens geboden bij bejaarden en bij patiënten met stollingsstoornissen en lever- of nierfunctiestoornissen. Er is een risico op nierfunctiestoornis bij uitdroging bij patiënten tussen 12 jaar en 18 jaar.

Bij het optreden van bloedbeeldafwijkingen of aanzienlijke leverfunctiestoornis dient de behandeling met ibuprofen te worden gestaakt.

Aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn bij een optredende of verslechterende nierfunctiestoornis.

**Maskeren van symptomen van onderliggende infecties**

Advil dragees 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 Advil dragees 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.

Diabetici dienen er rekening mee te houden dat Advil per dragee 54mg suiker bevat.

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

Corticosteroiden: toegenomen risico op gastro-intestinale ulceratie en bloeding.

##### 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 trombocytenaggregatie, 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).

Anticoagulatia: NSAIDs kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4). De prothrombinetijd dient gecontroleerd te worden gedurende de eerste weken bij een gecombineerde behandeling en de dosis van het anticoagulans eventueel te worden aangepast.

Plaatjesagregatie-remmers en selectieve serotonine-heropname-remmers (SSRI's): toegenomen risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4)

Experimentele data geven aan dat ibuprofen het effect van een lage dosis aspirine op de trombocytenaggregatie kan remmen, wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. Echter de beperktheid van deze gegevens en de onzekerheden met betrekking tot extrapolatie van ex vivo data naar de klinische situatie houden in dat er geen harde conclusies kunnen worden getrokken in geval van regelmatig ibuprofen gebruik, en een klinisch relevant effect onwaarschijnlijk wordt geacht in geval van incidenteel ibuprofen gebruik (zie rubriek 5.1)

Thiazide-diuretica: De werkzaamheid van thiazide-diuretica kan verminderd worden, vermoedelijk door met prostaglandinesynthetaseremming in de nier samenhangende natriumretentie.

Betablokkers: De hypotensieve werking van betablokkers kan worden verzwakt.

Fenytöïne: In de literatuur zijn individuele gevallen gemeld van door ibuprofen verhoogde plasmaspiegels van digoxine, fenytoïne en lithium.

## 4.6. Zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Remming van prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandine synthesesremmers in dieren, resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandine synthesesremmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese. Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van Advil dragees 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 Advil dragees in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden gebruikt, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als ibuprofen wordt gebruikt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan Advil dragees worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met Advil dragees 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:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig vernauwing/sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)
- renale disfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot nierfalen met oligo-hydroamniose en kunnen de moeder en neonat aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan (zie hierboven):
- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen.
- remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Tengevolge hiervan is ibuprofen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

### Borstvoeding

Ibuprofen verschijnt in zeer lage concentraties in de moedermelk en heeft in deze concentraties hoogstwaarschijnlijk (m.u.v. potentiële sensibilisatie) geen effect op de neonat.

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

In geval van duizeligheid bij het gebruik van ibuprofen wordt het besturen van een motorrijtuig en het verrichten van potentieel gevaarlijke en oplettendheid vereisende werkzaamheden afgeraden.

## 4.8. Bijwerkingen

Oedeemvorming, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in associatie met 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 verhoogde kans op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Kounis-syndroom (frequentie: onbekend)

Gastro-intestinaal: de meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen voorkomen (zie speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting, haematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen.

Irritatie, anorexie, misselijkheid, braken, dyspeptische klachten, zuurbranden, onprettig gevoel in de buik, diarree, maagdarmbloeding.

Centrale zenuwstelsel: Hoofdpijn, duizeligheid, oorsuizen en slapeeloesheid komen minder frequent voor dan de maagdarmeffecten.

Psychotische reacties en depressies zijn gemeld.

Sommige reacties, zoals meningisme en lethargie, worden verondersteld deel uit te maken van overgevoelighedsreacties.

Speciale zintuigen: Reversibele effecten op het oog zoals toxische amblyopie, wazig zien en verandering in kleurperceptie zijn beschreven.

Huid / overgevoelighedsreacties:

Huiduitslag van uiteenlopende aard, zoals urticaria, exantheem en purpura, al dan niet gepaard gaand met jeuk is gerapporteerd.

Frequentie: Zeer zelden: Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse)

Frequentie: Onbekend: Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) en Acute generaliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Gegeneraliseerde overgevoelighedsreacties komen weinig frequent voor. De symptomen kunnen omvatten koorts met huiduitslag, buikpijn, hoofdpijn, misselijkheid en braken, tekenen van leverbeschadiging en zelfs meningisme. Systemische lupus erythematosus of andere collageenziekten vormen risicofactoren voor een ernstige uiting van een gegeneraliseerde overgevoelighedsreactie. In zeldzame gevallen kan ibuprofen bronchospasmen provoceren in gepredisponeerde patiënten. Alopecia van reversibele aard bij vrouwen van het negroïde ras is beschreven.

Bloedbeeld: Ibuprofen kan de bloedingstijd verlengen in doseringen boven de 1000mg per dag.

Lever: Levertoxische reacties als onderdeel van gegeneraliseerde overgevoelighedsreacties kunnen voorkomen.

Nieren: Dysurie en acute interstitiële nefritis zijn gemeld. Een acute daling van de nierfunctie kan ook geassocieerd zijn met een gegeneraliseerde overgevoelighedsreactie.

Overige: Incidenteel zijn verder gemeld stomatitis, stoornissen in de menstruatiecyclus, toename in de serumconcentratie van urinezuur.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9. Overdosering**

Na overdosering kunnen de volgende symptomen optreden: misselijkheid, maagpijn, braken (bloed) en diarree (bloed), duizeligheid, nystagmus en diplopie, hoofdpijn en oorsuizen. Bij ernstige intoxicatie tevens nierfunctiestoornis, hypotensie en coma (het is niet duidelijk of de nierfunctiestoornis een gevolg is van de intoxicatie dan wel van de hypotensie). Bij ernstige vergiftiging kan metabole acidose optreden.

De maag dient zo snel mogelijk te worden geledigd. Indien mogelijk de patiënt laten braken. Indien bewustzijnsverlies is opgetreden dient maagspoeling plaats te vinden. Na maagspoeling kunnen geactiveerde kool en natriumsulfaat achtergelaten worden. Geforceerde diurese en hemodialyse zijn niet zinvol daar ibuprofen sterk wordt gemetaboliseerd en bijna volledig aan eiwit is gebonden. Verder symptomatisch behandelen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Ibuprofen is een prostaglandinesynthetaseremmer met analgetische, anti-inflammatoire en antipyretische eigenschappen, ATC-code: M01AE01.

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).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Maiszetmeel, gepregelatiniseerd zetmeel, colloidaal waterdrij silicium, stearinezuur, sacharose, macrogol 6000, aardappelzetmeel geoxideerd en geacetylerd, povidon K30, polysorbaat 80, talk, calciumcarbonaat, ijzeroxide rood (E172), titaandioxide (E171), carnaubawas, zwarte inkt (ijzeroxide zwart E172, schellack glaze gedeeltelijk veresterd, propyleenglycol en ammonium hydroxide (E527)).

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3. Houdbaarheid**

3 jaar

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

Bij kamertemperatuur bewaren (15-25°C).  
Buiten bereik van kinderen houden.

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

Verpakking à 10, 20,40, 50 en 100 dragees.

### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten

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

Haleon Netherlands B.V., Van Asch van Wijkstraat 55G, 3811 LP Amersfoort, Nederland

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

RVG 12471

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 februari 1987

Datum van laatste verlenging: 2 februari 2017

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 10 juni 2024