

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brufen Retard 800 mg, tablet met gereguleerde afgifte

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een Brufen Retard tablet met gereguleerde afgifte bevat 800 mg ibuprofen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte. De tabletten zijn wit.

### 4 KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Inflammatoire gewrichtsaandoeningen:
  - o reumatoïde artritis, inclusief juveniele R.A. bij kinderen ouder dan 12 jaar;
  - o spondylitis ankylopoetica.
- Degeneratieve gewrichtsaandoeningen:
  - o artrose met inbegrip van spondylartrose.
- Extra-articulaire aandoeningen:
  - o periarthrititis humeroscapularis.
  - o epicondylitis;
  - o tendovaginitis;
  - o bursitis;
  - o synovitis;
  - o tendinitis.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar:

De aanbevolen dagdosering is 2 tabletten à 800 mg in een keer in te nemen, bij voorkeur in de vroege avond.

Bij acute exacerbaties of ernstige situaties kan de totale dagdosering verhoogd worden naar 3 tabletten, te verdelen over 2 giften, tot de acute fase onder controle is gebracht.

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).

De tabletten dienen heel te worden doorgeslikt met een royale hoeveelheid vloeistof.

De tabletten mogen niet gekauwd, gebroken, fijngemaakt of gezogen worden om de vertraagde afgifte te garanderen en om een vervelend gevoel in de mond of keelirritatie te voorkomen.

Patiënten met een gevoelige maag wordt geadviseerd ibuprofen in te nemen met voedsel.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Patiënten met een geschiedenis van astma, urticaria, of reacties van het allergische type geassocieerd met acetylsalicylzuur of andere NSAIDs.
- Het eerder optreden van gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van NSAID gebruik.
- Actief, of eerder herhaaldelijk optredend maagzweer/bloeding (twee of meer duidelijke periodes van bewezen ulceratie of bloeding).
- Patiënten met ernstig leverfalen, ernstig nierfalen (glomerulaire filtratie minder dan 30 ml/min) of ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV).
- Patiënten met aandoeningen waarbij zich een verhoogde bloedingsneiging voordoet.
- Het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijk 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).

Door gelijktijdige consumptie van alcohol bij het gebruik van NSAID's kunnen bijwerkingen toenemen, die gerelateerd zijn aan het werkzame bestanddeel, met name die bijwerkingen die betrekking hebben op het maagdarmkanaal of het centraal zenuwstelsel.

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

Brufen kan symptomen van infectie maskeren, hetgeen kan leiden tot een vertraagde start van een passende behandeling, waardoor het resultaat van de infectie wordt verergerd. Dit is waargenomen bij community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer Brufen wordt toegediend voor koorts of pijnverlichting gerelateerd aan infectie, wordt geadviseerd de infectie te bewaken. Bij zorg buiten een ziekenhuis, dient de patiënt een arts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

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

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of milde of gematigde vorm van congestief hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming is 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.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met systemische lupus erythematosus of gemengde bindweefselziekten (mixed connective tissue disease) aangezien er een vergrote kans kan zijn op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).

Hoewel dit waarschijnlijk vaker voorkomt bij patiënten met systemische lupus erythematosus en daarmee verwante bindweefselziekten, is het ook gerapporteerd bij patiënten zonder onderliggende chronische aandoening.

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

### **Gastro-intestinale effecten**

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

*Ouderen:* ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAIDs, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, welke fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

*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 waarschuwend 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 (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling te starten met de laagst beschikbare dosering. Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpomp-remmers) 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 plaatjesaggregatie tegengaan zoals acetylsalicylzuur.

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

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

### **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 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).

### **Allergische reacties**

Ernstige acute overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) zijn zeer zelden waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoelighedsreactie na het innemen of toedienen van ibuprofen, moet met de behandeling worden gestopt. Medisch noodzakelijke maatregelen moeten op geleide van de symptomen door specialistisch personeel worden begonnen.

Voorzichtigheid is vereist bij patiënten die overgevoelighedsreacties hebben gehad, omdat zij een verhoogd risico op overgevoelighedsreacties met ibuprofen kunnen hebben.

### **Nieren**

Over het algemeen kan dagelijks gebruik van pijnstillers, met name de combinatie van verschillende pijnstillers, leiden tot blijvende schade aan de nieren met het risico op nierfalen (analgetische nefropathie).

Er bestaat een risico op een nierfunctiestoornis bij gedehydrateerde kinderen, adolescenten en ouderen.

Nauwkeurige controle van diurese en nierfunctie moet worden overwogen bij de behandeling van patiënten met hartfalen, nier- of leverinsufficiëntie, patiënten die diuretica krijgen of recentelijk een zware chirurgische ingreep hebben ondergaan die gepaard ging met vochtverlies.

### **Overige opmerkingen**

Het gebruik van ibuprofen kan de vruchtbaarheid van de vrouw verminderen en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, dient te worden overwogen het gebruik van ibuprofen te staken.

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 Brufen 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 geboden wanneer ibuprofen wordt toegediend aan patiënten die lijden aan, of die een ziektegeschiedenis hebben van bronchiaal astma, chronische neusslijmvliesontsteking, sinusitis, neuspoliepen of allergische aandoeningen, omdat gerapporteerd is dat bij dergelijke patiënten een verhoogd risico op allergische reacties kan voorkomen. Deze allergische reacties kunnen zich voordoen als astma aanvallen (analgetisch astma genaamd), Quincke's oedeem of urticaria.

Speciale medische supervisie is nodig bij gebruik bij patiënten onmiddellijk na een zware chirurgische ingreep.

Bij langere therapieduur is aan te raden regelmatig bloedbeeld, lever- en nierfunctie te controleren.

Brufen Retard wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen beneden de 12 jaar.

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

Controle van klinische en biologische parameters moet overwogen worden bij patiënten die ibuprofen gelijktijdig gebruiken met de hieronder genoemde geneesmiddelen.

Gelijktijdig gebruik met de volgende geneesmiddelen wordt afgeraden:

- 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 trombocytenuitstroom, 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).
- NSAIDs. Deze kunnen het risico op bijwerkingen in het maagdarmkanaal verhogen.
- Anticoagulantia: NSAIDs kunnen de effecten van anticoagulantia, zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4).
- Corticosteroiden: toegenomen risico op gastro-intestinale ulceratie en bloeding (zie rubriek 4.4).
- Cyclo-oxygenase-2 selectieve remmers. Deze kunnen leiden tot additieve effecten.
- Plaatjesaggregatie-remmers en selectieve-serotonineheropname-remmers (SSRI's): toegenomen risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

Voorzorgsmaatregelen zijn nodig gedurende gelijktijdig gebruik met de volgende geneesmiddelen:

- Aminoglycosiden. NSAIDs kunnen de uitscheiding van aminoglycosiden verminderen.
- Antihypertensiva, bètablokkers en diuretica. NSAIDs kunnen het effect van antihypertensiva, zoals ACE-remmers, bètablokkers en diuretica verminderen. Er is een mogelijk verhoogd risico op niereffecten, zoals hyperkaliëmie. Ook kunnen diuretica het risico op nefrotoxiciteit door NSAIDs verhogen. Patiënten moeten geïnstrueerd worden voldoende te drinken.
- Cholestyramine. Gelijktijdige behandeling met cholestyramine en ibuprofen leidt tot een verlengde en verminderde (25%) absorptie van ibuprofen. De geneesmiddelen dienen met tussenpozen van minimaal een uur te worden toegediend.
- Ciclosporine. Er zijn beperkte aanwijzingen voor een mogelijke interactie die kan leiden tot een verhoogd risico op nefrotoxiciteit.
- CYP2C9 remmers. Gelijktijdig gebruik van ibuprofen en CYP2C9 remmers kan de blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9 substraat) vergroten. Een studie met voriconazol en fluconazol (CYP2C9 remmers) toonde een toename van ongeveer 80-100% in blootstelling aan S(+)-ibuprofen. Verlaging van de dosis ibuprofen moet worden overwogen wanneer potente CYP2C9 remmers gelijktijdig worden toegediend, met name wanneer een hoge dosis ibuprofen gelijktijdig met voriconazol of fluconazol wordt toegediend.

- Ginkgo Biloba (plantextract). Ginkgo Biloba kan de kans op bloedingen bij het gebruik van NSAIDs verhogen.
- Hartglycosiden. NSAIDs kunnen hartfalen verergeren, de glomerulaire filtratiesnelheid verminderen en plasmaspiegels van hartglycosiden verhogen.
- Lithium. Er zijn aanwijzingen voor een mogelijke verhoging in plasmaspiegels van lithium.
- Methotrexaat. NSAIDs kunnen mogelijk de tubulaire secretie van methotrexaat remmen en de klaring van methotrexaat verminderen, wat kan leiden tot een verhoging van de methotrexaat plasmaspiegel. Patiënten met een verminderde nierfunctie lopen een verhoogd risico op toxiciteit door de combinatie, zelfs wanneer lage doses methotrexaat worden gebruikt ( $\leq 20$  mg/week).
- Mifepriston. Door de prostaglandineremmende eigenschappen van NSAIDs zou de werkzaamheid van het geneesmiddel in theorie verminderd kunnen zijn. Beperkt bewijs uit onderzoek suggereert dat wanneer NSAIDs op dezelfde dag worden toegediend als het prostaglandine, het effect van mifepriston of het prostaglandine op de rijping van de cervix of de contractiliteit van de baarmoeder niet negatief beïnvloed wordt en de klinische werkzaamheid van medicinale beëindiging van de zwangerschap niet vermindert.
- Chinolonen. Gegevens uit dierexperimenteel onderzoek tonen aan dat NSAIDs het risico op convulsies door gebruik van chinolonen antibiotica kunnen verhogen. Patiënten die NSAIDs en chinolonen gebruiken kunnen een verhoogd risico op het ontstaan van convulsies hebben.
- Sulfonylurea. NSAIDs kunnen het effect van sulfonylurea potentiëren. Zeldzame gevallen van hypoglykemie zijn gemeld bij patiënten die ibuprofen gebruikten terwijl zij met sulfonylurea werden behandeld.
- Tacrolimus. Het risico op nefrotoxiciteit is verhoogd als beide geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven.
- Zidovudine. Het risico op hematologische toxiciteit is verhoogd wanneer NSAIDs gelijktijdig met zidovudine worden gebruikt. Het is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van zidovudine en ibuprofen het risico op hematosen en hematomen in hiv(+) hemofiliepatiënten kan verhogen. Aanbevolen wordt om 1-2 weken na gelijktijdig gebruik van deze middelen een bloedtelling uit te voeren (zie rubriek 4.4).

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

##### *Zwangerschap*

Remming van prostaglandine synthese 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 een prostaglandine synthese remmers 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 een prostaglandine syntheseremmers aan 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 synthese remmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese. Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van Brufen Retard 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 Brufen Retard in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien Brufen Retard wordt gebruikt vrouwen die zwanger proberen te worden of zich in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap bevinden, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan Brufen Retard worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met Brufen Retard moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

In het derde trimester van de zwangerschap, kunnen alle prostaglandine synthese remmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven).

Bovendien kunnen de moeder en het pasgeboren kind aan het eind van de zwangerschap worden blootgesteld aan:

- mogelijk verlenging van de bloedingsstijd, een antiaggregatie effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen;
- remming van de contracties van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

Brufen Retard is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

#### *Borstvoeding*

Ibuprofen verschijnt in zeer lage concentraties in de moedermelk en heeft in deze concentraties naar verwachting geen effect op de neonat. Om deze reden kan tijdens behandeling met Brufen Retard de borstvoeding worden gehandhaafd.

#### *Vruchtbaarheid*

Het gebruik van ibuprofen kan de vruchtbaarheid van de vrouw verminderen en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, dient te worden overwogen het gebruik van ibuprofen te staken (zie rubriek 4.4).

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

Behandeling met ibuprofen kan de reactiesnelheid van patiënten nadelig beïnvloeden. Hiermee dient rekening te worden gehouden wanneer een verhoogde mate van oplettendheid vereist is, zoals bij het besturen van motorrijtuigen of het bedienen van machines.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting, haematemeses, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen.

Bijwerkingen zijn meestal dosisafhankelijk. In het bijzonder de kans op het voorkomen van maagdarmbloedingen hangt af van de doseringsbereik en de duur van de behandeling. Zie rubriek 4.4 voor andere bekende risico's.

### **Immuunsysteemaandoeningen**

Overgevoeligheidsreacties zijn gerapporteerd na behandeling met NSAID's. Deze kunnen bestaan uit (a) niet-specifieke allergische reacties en anafylaxie, anafylactische shock (b) reacties op het ademhalingsstelsel waaronder astma, verergering van astma, bronchospasmen of dyspnoe, of (c) bepaalde huidreacties, inclusief huiduitslag van verscheidene types, pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem en, zeer zelden erythema multiforme en bulleuze dermatitis (waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse).

### **Infecties en parasitaire aandoeningen**

Erger worden van infectiegerelateerde ontstekingen (bijv. ontwikkeling van necrotiserende fasciitis), samengaand met het gebruik van NSAIDs, is beschreven. Als verschijnselen van een infectie vóórkomen of erger worden tijdens het gebruik van Brufen, wordt de patiënt geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen.

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

In uitzonderlijke gevallen kunnen ernstige huidinfecties en weke delen complicaties voorkomen tijdens een varicella infectie.

### **Hart- en bloedvataandoeningen**

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).

Oedeemvorming, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in associatie met behandeling met een NSAID.

Bijwerkingen kunnen voorkomen in de volgende frequenties:

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:  $< 1/10.000$

Frequentie niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

<b>Systeem/Orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<b>Infecties parasitaire aandoeningen</b>	Soms	Rhinitis
	Niet bekend	Aseptische meningitis
<b>Bloed- en lymfestelsel aandoeningen</b>	Soms	Leukopenie, trombocytopenie, neutropenie, aplastische anemie.
	Niet bekend	Verlengde bloedingstijd, agranulocytose en hemolytische anemie. De eerste tekenen of symptomen kunnen zijn: koorts, zere keel, oppervlakkige zweren in de mond, griepachtige symptomen, ernstige vermoeidheid, onverklaarbaar bloeden en blauwe plekken. Ibuprofen kan de bloedingstijd verlengen in doseringen boven 1000 mg/dag.
<b>Immuunsysteem aandoeningen</b>	Vaak	Overgevoeligheidsreacties zoals urticaria, pruritus, purpura en exantheem.
	Soms	Angio-oedeem



	Zeer zelden	Anafylactische reacties. Symptomen kunnen zijn: gezichtsoedeem, zwelling van de tong, zwelling van het inwendige van de luchtwegen, dyspneu, tachycardie, bloeddrukdaling tot een levensgevaarlijke shock
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Soms	natrium- en vochtretentie
	Niet bekend	anorexie
<b>Psychische stoornissen</b>	Soms	Slapeloosheid, angst
	Zelden	Depressie, verwarring, psychotische reacties, lethargie.
<b>Zenuwstelsel aandoeningen</b>	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid.
	Soms	Paresthesie, slaperigheid
	Zelden	Optische neuritis
<b>Oogaandoeningen</b>	Soms	Visusstoornissen bijvoorbeeld wazig zien en veranderingen in de kleurperceptie, toxische amblyopie.
	Zelden	Toxische optische neuropathie
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Soms	Verminderd gehoor
	Zelden	Vertigo, tinnitus
<b>Hartaandoeningen</b>	Zeer zelden	Hartfalen, myocardinfarct
	Niet bekend	Kounis-syndroom
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Zeer zelden	Hypertensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen</b>	Soms	Astma, bronchospasme, dyspneu
<b>Maagdarmstelsel aandoeningen</b>	Vaak	Dyspepsie, diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, flatulentie, obstipatie, bloed in de feces, haematemesis, gastrointestinale bloeding
	Soms	Gastritis, ulcus duodeni, maagzweren, mondzweren, gastrointestinale perforatie
	Zeer zelden	Pancreatitis,
	Niet bekend	Verergering van colitis en de ziekte van Crohn.
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Soms	Hepatitis, icterus, abnormale leverfunctie
	Zelden	Hepatotoxische reacties op ibuprofen zelf zijn tot nu toe niet gerapporteerd, maar leverbeschadiging kan, zoals ook geldt voor de nieren en het centrale zenuwstelsel, optreden in het kader van gegeneraliseerde overgevoelighedsreacties
	Zeer zelden	Leverfalen
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>	Soms	Huiduitslag, urticaria, pruritus, purpura, fotosensitiviteit.
	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-syndroom) Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>	Soms	Nefrototoxiciteit in verschillende vormen, inclusief tubulointerstitiële nefritis, nefrotisch syndroom en nierfalen, acuut nierfalen.

<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Zeer zelden	Stoornissen in de menstruatiecyclus.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-aandoeningen</b>	Vaak	Vermoeidheid
	Zelden	Oedeem

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

## 4.9 Overdosering

### **Toxiciteit**

Symptomen van toxiciteit zijn over het algemeen niet waargenomen bij doses onder 100 mg/kg in kinderen en volwassenen. Desalniettemin kunnen ondersteunende maatregelen in sommige gevallen nodig zijn. Bij kinderen zijn symptomen van toxiciteit na inname van 400 mg/kg of meer waargenomen.

### **Verschuiven**

Bij de meeste patiënten die een significante hoeveelheid ibuprofen hebben ingenomen zullen symptomen zich binnen 4 tot 6 uur manifesteren. De meest gemelde symptomen van overdosering zijn misselijkheid, maagpijn, buikpijn, braken (bloed) en diarree (bloed), lethargie en slaperigheid. Effecten op het centraal zenuwstelsel omvatten duizeligheid, convulsies, bewustzijnsverlies, hoofdpijn en tinnitus. Zeldzame gevallen zijn bekend van nystagmus, metabole acidose, hypothermie, effecten op de nieren, maagdarmbloeding, apneu, coma, depressie van het centraal zenuwstelsel en het ademhalingsstelsel. Toxische effecten op het cardiovasculaire systeem, waaronder hypotensie, bradycardie en tachycardie, zijn gemeld. Bij gevallen van ernstige overdosering is nierfalen en leverschade mogelijk.

Grote overdoseringen worden in het algemeen goed verdragen wanneer geen andere geneesmiddelen worden gebruikt.

### *Behandeling*

Er is geen specifiek antidotum voor de behandeling van ibuprofenoverdosering. Patiënten moeten symptomatisch behandeld worden. Geactiveerde kool kan worden overwogen wanneer de inname van een potentieel toxische hoeveelheid minder dan een uur geleden heeft plaatsgevonden. Indien nodig dient de elektrolytenbalans gecorrigeerd te worden.

Neem voor de meest actuele informatie contact op met het lokale vergiftigingscentrum.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: propionzuurderivaten, ATC code: M01AE01.

Ibuprofen is een prostaglandinesynthetaseremmer met analgetische, anti-inflammatoire en antipyretische eigenschappen.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen 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 30 minuten na inname van acetylsalicylzuur met directe afgifte (81 mg), er een verminderd effect van de 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 relevante klinische effecten verwacht (zie rubriek 4.5).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De formulering van Brufen Retard is zodanig gekozen dat de gangbare dagdosis (1600 mg) in één keer kan worden ingenomen; standaard Brufen vereist in het algemeen een drie- of viermaaldaagse inname.

Een vergelijking van het 24-uurs verloop van de plasmaconcentratie na één dosis van 2 Brufen Retard tabletten à 800 mg met de curve, zoals verkregen na 4 conventionele tabletten á 400 mg, toegediend met tussenpozen van 5 uur, laat zien dat het piek-dalverschil door het afgiftemechanisme gereduceerd is en dat de plasmaconcentratie na 5, 10, 15 en 24 uur hoger ligt.

Vergeleken met conventionele tabletten geven de tabletten met gereguleerde afgifte nagenoeg identieke waarden van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijdcurve, wel wordt de absorptie van ibuprofen vertraagd en treedt de maximale plasmaspiegel op na circa 3 uur.

In diverse studies vertoonde Brufen Retard een dubbele piek in de plasmaconcentratiecurve, indien de tabletten onder nuchtere omstandigheden werden ingenomen. Inname met voedsel gaf geen significante verandering in de oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijdcurve.

Ibuprofen wordt voor 99% aan plasma-eiwitten gebonden; bij gebruikelijke plasmaconcentraties is echter slechts een fractie van de totale bindingsplaatsen bezet.

Ibuprofen verdeelt zich hoofdzakelijk over het plasmacompartiment; het verdelingsvolume bedraagt ongeveer 0,15 l/kg lichaamsgewicht. Het diffundeert langzaam naar de synoviale ruimtes: van hieruit wordt ibuprofen trager geëlimineerd dan uit plasma.

Uit dierexperimentele gegevens is bekend dat de moederstof en haar metabolieten vrijelijk de placenta passeren.

In de lever vindt hoofdzakelijk hydroxylering en carboxylering van de isobutylgroep plaats. De metabolieten bezitten geen detecteerbare activiteit.

Meer dan 90% van een dosis wordt in de urine teruggevonden als metabolieten en hun conjugaten. Minder dan 1 % wordt als onveranderd ibuprofen uitgescheiden via de urine. De plasmahalfwaardetijd bedraagt 1,5 tot 2,5 uur.

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

Preklinische gegevens tonen geen bijzonder risico voor de mens, anders dan reeds beschreven in andere rubrieken van de SPC. Dit is gebaseerd op studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, herhaalde toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit.

# **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Brufen Retard bevat xanthaangom, povidon, stearinezuur, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, talk, hydroxypropylmethylcellulose en titaniumdioxide (E171).

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

36 maanden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

- Brufen Retard: - doosje met 30 tabletten met gereguleerde afgifte, in PVC/PVDC/Al doordrukstrips.  
- doosje met 60 tabletten met gereguleerde afgifte, in PVC/PVDC/Al doordrukstrips.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Niet van toepassing.

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

Mylan Healthcare B.V.  
Krijgsman 20  
1186 DM Amstelveen

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

Brufen Retard is in het register ingeschreven onder RVG 13478.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juni 1991  
Datum van laatste verlenging: 13 juni 2016

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 15 februari 2024