

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibuprofen Hualan 200 mg filmomhulde tablet

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg ibuprofen.

Hulpstof met bekend effect: 13,33 mg lactose (als monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte of gebroken witte, capsulevormige filmomhulde tabletten, met de markering I2 aan één zijde. De tabletten zijn ongeveer 13 mm lang en 6 mm breed.

### 4 KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar ( $\geq 40$  kg lichaamsgewicht):

- Kortdurende symptomatische behandeling van:
  - milde tot matige pijn
  - koorts.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De laagste effectieve dosis moet worden gebruikt voor de kortst mogelijke duur die nodig is om de symptomen te verlichten (zie rubriek 4.4).

##### Symptomatische behandeling van milde tot matige pijn en koorts

Begindosering 200 mg of 400 mg ibuprofen 1-3 maal daags. Indien nodig kan een aanvullende dosis van 200 mg tot 400 mg ibuprofen worden ingenomen. Het respectievelijke doseringsinterval moet worden gekozen in overeenstemming met de waargenomen symptomen en de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis. Er moet een interval van ten minste 6 uur tussen de doses worden aangehouden.

Een totale dosis van 1.200 mg ibuprofen mag in een periode van 24 uur niet worden overschreden.

Als dit geneesmiddel bij adolescenten langer dan 3 dagen nodig is of als de

symptomen verergeren, dient een arts te worden geraadpleegd.  
Als dit geneesmiddel bij volwassenen langer dan 3 dagen nodig is in geval van koorts of langer dan 4 dagen voor de behandeling van pijn, of als de symptomen verergeren, dient een arts te worden geraadpleegd.

#### *Pediatrische patiënten*

Ibuprofen Hualan 200 mg filmomhulde tablet is niet geschikt voor gebruik bij adolescenten en kinderen jonger dan 12 jaar en is niet geschikt voor adolescenten met een lichaamsgewicht onder de 40 kg.

#### **Ouderen**

NSAID's moeten met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt bij oudere patiënten, die vatbaarder zijn voor bijwerkingen. De laagste dosis die verenigbaar is met adequate veilige klinische controle moet worden toegepast (zie rubriek 4.4). De patiënt moet tijdens de behandeling met NSAID's regelmatig worden gecontroleerd op gastro-intestinale bloedingen. De dosis moet individueel worden aangepast voor patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.

#### **Nierfunctiestoornis:**

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is voorzichtigheid geboden met de dosis ibuprofen. De dosis moet individueel worden aangepast. De dosis moet zo laag mogelijk worden gehouden en de nierfunctie moet worden gecontroleerd. Ibuprofen is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

#### **Leverfunctiestoornis:**

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie is voorzichtigheid geboden met de dosis ibuprofen. De dosis moet individueel worden aangepast en zo laag mogelijk worden gehouden. Ibuprofen is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een gevoelige maag ibuprofen met voedsel innemen. Neem ibuprofen-tabletten in met voldoende vloeistof. Ibuprofen-tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden gekauwd, gebroken, fijngemaakt of opgezogen om ongemak in de mond en keelirritatie te voorkomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Ibuprofen mag niet worden gegeven aan patiënten die astma, urticaria of allergie-achtige reacties hebben ervaren na het innemen van acetylsalicylzuur/aspirine of andere NSAID's.
- Ernstig hartfalen (NYHA klasse IV).
- Ernstig leverfalen.
- Ernstig nierfalen (glomerulaire filtratie lager dan 30 ml/min).
- Aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogde bloedingsneiging.

- Patiënten met een cerebrovasculaire of andere actieve bloeding.
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, gerelateerd aan eerdere NSAID-behandeling.
- Actief, of een voorgeschiedenis van recidiverend ulcus pepticum of gastro-intestinale bloeding (gedefinieerd als twee of meer afzonderlijke episodes van bewezen ulceratie of bloeding).
- Tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Patiënten met onverklaarde stoornissen in de bloedaanmaak.
- Patiënten met ernstige dehydratie (bv. veroorzaakt door braken, diarree of onvoldoende vochtinname).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Algemene voorzorgsmaatregelen

Bijwerkingen kunnen worden geminimaliseerd door de laagste effectieve dosis te gebruiken voor de kortst mogelijke duur die nodig is om de symptomen onder controle te houden (zie rubriek 4.2 en gastro-intestinale en cardiovasculaire effecten hieronder).

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

Door gelijktijdig gebruik van alcohol kunnen aan de werkzame stof gerelateerde bijwerkingen, met name die betreffende het maagdarmkanaal of het centrale zenuwstelsel, toenemen bij het gebruik van NSAID's.

Er zijn aanwijzingen dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remmen, een verminderde vruchtbaarheid bij vrouwen kunnen veroorzaken door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar na het staken van de behandeling.

##### Cardiovasculaire effecten

Adequate monitoring en advies zijn vereist voor patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of mild tot matig hartfalen, aangezien vochtretentie en oedeem zijn gemeld in verband met NSAID-behandeling.

Klinische studies suggereren dat het gebruik van ibuprofen, met name in een hoge dosis (2.400 mg/dag), in verband kan worden gebracht met een klein verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Over het algemeen suggereren epidemiologische studies niet dat een lage dosis ibuprofen (bv.  $\leq 1.200$  mg/dag) in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen (NYHA II-III), vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële aandoeningen en/of cerebrovasculaire aandoeningen mogen alleen met ibuprofen worden behandeld na zorgvuldige overweging en hoge doses (2.400 mg/dag) moeten worden vermeden.

Zorgvuldige overweging is ook geboden alvorens een langdurige behandeling te starten bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bv.

hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken), vooral als hoge doses ibuprofen (2.400 mg/dag) vereist zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen, aangezien vochtretentie en oedeem zijn gemeld in verband met NSAID-behandeling.

Er zijn gevallen van Kounis-syndroom gemeld bij patiënten die met ibuprofen werden behandeld. Kounis-syndroom is gedefinieerd als cardiovasculaire symptomen secundair aan een allergische of overgevoelighedsreactie die gepaard gaat met constrictie van de kransslagaders en mogelijk leidt tot een myocardinfarct.

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

Er is een sterk verband tussen de dosis en ernstige gastro-intestinale bloedingen. Gelijktijdige toediening van ibuprofen en andere NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2) remmers, moet worden vermeden.

Oudere patiënten hebben een groter risico op het ervaren van bijwerkingen bij behandeling met een NSAID, met name gastro-intestinale bloedingen en perforatie, die fataal kunnen zijn.

Potentieel fatale gastro-intestinale bloedingen, ulceratie en perforatie zijn gemeld in verband met de behandeling met alle soorten NSAID's en zijn op elk moment tijdens de behandeling opgetreden, met of zonder waarschuwingssymptomen of eerdere episodes van ernstige gastro-intestinale voorvallen.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij hogere doses NSAID's bij patiënten met een voorgeschiedenis van een ulcus, vooral indien gecompliceerd met bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Patiënten met de bovengenoemde risicofactoren moeten de behandeling starten met de laagst mogelijke dosis.

Behandeling met slijmvliesbeschermende geneesmiddelen (bv. misoprostol of protonpompremmers) moet worden overwogen voor deze patiënten, evenals voor patiënten die lage doses acetylsalicylzuur of andere geneesmiddelen gebruiken die het risico op gastro-intestinale bijwerkingen kunnen verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale reacties, met name oudere patiënten, moeten worden geïnstrueerd om te letten op ongebruikelijke abdominale symptomen (vooral gastro-intestinale bloedingen), met name aan het begin van de behandeling, en om medische hulp in te roepen als dergelijke symptomen optreden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig medicatie ontvangen die het risico op ulceratie of bloeding kan verhogen, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of plaatjesaggregatieremmers zoals aspirine (zie rubriek 4.5).

De behandeling met ibuprofen moet worden gestaakt als de patiënt last krijgt van

een gastro-intestinale bloeding of ulceratie.

NSAID's moeten met zorg worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, bv. colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

#### Renale effecten

Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot gedehydrateerde patiënten. Er is een risico op nierfunctiestoornis, vooral bij gedehydrateerde adolescenten en ouderen.

Zoals met andere NSAID's heeft langdurige toediening van ibuprofen geleid tot papilnecrose en andere pathologische veranderingen in de nier. Niertoxiciteit is ook waargenomen bij patiënten bij wie renale prostaglandinen een compenserende rol spelen bij het handhaven van een normale nierperfusie. Bij deze patiënten kan de toediening van een NSAID een dosisafhankelijke vermindering van de prostaglandinevorming veroorzaken en, in de tweede plaats, van de renale bloedstroom, wat nierfalen kan veroorzaken. Degenen die het grootste risico hierop lopen, zijn patiënten met een nierfunctiestoornis, hartfalen, leverdisfunctie, ouderen en patiënten die diuretica of ACE-remmers gebruiken. De symptomen zijn normaal gesproken omkeerbaar na het staken van de NSAID.

Gebruik bij patiënten met een nier-, lever- of hartfunctiestoornis de laagste effectieve dosis voor de kortst mogelijke duur en controleer de nierfunctie, vooral bij langdurig behandelde patiënten (zie ook rubriek 4.3).

#### Hematologische effecten

Ibuprofen kan de plaatjesaggregatie remmen, wat resulteert in een verlenging van de bloedingstijd.

#### Ademhalingsstoornissen

Voorzichtigheid is geboden als ibuprofen wordt toegediend aan patiënten die lijden aan, of een voorgeschiedenis hebben van, bronchiaal astma, chronische rinitis of allergische aandoeningen, aangezien is gemeld dat ibuprofen bij dergelijke patiënten bronchospasmen, urticaria of angio-oedeem veroorzaakt.

#### Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's)

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband 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 ibuprofen onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing).

#### Infecties en parasitaire aandoeningen

Uitzonderlijk kan varicella (waterpokken) de oorzaak zijn van ernstige infectieuze complicaties van de huid en weke delen. Tot op heden kan de bijdragende rol van

NSAID's bij de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Daarom is het raadzaam om het gebruik van Ibuprofen te vermijden in geval van varicella.

#### Maskering van symptomen van onderliggende infecties

Ibuprofen kan symptomen van een infectie maskeren, wat kan leiden tot een vertraagde start van een geschikte behandeling en daardoor de uitkomst van de infectie kan verslechteren. Dit is waargenomen bij buiten het ziekenhuis opgelopen bacteriële pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer ibuprofen wordt toegediend voor koorts of pijnverlichting in verband met een infectie, wordt monitoring van de infectie geadviseerd. In niet-ziekenhuisomgevingen moet de patiënt een arts raadplegen als de symptomen aanhouden of verergeren.

#### Aseptische meningitis

Aseptische meningitis is in zeldzame gevallen waargenomen bij patiënten die met ibuprofen werden behandeld. Hoewel het waarschijnlijk vaker voorkomt bij patiënten met systemische lupus erythematosus en gerelateerde bindweefselaandoeningen, is het ook gemeld bij patiënten die geen onderliggende chronische ziekte hebben.

Patiënten met gastro-intestinale problemen, SLE, hematologische of stollingsstoornissen en astma moeten met zorg worden behandeld en nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling met NSAID's, aangezien hun aandoening door de NSAID kan verergeren.

#### Hulpstoffen

Ibuprofen-tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Dit geneesmiddel 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 combinaties met ibuprofen moeten worden vermeden:

*De dicumarolgroep:* NSAID's kunnen het effect van anticoagulantia zoals warfarine versterken. Experimentele studies tonen aan dat ibuprofen de effecten van warfarine op de bloedingstijd versterkt. NSAID's en de dicumarolgroep worden gemetaboliseerd door hetzelfde enzym, CYP2C9.

*Plaatjesaggregatieremmers:* NSAID's mogen niet worden gecombineerd met plaatjesaggregatieremmers zoals ticlopidine vanwege de additieve remming van de plaatjesfunctie (zie hieronder).

*Methotrexaat:* NSAID's remmen de tubulaire secretie van methotrexaat en als gevolg daarvan kan ook enige metabole interactie met verminderde klaring van methotrexaat optreden. Daarom moet bij behandeling met hoge doses methotrexaat het voorschrijven van NSAID's altijd worden vermeden (zie hieronder).

*Acetylsalicylzuur:* Gelijktijdige toediening van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt over het algemeen niet aanbevolen vanwege de kans op verhoogde bijwerkingen.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen bij gelijktijdige toediening het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur op de plaatjesaggregatie competitief kan remmen. Hoewel er onzekerheden bestaan over de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van een lage dosis acetylsalicylzuur vermindert, niet worden uitgesloten. Er wordt geen klinisch relevant effect waarschijnlijk geacht bij incidenteel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 5.1).

*Hartglycosiden:* NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de glomerulaire filtratie verminderen en de plasmaspiegels van hartglycosiden (bv. digoxine) verhogen.

*Mifepriston:* Een afname van de werkzaamheid van het geneesmiddel kan theoretisch optreden als gevolg van de antiprostaglandine-eigenschappen van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), waaronder acetylsalicylzuur. Beperkt bewijs suggereert dat gelijktijdige toediening van NSAID's op de dag van prostaglandinetoediening geen nadelige invloed heeft op de effecten van mifepriston of de prostaglandine op de cervicale rijping of uteriene contractiliteit en de klinische werkzaamheid van medische zwangerschapsafbreking niet vermindert.

*Sulfonylureumderivaten:* Er zijn zeldzame meldingen van hypoglykemie bij patiënten die sulfonylureum-medicatie gebruikten en ibuprofen kregen.

*Zidovudine:* Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico op hemartrosen en hematomen bij hiv(+) hemofiliepatiënten die gelijktijdig met zidovudine en ibuprofen worden behandeld.

*Fenytoïne:* Gelijktijdig gebruik van ibuprofen met fenytoïnepreparaten kan de serumspiegel van fenytoïne verhogen. Controle van de serumfenytoïnespiegels is niet vereist bij correct gebruik (maximaal gedurende 3 of 4 dagen).

De volgende combinaties met ibuprofen kunnen een dosisaanpassing vereisen:

NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. Diuretica kunnen ook het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen.

NSAID's kunnen de excretie van aminoglycosiden verminderen.

*Aminoglycosiden:* NSAID's kunnen de eliminatie van aminoglycosiden verminderen.

*Lithium:* Ibuprofen vermindert de renale klaring van lithium, waardoor de serumlithiumspiegels kunnen stijgen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij frequente controles van de serumlithiumspiegels kunnen worden uitgevoerd en een mogelijke verlaging van de lithiumdosis kan worden doorgevoerd.

*ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten en diuretica:*

Er is een verhoogd risico op acuut nierfalen, meestal omkeerbaar, bij patiënten met

een nierfunctiestoornis (bv. gedehydrerde en/of oudere patiënten) wanneer behandeling met ACE-remmers of angiotensine-II-antagonisten gelijktijdig wordt gegeven met NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers. De combinatie moet daarom met zorg worden gegeven aan patiënten met een nierfunctiestoornis, vooral oudere patiënten. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en een controle van de nierfunctie moet worden overwogen na de start van de combinatietherapie en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4).

*Bètablokkers:* NSAID's gaan het antihypertensieve effect van bèta-adrenoceptorblokkerende geneesmiddelen tegen.

*Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):*

SSRI's en NSAID's brengen elk een verhoogd risico op bloedingen met zich mee, bv. vanuit het maagdarmkanaal. Dit risico wordt verhoogd door combinatietherapie. Het mechanisme houdt mogelijk verband met een verminderde opname van serotonine in de bloedplaatjes (zie rubriek 4.4).

*Ciclosporine:* Men denkt dat de gelijktijdige toediening van NSAID's en ciclosporine het risico op nefrotoxiciteit kan verhogen als gevolg van een verminderde synthese van prostacycline in de nier. Daarom moet bij een gecombineerde behandeling de nierfunctie nauwlettend worden gecontroleerd.

*Captopril:* Experimentele studies geven aan dat ibuprofen het effect van captopril op de natriumuitscheiding tegengaat.

*Colestyramine:* De gelijktijdige toediening van ibuprofen en colestyramine vertraagt en vermindert (met 25%) de absorptie van ibuprofen. Deze geneesmiddelen moeten met een interval van ten minste 2 uur worden gegeven.

*Thiaziden, thiazide-gerelateerde preparaten en lisdiuretica:* NSAID's kunnen het diuretische effect van furosemide en bumetanide tegengaan, mogelijk door remming van de prostaglandinesynthese. Ze kunnen ook het antihypertensieve effect van thiaziden tegengaan.

*Tacrolimus:* Men denkt dat gelijktijdige toediening van NSAID's en tacrolimus het risico op nefrotoxiciteit kan verhogen als gevolg van een verminderde synthese van prostacycline in de nier. Daarom moet bij een gecombineerde behandeling de nierfunctie nauwlettend worden gecontroleerd.

*Methotrexaat:* Het risico op een mogelijke interactie tussen een NSAID en methotrexaat moet ook in overweging worden genomen in verband met een lage-dosisbehandeling met methotrexaat, vooral bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Telkens wanneer een gecombineerde behandeling wordt gegeven, moet de nierfunctie worden gecontroleerd. Voorzichtigheid is geboden als zowel een NSAID als methotrexaat binnen 24 uur worden gegeven, aangezien de plasmaspiegels van methotrexaat kunnen stijgen, wat resulteert in verhoogde toxiciteit (zie hierboven).

*Corticosteroiden:* Gelijktijdige behandeling geeft een verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding.

*Plaatjesaggregatieremmers:* Verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie hierboven).

*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) is een verhoogde blootstelling aan S(+)-ibuprofen van ongeveer 80 tot 100% aangetoond. Een verlaging van de ibuprofen-dosis moet worden overwogen wanneer krachtige CYP2C9-remmers gelijktijdig worden toegediend, met name wanneer een hoge dosis ibuprofen wordt toegediend met ofwel voriconazol of fluconazol.

*Chinolon-antibiotica:* Experimentele gegevens van dieren geven aan dat NSAID's het risico op convulsies geassocieerd met chinolon-antibiotica kunnen verhogen. Patiënten die gelijktijdig NSAID's en chinolonen gebruiken, lopen mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van convulsies.

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

##### Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan een nadelig effect hebben op de zwangerschap en/of de embryo/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico op een miskraam en op hartmisvorming en gastroschisis na het gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvorming nam toe van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Men gelooft dat het risico toeneemt met de dosis en de duur van de behandeling. Bij dieren is aangetoond dat de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer resulteert in een verhoogd pre- en post-implantatieverlies en embryo/foetale letaliteit. Bovendien zijn verhoogde incidenties van verschillende misvormingen, waaronder cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen tijdens de organogenetische periode. Vanaf de 20<sup>ste</sup> zwangerschapsweek kan het gebruik van ibuprofen oligohydramnion veroorzaken als gevolg van foetale nierdisfunctie. Dit kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is meestal omkeerbaar na stopzetting. Bovendien zijn er meldingen geweest van constrictie van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, wat in de meeste gevallen verdween na stopzetting van de behandeling. Daarom mag ibuprofen tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden gegeven, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als ibuprofen wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester, moet de dosis zo laag en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Prenatale monitoring voor oligohydramnion en constrictie van de ductus arteriosus moet worden overwogen na blootstelling aan ibuprofen gedurende enkele dagen vanaf zwangerschapsweek 20. Ibuprofen moet worden gestaakt als oligohydramnion of constrictie van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie),
- nierdisfunctie (zie hierboven).

de moeder en de neonaat, aan het einde van de zwangerschap, aan:

- verlenging van de bloedingstijd,
- remming van de uteriene contracties, wat resulteert in een vertraagde of verlengde bevalling.

Dientengevolge is ibuprofen gecontra-indiceerd tijdens het laatste trimester van de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Ibuprofen wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische doses tijdens kortdurende behandeling lijkt het risico op beïnvloeding van de zuigeling onwaarschijnlijk. Als echter een langere behandeling wordt voorgeschreven, moet vroege speentijd worden overwogen.

#### Vruchtbaarheid

Het gebruik van ibuprofen kan de vruchtbaarheid aantasten en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die moeilijk zwanger worden of die onvruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, moet stopzetting van ibuprofen worden overwogen.

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

Na behandeling met ibuprofen kan de reactietijd van bepaalde patiënten worden beïnvloed. Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer verhoogde waakzaamheid vereist is, bv. bij het besturen van een auto. Dit geldt in grotere mate in combinatie met alcohol.

### **4.8 Bijwerkingen**

Het patroon van bijwerkingen dat voor ibuprofen is gemeld, is vergelijkbaar met dat voor andere NSAID's.

#### Maagdarmstelselaandoeningen:

De meest frequent waargenomen bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, hematemese, stomatitis ulcerosa, gastro-intestinale bloeding en exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening van ibuprofen. Minder frequent zijn gastritis, ulcus duodeni, ulcus ventriculi en gastro-intestinale perforatie waargenomen.

Gastro-intestinale ulcera, perforatie of bloeding kunnen soms fataal zijn, vooral bij ouderen (zie rubriek 4.4).

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Uitzonderlijk, het optreden van ernstige infectieuze complicaties van de huid en weke delen tijdens een varicella-infectie. Verergering van infectiegerelateerde ontstekingen (bv. ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) samenvallend met het gebruik van NSAID's is beschreven.

Hart- en bloedvataandoeningen:

Klinische studies suggereren dat het gebruik van ibuprofen, met name in een hoge dosis (2.400 mg/dag), in verband kan worden gebracht met een klein verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte, zie rubriek 4.4).

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Ibuprofen kan een verlenging van de bloedingstijd veroorzaken door omkeerbare remming van de plaatjesaggregatie.

Infecties en parasitaire aandoeningen:

In de meerderheid van de gevallen waarin aseptische meningitis is gemeld, was er sprake van een onderliggende auto-immuunziekte (in het bijzonder systemische lupus erythematosus en gerelateerde bindweefselaandoeningen).

Bijwerkingen die ten minste mogelijk gerelateerd zijn aan ibuprofen worden weergegeven volgens de MedDRA-frequentieconventie en de systeem/orgaanklasse-database. De volgende frequentiegroepen worden gebruikt: 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 ( $< 1/10.000$ ) en Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Rinitis
	Zelden	Aseptische meningitis (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Leukopenie, trombocytopenie, neutropenie, agranulocytose, aplastische anemie, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
	Zelden	Anafylactische reactie
Psychische stoornissen	Soms	Slapeloosheid, angst
	Zelden	Depressie, verwardetoestand
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
	Soms	Paresthesie, somnolentie
	Zelden	Neuritis optica

Oogaandoeningen	Soms	Visusstoornis
	Zelden	Toxische neuropathie van de oogzenuw
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Gehoorgestoord, tinnitus, vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Astma, bronchospasme, dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Dyspepsie, diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, flatulentie, constipatie, melaena, hematemese, gastro-intestinale bloeding
	Soms	Gastritis, ulcus duodeni, ulcus ventriculi, mondulceratie, gastro-intestinale perforatie
	Zeer zelden	Pancreatitis
	Niet bekend	Exacerbatie van colitis ende ziekte van Crohn
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatitis, geelzucht, abnormale leverfunctie
	Zeer zelden	Leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
	Soms	Urticaria, pruritus, purpura, angio-oedeem, fotosensitiviteitsreactie
	Zeer zelden	Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom entoxische epidermale necrolyse)
	Niet bekend	Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Nefrotoxiciteit in verschillende vormen, bv. tubulo-interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom en nierfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Zelden	Oedeem
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Hartfalen, myocardinfarct (zie ook rubriek 4.4)

	Niet bekend	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie

#### Melden 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

### *Toxiciteit*

Risico op symptomen bij doses > 80-100 mg/kg. Bij doses > 200 mg/kg bestaat er een risico op ernstige symptomen, hoewel er aanzienlijke variaties tussen individuen zijn. Een dosis van 8 g bij een volwassene gaf matige intoxicatie en > 20 g bij een volwassene zeer ernstige intoxicatie. 8 g toegediend aan een 16-jarige tastte de nieren aan en 12 g in combinatie met alcohol toegediend aan een tiener resulteerde in acute tubulusnecrose.

### *Symptomen*

De overheersende symptomen zijn die van het maagdarmkanaal, bv. misselijkheid, buikpijn, braken (mogelijk met bloedsporen), en hoofdpijn, tinnitus, verwardheid en nystagmus. Bij hoge doses bewustzijnsverlies, convulsies (voornamelijk bij kinderen). Bradycardie, daling van de bloeddruk. Metabole acidose, hypernatriëmie, niereffecten, hematurie. Mogelijk levereffecten. Hypothermie en ARDS zijn af en toe gemeld.

Langdurig gebruik van hogere dan aanbevolen doses of overdosering kan resulteren in renale tubulaire acidose en hypokaliëmie.

### *Behandeling*

Indien gerechtvaardigd, maagspoeling, (geactiveerde) kool. In geval van gastro-intestinale problemen, antacida. In geval van hypotensie intraveneuze vloeistof en indien nodig inotrope ondersteuning. Zorg voor adequate diurese. Correctie van zuur-base- en elektrolytstoornissen. Overige symptomatische therapie.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-inflammatoire en anti-reumatische producten, niet-steroïde; propionzuurderivaten, ATC-code: M01AE01

#### Werkingsmechanisme

Ibuprofen behoort tot de groep van niet-steroïde anti-inflammatoire

geneesmiddelen (NSAID's). Het bevat het propionzuurderivaat p-isobutylhydrotroopzuur met de generieke naam ibuprofen. Ibuprofen heeft ontstekingsremmende, pijnstillende en koortswerende effecten. Het antiflogistische effect is vergelijkbaar met dat van aspirine en indometacine. Het farmacologische effect van ibuprofen houdt waarschijnlijk verband met het vermogen om de prostaglandinesynthese te remmen. Ibuprofen verlengt de bloedingstijd door omkeerbare remming van de plaatjesaggregatie.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen bij gelijktijdige toediening het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur op de plaatjesaggregatie competitief kan remmen. Sommige farmacodynamische studies tonen aan dat wanneer enkelvoudige doses ibuprofen 400 mg werden ingenomen binnen 8 uur vóór of binnen 30 minuten na de dosering van acetylsalicylzuur met onmiddellijke afgifte (81 mg), er een verminderd effect van acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of plaatjesaggregatie optrad. Hoewel er onzekerheden bestaan over de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van een lage dosis acetylsalicylzuur vermindert, niet worden uitgesloten. Er wordt geen klinisch relevant effect waarschijnlijk geacht bij incidenteel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.5).

Ibuprofen remt de renale prostaglandinesynthese. Bij patiënten met een normale nierfunctie is dit effect niet van bijzondere betekenis. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, gedecompenseerd hart- of leverinsufficiëntie en aandoeningen met veranderingen in het plasmavolume, kan de geremde prostaglandinesynthese leiden tot acuut nierfalen, vochtretentie en hartfalen (zie rubriek 4.3).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Ibuprofen wordt snel geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal met een biologische beschikbaarheid van 80-90%. Pieks serumconcentraties treden één tot twee uur na toediening op. Indien toegediend met voedsel, zijn de pieks serumconcentraties lager en worden ze langzamer bereikt dan bij inname op een lege maag. Voedsel heeft geen duidelijke invloed op de totale biologische beschikbaarheid.

### Distributie

Ibuprofen wordt sterk gebonden aan plasma-eiwitten (99%). Ibuprofen heeft een klein distributievolume van ongeveer 0,12-0,2 l/kg bij volwassenen.

### Biotransformatie

Ibuprofen wordt snel gemetaboliseerd in de lever via cytochroom P450, bij voorkeur CYP2C9, tot twee primaire inactieve metabolieten, 2-hydroxyibuprofen en 3-carboxyibuprofen. Na orale inname van het geneesmiddel kan iets minder

dan 90% van een orale dosis ibuprofen in de urine worden teruggevonden als oxidatieve metabolieten en hun glucuronideconjugaten. Zeer weinig ibuprofen wordt onveranderd uitgescheiden in de urine.

#### Eliminatie

De uitscheiding via de nieren is zowel snel als volledig. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer twee uur. De uitscheiding van ibuprofen is vrijwel volledig 24 uur na de laatste dosis.

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

Mits er geen nierfunctiestoornis bestaat, zijn er slechts kleine, klinisch onbeduidende verschillen in het farmacokinetische profiel en de urinaire excretie tussen jongeren en ouderen.

##### *Nierfunctiestoornis*

Voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis zijn een verhoogd ongebonden (S)-ibuprofen, hogere AUC-waarden voor (S)-ibuprofen en verhoogde enantiomere AUC(S/R)-ratio's gemeld in vergelijking met gezonde controlepersonen. Bij patiënten met terminale nierziekte die dialyse ondergingen, was de gemiddelde vrije fractie van ibuprofen ongeveer 3% vergeleken met ongeveer 1% bij gezonde vrijwilligers.

Ernstige verslechtering van de nierfunctie kan leiden tot accumulatie van ibuprofen-metabolieten. De significantie van dit effect is onbekend. De metabolieten kunnen worden verwijderd door hemodialyse (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

##### *Leverfunctiestoornis*

Alcoholische leverziekte met milde tot matige leverfunctiestoornis resulteerde niet in wezenlijk gewijzigde farmacokinetische parameters.

Bij cirrotische patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score 6-10) die werden behandeld met racemisch ibuprofen, werd een gemiddelde 2-voudige verlenging van de halfwaardetijd waargenomen en was de enantiomere AUC-ratio (S/R) significant lager in vergelijking met gezonde controlepersonen, wat wijst op een verslechtering van de metabole inversie van (R)-ibuprofen naar de actieve (S)-enantiomeer (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In dierproeven kwam de subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen voornamelijk tot uiting in de vorm van laesies en ulceraties in het maagdarmkanaal.

*In vitro*- en *in vivo*-studies brachten geen klinisch relevant bewijs van een mutageen potentieel van ibuprofen aan het licht. In studies bij ratten en muizen werd geen bewijs gevonden voor carcinogene effecten van ibuprofen.

Ibuprofen remde de ovulatie bij konijnen en belemmerde de implantatie bij verschillende diersoorten (konijn, rat, muis). Experimentele studies bij ratten en konijnen hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert. Na toediening van maternotoxische doses trad een verhoogde incidentie van misvormingen

(ventrikelseptumdefecten) op bij de nakomelingen van ratten.

Ibuprofen kan een risico vormen voor het aquatisch milieu (zie rubriek 6.6).

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Colloïdaal watervrij silica

Microkristallijne cellulose

Lactosemonohydraat

Croscarmellosenatrium

Natriumlaurylsulfaat

Magnesiumstearaat

#### Tabletomhulling:

Hypromellose 2910

Talk

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Blisterverpakking bestaande uit trans PVC-Al-folie, verpakt in een buitendoos met: 12, 14, 15, 16, 20, 24, 28, 30, 48 of 50 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Hualan Pharmaceuticals Limited  
16/17 College Green  
Dublin 2  
D02 V078 Dublin  
Ierland

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

RVG 132371

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 februari 2026

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**