# SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Curalyn Ibuprofen 200 mg, filmomhulde tabletten
Curalyn Ibuprofen 400 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Curalyn Ibuprofen 200 mg, filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg ibuprofen.

Hulpstof met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 13,33 mg lactose monohydraat.

Curalyn Ibuprofen 400 mg, filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg ibuprofen.

Hulpstof met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 26,66 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Curalyn Ibuprofen 200 mg, filmomhulde tabletten:
Roze, ronde filmomhulde tabletten, met een diameter van 9 mm.

Curalyn Ibuprofen 400 mg, filmomhulde tabletten:
Roze, ronde filmomhulde tabletten, met de markering I4 op één zijde, een breukstreep op de andere zijde en met een diameter van 12 mm. De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Curalyn Ibuprofen is geïndiceerd voor de behandeling van dysmenorroe zonder organische oorzaak, pijn van milde tot matige intensiteit en koorts bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling moet worden gestart met de laagste dosis die naar verwachting effectief zal zijn en die vervolgens kan worden aangepast naar de therapeutische respons en eventuele bijwerkingen. Bij langdurige behandeling moet een lage onderhoudsdosering worden nagestreefd.

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt indien de laagste effectieve dosis gebruikt wordt gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te verlichten (zie rubriek 4.4).

Dit medicijn mag bij volwassenen zonder medisch advies niet langer dan 3 dagen gebruikt worden voor koorts of niet langer dan 5 dagen voor pijn. Als de symptomen aanhouden of verergeren, dient een arts te worden geraadpleegd. Als een adolescent van 12 tot jaar 18 jaar dit medicijn meer dan 3 dagen nodig heeft of als de symptomen verergeren, dient een arts te worden geraadpleegd.

*Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar (≥ 40 kg):*
*Dysmenorroe*
Eén tablet van 400 mg eenmaal per dag of hoogstens 3 maal per dag, indien nodig. Tussen de doses moeten een tussentijd van ten minste 4 – 6 uur worden aangehouden. De behandeling wordt gestart bij de eerste tekenen van menstruatiepijn.

*Lichte tot matige pijn:*
Eén tablet van 200 mg of één tablet van 400 mg toe te dienen in één dosis of maximum 3 tot 4 keer per dag. Tussen de doses moet een tussentijd van ten minste 4 – 6 uur worden aangehouden. Dosissen van meer dan 400 mg per inname geven geen betere pijnstilling.

*Koorts bij volwassenen en adolescenten:*
Eén tablet van 200 mg of één tablet van 400 mg toe te dienen in één enkele gift of maximaal 3 keer per dag, indien nodig, met een tussentijd van ten minste 4 – 6 uur.

*Pediatrische patiënten*
Curalyn Ibuprofen mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 12 jaar.

*Ouderen*
Ouderen lopen een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen. Indien een NSAID noodzakelijk wordt geacht, dient de laagst effectieve dosis te worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijke periode. Tijdens de behandeling met een NSAID dient de patiënt regelmatig te worden gecontroleerd op gastro-intestinale bloedingen. In geval van een verminderde nier- of leverfunctie moet de dosering individueel worden bepaald.

*Nierinsufficiëntie*
Voorzichtigheid is geboden met het gebruik van ibuprofen bij patiënten met nierfunctiestoornissen. De dosering moet individueel worden bepaald. De dosis moet zo laag mogelijk worden gehouden en de nierfunctie moet regelmatig worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

*Leverinsufficiëntie*
Voorzichtigheid is geboden met het gebruik van ibuprofen bij patiënten met leverfunctiestoornissen. De dosering moet individueel worden bepaald en moet zo laag mogelijk worden gehouden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

<u>Wijze van toediening</u>

Voor oraal gebruik.

Neem de ibuprofen tabletten in met een glas water. De ibuprofen tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden gekauwd, gebroken, vermalen of opgezogen worden om ongemakken in de mond en keelirritatie te voorkomen.

Om een snellere pijnverlichting te bekomen, kunnen de tabletten op een nuchtere maag worden ingenomen. Patiënten met een gevoelige maag worden aangeraden om de ibuprofen tablet in te nemen tijdens de maaltijd.

## 4.3 Contra-indicaties

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

Actief maag- of duodenumulcus of een voorgeschiedenis van recidiverende gastro-intestinale ulcera/bloedingen (gedefinieerd als twee of meer verschillende bevestigde episodes van ulcus of bloeding).

Ernstige leverinsufficiëntie.

Ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV).

Ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratie < 30 ml/min).

Aandoeningen met een verhoogde bloedingsneiging.

Gastro-intestinale bloeding of perforatie geassocieerd met een eerdere behandeling met NSAID's.

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

Omwille van kruisreacties mag ibuprofen niet worden gebruikt bij patiënten die symptomen van astma, rhinitis of urticaria ontwikkelden na het gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bepaalde aandoeningen die kunnen verergeren:
- systemische lupus erythematosus (SLE) of gemengde bindweefselziekten – verhoogd risico op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8)
- congenitale verstoring van het porfyrinemetabolisme (bijv. acute intermitterende porfyrie)
- lichte tot matige nierinsufficiëntie
- lichte tot matige leverinsufficiëntie
- onmiddellijk na zware chirurgische ingrepen
- bij patiënten die allergisch reageren op andere stoffen, bestaat ook voor hen een verhoogd risico op het optreden van overgevoeligheidsreacties bij het gebruik van Curalyn Ibuprofen.
- bij patiënten die lijden aan hooikoorts, neuspoliepen of chronische obstructieve luchtwegaandoeningen, bestaat een verhoogd risico op het optreden van allergische reacties. Deze kunnen zich presenteren als astma-aanvallen (zogenaamde pijnstillend astma), oedeem van Quincke of urticaria.
- dehydratatie

Algemene waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen
Het optreden van bijwerkingen kan geminimaliseerd worden door de laagste effectieve dosis te gebruiken gedurende een zo kort mogelijke periode, nodig voor verlichting van de symptomen (zie rubriek 4.2, en gastro-intestinale en cardiovasculaire effecten hieronder).

Bij langdurig gebruik van pijnstillers kan hoofdpijn optreden die niet behandeld mag worden met een hogere dosis van het geneesmiddel.

Gelijktijdige inname van alcohol en NSAID's kunnen bijwerkingen van de werkzame stof versterken, met name de bijwerkingen ter hoogte van het spijsverteringskanaal of het centraal zenuwstelsel.

Er zijn aanwijzingen dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remmen, de vruchtbaarheid van vrouwen kunnen verminderen door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar van zodra de behandeling wordt gestaakt.

Cardiovasculaire effecten
Nauwkeurige opvolging en advies zijn vereist bij patiënten met antecedenten van hypertensie en/of licht tot matig hartfalen, gezien vochtretentie en oedeem zijn gerapporteerd bij 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 verhoogd risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Over het algemeen tonen epidemiologische studies niet aan dat lage doseringen ibuprofen (bijv. ≤ 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 ziekten mogen alleen worden behandeld met ibuprofen 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 de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen, gezien vochtretentie en oedeem zijn gemeld bij behandeling met NSAID's.

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Curalyn Ibuprofen. 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.

<u>Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie</u>
Er is een sterk verband tussen de dosis en ernstige gastro-intestinale bloedingen. De gelijktijdige toediening van ibuprofen en andere NSAID's, waaronder de selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2) inhibitoren, moet worden vermeden.

Oudere patiënten lopen een verhoogd risico op bijwerkingen bij behandeling met een NSAID, vooral gastro-intestinale bloedingen en perforaties, die fataal kunnen zijn.

Gevallen van gastro-intestinale bloeding, ulcus of perforatie zijn gemeld met alle NSAID’s op elk moment van de behandeling. Deze bijwerkingen kunnen een fatale afloop kennen en kunnen al dan niet gepaard gaan met voorafgaande symptomen of met antecedenten van ernstige gastro-intestinale aandoeningen.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulcus of perforatie verhoogt met stijgende dosissen van NSAID’s bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, vooral indien deze gepaard gingen met bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij oudere patiënten. Bij deze patiënten met de bovengenoemde risicofactoren, moet de behandeling aangevat worden met de laagst beschikbare dosering.

Gelijktijdige behandeling met maagmucosabeschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpompinhibitoren) moet worden overwogen bij deze patiënten, als ook bij patiënten die een behandeling nodig hebben met lage doses acetylsalicylzuur of andere geneesmiddelen die het risico op gastro-intestinale bijwerkingen kunnen verhogen (zie hieronder in rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale ziekten, met name oudere patiënten, moeten gewaarschuwd worden om op te letten voor elk abnormaal abdominaal symptoom (vooral gastro-intestinale bloedingen), voornamelijk bij aanvang van de behandeling, en als dergelijke symptomen zich voordoen, medische hulp te raadplegen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig een geneesmiddel krijgen dat het risico op ulceratie of bloeding kan verhogen, vooral bij orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, de selectieve serotonineheropnameremmers of anti-aggregantia zoals aspirine (zie

rubriek 4.5).

De behandeling met ibuprofen moet worden stopgezet indien de patiënt een gastro-intestinale ulceratie of bloeding ontwikkelt.

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

Renale effecten
Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot patiënten met dehydratatie. Er bestaat een risico op nierinsufficiëntie bij gebruik, voornamelijk bij gedehydrateerde kinderen, adolescenten en bij ouderen.

Zoals bij andere NSAID's, heeft de langdurige toediening van ibuprofen geleid tot papilnecrose en andere nefropathieën. Renale toxiciteit werd ook gezien bij patiënten bij wie renale prostaglandines een compenserende rol speelden in het behoud van de normale renale perfusie. Bij deze patiënten kan de toediening van NSAID's een dosisafhankelijke daling van de prostaglandinesynthese induceren, gevolgd door een daling van de nierdoorbloeding, wat kan leiden tot nierfalen. Patiënten met nierinsufficiëntie, hartfalen, gestoorde leverfunctie, oudere patiënten en patiënten die diuretica of ACE-inhibitoren nemen, vertonen het grootste risico op deze reactie. De symptomen zijn meestal omkeerbaar na stopzetting van het NSAID.

Bij patiënten met nier-, lever- of hartfunctiestoornissen dient de laagste effectieve dosis voor de kortst mogelijke behandelingsduur te worden gebruikt en dient de nierfunctie gecontroleerd te worden, voornamelijk bij langdurig behandelde patiënten (zie ook rubriek 4.3).

Oogaandoeningen
Patiënten die tijdens de behandeling met ibuprofen oogaandoeningen melden, moeten de behandeling stoppen en hun ogen laten onderzoeken.

Hematologische effecten
Ibuprofen kan de bloedplaatjesaggregatie remmen, resulterend in een verlenging van de bloedingstijd.

Ademhalingsstoornissen
Voorzichtigheid is geboden indien ibuprofen wordt toegediend aan patiënten die lijden aan, of die een voorgeschiedenis hebben van bronchiaal astma, chronische rhinitis of allergische aandoeningen, gezien het is gerapporteerd dat het gebruik van ibuprofen bij dergelijke patiënten bronchospasmen, urticaria of angio-oedeem kan veroorzaken.

Effecten op de huid
Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, zoals exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom en toxische necrolyse van de epidermis werden gerapporteerd bij het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). Het risico dat patiënten dergelijke reacties ontwikkelen is het hoogst bij aanvang van de behandeling, waarbij in de meerderheid van de gevallen deze reacties voor het eerst optreden gedurende de eerste maand van de behandeling. Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in verband met de behandeling met producten die ibuprofen bevatten. De behandeling met ibuprofen moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van huiduitslag, letsels van de mucosa of bij elk ander teken van overgevoeligheid.

Infecties en parasitaire aandoeningen
Varicella kan in uitzonderlijke gevallen ernstige infectieuze complicaties veroorzaken ter hoogte van de huid en zachte weefsels. Tot op heden kan niet worden uitgesloten dat NSAID's een rol spelen bij de verergering van deze infecties. De inname van ibuprofen kan dus beter worden vermeden bij patiënten met varicella.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Curalyn Ibuprofen 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 een bacteriële, buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer Curalyn Ibuprofen 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.

Aseptische meningitis
Zeldzame gevallen van aseptische meningitis werden gezien bij patiënten onder behandeling met ibuprofen. Hoewel meer waarschijnlijk bij patiënten met systemische lupus erythematosus en aanverwante ziekten van het bindweefsel, werd deze aandoening ook gerapporteerd bij patiënten zonder enige onderliggende chronische ziekte.

Patiënten met gastro-intestinale problemen, SLE, hematologische of stollingsstoornissen en astma moeten voorzichtig worden behandeld en nauwlettend worden gecontroleerd tijdens de behandeling met een NSAID, aangezien hun toestand kan verergeren door een NSAID.

Lactose
Curalyn Ibuprofen 200 mg en 400 mg filmomhulde tabletten bevatten lactose monohydrate. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium
Curalyn Ibuprofen 200 mg en 400 mg filmomhulde tabletten bevatten natrium. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per fimomhulde 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 dicoumarol groep*: 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 dicoumarol groep worden gemetaboliseerd door hetzelfde enzym, CYP2C9.

*Trombocytenaggregatieremmers:* NSAID's mogen niet gecombineerd worden met trombocytenaggregatieremmers zoals ticlopidine vanwege de additieve remming van de functie van de bloedplaatjes (zie hieronder).

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

*Acetylsalicylzuur:* de gelijktijdige toediening van ibuprofen en acetylsalicylzuur is in het algemeen niet aanbevolen omwille van een verhoogd risico op bijwerkingen.

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).

*Hartglycosiden*: NSAID’s kunnen hartfalen verergeren, de glomerulaire filtratiesnelheid verminderen en plasmaspiegels van hartglycosiden (bijv. digoxine) verhogen.

*Mifepriston:* theoretisch bestaat er een risico op vermindering van de werkzaamheid van het geneesmiddel door de inhiberende eigenschappen op prostaglandines van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), inclusief acetylsalicylzuur. Beperkt bewijs suggereert dat de gelijktijdige toediening van NSAID's op de dag van toediening van de prostaglandines, de effecten van mifepriston of van de prostaglandines op de rijping van de baarmoederhals of de contractiliteit van de uterus niet in ongewenste zin beïnvloedt, en de klinische efficiëntie van de medicamenteuze zwangerschapsonderbreking niet vermindert.

*Sulfonylureumderivaten:* zeldzame gevallen van hypoglycemie zijn gemeld bij patiënten onder sulfonylureumderivaten die ibuprofen kregen toegediend.

*Zidovudine*: er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico op haemarthroses en haematoma in HIV(+) haemofiliepatiënten die gelijktijdig behandeld worden met zidovudine en ibuprofen.

*De volgende combinaties met ibuprofen kunnen een aanpassing van de dosis 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 uitscheiding van aminoglycosiden verminderen. Bij kinderen en adolescenten is voorzichtigheid geboden tijdens gelijktijdige behandeling met ibuprofen en aminoglycosiden.

*Lithium:* ibuprofen vermindert de renale klaring van lithium, waardoor de serumconcentratie van lithium kan toenemen. De combinatie met lithium dient te worden vermeden tenzij de serumconcentratie van lithium regelmatig kan gecontroleerd worden en een verlaging van de dosis van lithium mogelijk is.

*ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten en diuretica:*
Er is een verhoogd risico op acuut nierfalen, meestal reversibel, bij patiënten met nierinsufficiëntie (bijv. gedehydrateerde en/of oudere patiënten) wanneer behandeling met ACE-inhibitoren of angiotensine-II-antagonisten gelijktijdig wordt toegediend met NSAID's, inclusief de selectieve cyclo-oxygenase-2-inhibitoren. Daarom dient gelijktijdige behandeling met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met nierinsufficiëntie, in het bijzonder oudere patiënten. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en een controle van de nierfunctie moet worden overwogen na aanvang van de combinatiebehandeling en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4).

*Bètablokkers:* NSAID's werken het antihypertensieve effect van bèta-adrenoceptor-blokkerende medicijnen tegen.

*Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):*
SSRI's en NSAID's houden elk een verhoogd risico op bloedingen in, bv. gastro-intestinale bloedingen. Dit risico is verhoogd bij gelijktijdige behandeling. Het mechanisme kan mogelijk verband houden met een verminderde opname van serotonine in de bloedplaatjes (zie rubriek 4.4).

*Cyclosporine:* de gelijktijdige toediening van NSAID's en cyclosporine kan het risico op nefrotoxiciteit verhogen, als gevolg van de verminderde synthese van prostacycline in de nier. Bijgevolg moet de nierfunctie nauwlettend worden gecontroleerd tijdens gelijktijdige behandeling.

*Captopril:* experimentele studies tonen aan dat ibuprofen het effect van captopril op de natrium excretie tegenwerkt.

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

*Thiazide diuretica, thiazide-aanverwante diuretica en lisdiuretica:* NSAID's kunnen het diuretische effect van furosemide en bumetanide tegengaan, mogelijk door remming van de prostaglandinesynthese. NSAID's kunnen ook het antihypertensieve effect van thiazide diuretica tegengaan.

*Tacrolimus:* de gelijktijdige toediening van NSAID's en tacrolimus kan het risico op nefrotoxiciteit doen toenemen, als gevolg van een verminderde synthese van prostacycline in de nier. Bijgevolg dient de nierfunctie nauwlettend te worden gecontroleerd tijdens gelijktijdige behandeling.

*Methotrexaat:* het risico van een mogelijke interactie tussen een NSAID en methotrexaat moet ook in overweging worden genomen tijdens een behandeling met lage dosis methotrexaat, vooral bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Wanneer een combinatiebehandeling wordt gegeven, moet de nierfunctie worden gecontroleerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer binnen 24 uur zowel een NSAID als methotrexaat wordt toegediend, gezien de plasmaspiegels van methotrexaat kunnen stijgen, wat kan leiden tot verhoogde toxiciteit (zie hierboven).

*Corticosteroïden:* gelijktijdige behandeling geeft een verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding.

*Trombocytenaggregatieremmers:* verhoogd risico op een gastro-intestinale bloeding (zie hierboven).

*CYP2C9-inhibitoren:* de gelijktijdige toediening van ibuprofen met CYP2C9-inhibitoren kan de blootstelling aan ibuprofen verhogen (substraat van CYP2C9). Tijdens een studie uitgevoerd met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-inhibitoren), werd een toename vastgesteld van ongeveer 80 tot 100 % in de blootstelling aan ibuprofen S(+). Een vermindering van de dosis ibuprofen moet overwogen worden bij gelijktijdige behandeling met sterke CYP2C9-inhibitoren, vooral bij de toediening van hoge dosissen ibuprofen met voriconazol of fluconazol.

Interactiestudies zijn enkel uitgevoerd bij volwassenen.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De inhibitie van de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen, cardiale afwijkingen en gastroschisis ten gevolge van het gebruik van inhibitoren van de prostaglandinesynthese in het begin van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie was verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosis en duur van de behandeling.

Bij proefdieren is aangetoond dat toediening van een prostaglandinesynthese remmer resulteerde in een verhoogd verlies van de vrucht voor en na implantatie en embryo/foetale letaliteit. Daarnaast werden er meer gevallen van verschillende malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandinesynthese remmer toegediend hebben gekregen tijdens de periode van organogenese.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van ibuprofen leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie bij de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, meestal verdwenen die na stopzetting van de behandeling. Daarom mag ibuprofen in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet toegediend worden, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als ibuprofen wordt gebruikt door vrouwen die zwanger proberen te raken 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 ibuprofen worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met ibuprofen moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

In het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesynthese remmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven).

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

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan voorkomen;
- remming van baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

Ten gevolge hiervan is ibuprofen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Ibuprofen wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar met therapeutische doses tijdens kortdurende behandeling lijkt het risico voor invloed op de zuigeling onwaarschijnlijk.
Indien echter een langere behandeling voorgeschreven wordt, dient vroegtijdig spenen overwogen te worden.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van ibuprofen kan de vrouwelijke vruchtbaarheid verminderen en wordt dus afgeraden bij vrouwen die trachten zwanger te raken. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te raken of die vruchtbaarheidsonderzoeken ondergaan, moet de onderbreking van een behandeling met ibuprofen overwogen worden.

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

Na behandeling met ibuprofen kan de reactietijd van bepaalde patiënten beïnvloed zijn. Hiermee moet rekening worden gehouden in situaties waarin een verhoogde waakzaamheid vereist is, zoals bij het besturen van voertuigen of bedienen van machines. Dit geldt in sterkere mate in combinatie met alcohol.

## 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die gerapporteerd worden met ibuprofen zijn gelijkaardig aan degene die gezien worden met andere NSAID's.

- **Maagdarmstelsel aandoeningen:**

De meest frequente bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Misselijkheid, braken, diarree, winderigheid, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melena, hematemesis, ulceratieve stomatitis, gastro-intestinale bloeding en exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.3) zijn gemeld na het gebruik van ibuprofen. Minder vaak werden gastritis, gastroduodenaal ulcus en maag ulcus en gastro-intestinale perforatie waargenomen.
Gastro-intestinale zweren, perforatie of bloedingen kunnen soms fataal zijn, vooral bij ouderen (zie rubriek 4.4).

- **Huid- en onderhuidaandoeningen:**

In uitzonderlijke gevallen optreden van ernstige infectieuze complicaties ter hoogte van de huid en de

zachte weefsels tijdens een infectie met varicella. Exacerbatie van infectiegerelateerde ontstekingen (bijv. de ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) zijn beschreven tijdens het gebruik van NSAID's.

- **Hart- en bloedvataandoeningen:**

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 (bijv. myocardinfarct of beroerte, zie rubriek 4.4).

Oedeem, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in verband met een NSAID behandeling.

- **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:**

Ibuprofen kan verlenging van de bloedingstijd veroorzaken als gevolg van een reversibele inhibitie van de trombocytenaggregatie.

- **Infecties en parasitaire aandoeningen:**

In de meeste gevallen waarin aseptische meningitis werd gemeld, was er sprake van een vorm van onderliggende auto-immuunziekte (in het bijzonder systemische lupus erythematosus en aanverwante bindweefselziekten).

Bijwerkingen die minstens mogelijks verband houden met ibuprofen worden weergegeven volgens de frequentie van voorkomen en per orgaansysteem volgens MedDRA. De volgende groepen worden gebruikt naargelang de frequentie van voorkomen: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥1/1000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10 000 tot < 1/1000), zeer zelden (< 1/10 000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| **Systeem orgaanklasse** | **Frequentie** | **Bijwerking** |
|---|---|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Soms | Rhinitis |
| | Zelden | Aseptische meningitis (zie rubriek 4.4) |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Soms | Leukopenie, trombocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie en hemolytische anemie |
| Immuunsysteemaandoeningen | Soms | Overgevoeligheid |
| | Zelden | Anafylactische reactie |
| Psychische stoornissen | Soms | Slapeloosheid, angst |
| | Zelden | Depressie, verwardheid |
| Zenuwstelselaandoeningen | Vaak | Hoofdpijn, duizeligheid |
| | Soms | Paresthesieën, slaperigheid |
| | Zelden | Optische neuritis |
| Oogaandoeningen | Soms | Visusstoornissen |
| | Zelden | Toxische optische neuropathie |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Soms | Gehoorverlies |
| | Zelden | Tinnitus, vertigo |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Soms | Astma, bronchospasme, dyspneu |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Vaak | Dyspepsie, diarree, nausea, braken, buikpijn, flatulentie, constipatie, melena, hematemesis, gastro-intestinale bloeding |
| | Soms | Gastritis, gastroduodenaal ulcus, maagzweer, ulceratie in de mond, gastro-intestinale |

| | | |
|---|---|---|
| | | perforatie |
| | Zeer zelden | Pancreatitis |
| | Niet bekend | Exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn |
| Lever- en galaandoeningen | Soms | Hepatitis, geelzucht, abnormale leverfunctie |
| | Zelden | Leverschade |
| | Zeer zelden | Leverinsufficiëntie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak | Huiduitslag |
| | Soms | Urticaria, pruritus, purpura, angio-oedeem, fotosensitiviteit |
| | Zeer zelden | Ernstige vormen van huidreacties (bijv. erythema multiforme, bulleuze reacties inclusief Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necroylyse) |
| | Niet bekend | Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)<br>Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Soms | Nefrotoxiciteit in verschillende vormen, bijv. tubulo-interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom en nierfalen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak | Vermoeidheid |
| | Zelden | Oedeem |
| Hartaandoeningen | Niet bekend | Hartfalen, myocardinfarct (zie rubriek 4.4)<br>Kounis-syndroom |
| Bloedvataandoeningen | Niet bekend | Hypertensie |

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

## 4.9 Overdosering

Toxiciteit

Risico op symptomen bij doses > 80 – 100 mg/kg. Bij doses > 200 mg/kg is er een risico op ernstige symptomen, maar met aanzienlijke individuele verschillen. Een dosis van 560 mg/kg bij een kind van 15 maanden gaf ernstige intoxicatie, 3,2 g bij een 6-jarige lichte tot matige intoxicatie, 2,8 – 4 g bij een anderhalfjarige en 6 g bij een 6-jarige ernstige intoxicatie, zelfs na maagspoeling, 8 g bij een volwassene matige intoxicatie en > 20 g bij een volwassene zeer ernstige intoxicatie. 8 g toegediend aan een 16-jarige tastte de nier aan en 12 g in combinatie met alcohol toegediend aan een tiener resulteerde in acute tubulaire necrose.

Symptomen

De symptomen van overdosering die het meest gerapporteerd werden, hebben betrekking op het

maagdarmkanaal, bv. misselijkheid, buikpijn, braken (eventueel met bloed), en hoofdpijn, oorsuizen, verwardheid en nystagmus. Bij hoge doses bewustzijnsverlies, stuiptrekkingen (vooral bij kinderen), bradycardie, daling van de bloeddruk, metabole acidose, hypernatriëmie, effecten op de nieren, hematurie en mogelijk effecten op de lever. Hypothermie en ARDS zijn soms gemeld.

Behandeling

Indien nodig maagspoeling of actieve kool. Bij gastro-intestinale problemen, maagzuurremmers. In geval van hypotensie, intraveneuze vloeistof en indien nodig inotrope ondersteuning. Zorgen voor adequate diurese. Correctie van zuur-base- en elektrolytstoornissen. Andere symptomatische behandelingen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Ontstekingsremmende en antireumatische geneesmiddelen, niet-steroïden; propionzuurderivaat, ATC-code: M01AE01

Werkingsmechanisme

Ibuprofen behoort tot de groep van de niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's). Het is een propionzuurderivaat p-isobutyl-hydrothropinezuur met de generieke naam ibuprofen. Ibuprofen heeft anti-inflammatoire, analgetische en antipyretische eigenschappen. Het antiflogistische effect is vergelijkbaar met dat van aspirine en indomethacine. Het farmacologische effect van ibuprofen hangt waarschijnlijk samen met zijn vermogen om de prostaglandinesynthese te inhiberen. Ibuprofen verlengt de bloedingstijd door reversibele remming van de trombocytenaggregatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Ibuprofen remt de renale prostaglandinesynthese. Bij patiënten met een normale nierfunctie is dit effect niet van bijzonder belang. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, hartdecompensatie of leverinsufficiëntie en bij aandoeningen waarbij het plasmavolume verandert, kan de inhibitie van de prostaglandinesynthese leiden tot acute nierinsufficiëntie, vochtretentie en hartfalen (zie rubriek 4.3).

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ibuprofen wordt snel geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal met een biologische beschikbaarheid van 80 – 90%. Piekserumconcentraties worden bereikt één tot twee uur na inname. Wanneer ibuprofen samen met voedsel ingenomen wordt, zijn de piekserumconcentraties lager en worden ze trager bereikt dan bij inname op een nuchtere maag. De totale biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door de gelijktijdige inname van voedsel.

Distributie

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

Biotransformatie

Ibuprofen wordt in de lever snel gemetaboliseerd door het cytochroom P450-enzymcomplex, voornamelijk CYP2C9, tot twee primaire inactieve metabolieten, 2-hydroxyibuprofen en 3-carboxyibuprofen. Na orale inname wordt iets minder dan 90% van een orale dosis ibuprofen als oxidatieve metabolieten en hun glucuronide conjugaten in de urine teruggevonden. Een zeer kleine hoeveelheid ibuprofen wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Eliminatie

De eliminatie oor de nieren gebeurt snel en volledig. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 2 uur. De eliminatie van ibuprofen is vrijwel volledig 24 uur na de laatste dosis.

Speciale populaties

*Ouderen*
Als er geen sprake is van een nierfunctiestoornis, zijn er slechts kleine, klinisch niet-significante verschillen in het farmacokinetische profiel en de urine excretie tussen jongeren en ouderen.

*Kinderen*
De systemische blootstelling van ibuprofen na een therapeutische dosering aangepast aan het gewicht (5mg/kg tot 10 mg/kg lichaamsgewicht) bij kinderen vanaf 1 jaar, lijkt vergelijkbaar te zijn met deze bij volwassenen.

Kinderen van 3 maanden tot 2,5 jaar bleken een hoger verdelingsvolume (l/kg) en klaring (l/kg/uur) van ibuprofen te hebben dan kinderen van 2,5 tot 12 jaar.

*Nierinsufficiëntie*
Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie zijn verhoogde ongebonden (S)-ibuprofen, hogere AUC-waarden van (S)-ibuprofen en verhoogde enantiomere AUC (S/R)-verhoudingen waargenomen in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Bij patiënten in het eindstadium van nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan, was de gemiddelde vrije fractie aan ibuprofen ongeveer 3% in vergelijking met ongeveer 1% bij gezonde vrijwilligers. Ernstige aantasting van de nierfunctie kan leiden tot accumulatie van ibuprofen metabolieten. De significantie van dit effect is onbekend. De metabolieten kunnen verwijderd worden door hemodialyse (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

*Leverinsufficiëntie*
Alcoholische leverziekte met milde tot matige leverinsufficiëntie resulteerde niet in significant veranderde farmacokinetische parameters.

Bij cirrotische patiënten met matige leverfunctiestoornis (Child Pugh's score 6 – 10) die behandeld werden met racemisch ibuprofen, werd gemiddelde een 2-voudige verlenging van de halfwaardetijd waargenomen en de enantiomere AUC-verhouding (S/R) was significant lager vergeleken met gezonde vrijwilligers, wat duidt op een verminderde metabole omzetting van (R)-ibuprofen naar het actieve (S)-enantiomeer (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

## 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen relevante preklinische gegevens voor het veiligheidsonderzoek, afgezien van hetgeen al is opgenomen in deze samenvatting van de productkenmerken.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Tablet kern:*
Colloïdaal siliciumdioxide, watervrij (E551)
Microkristallijne cellulose (E460)
Lactose monohydraat
Natrium croscarmellose (E468)
Natrium laurylsulfaat
Magnesium stearaat (E572)

*Tablet omhulling:*
Hypromellose 5 mPa.s (E464)
Talk (E553b)
Erythrosine aluminiumlak (E127)

### 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

Blisterverpakkingen bestaande uit doorzichtige PVC/Aluminium folie.

Curalyn Ibuprofen 200 mg, filmomhulde tabletten
Verpakkingen van 2, 3, 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 32, 48, 50, 60, 96 en 100 filmomhulde tabletten.
De blisterverpakkingen zijn verpakt in een kartonnen doosje.

Curalyn Ibuprofen 400 mg, filmomhulde tabletten
Verpakkingen van 4, 5, 6, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 24, 30, 32, 40, 48, 50, 60, 96 en 100 filmomhulde tabletten.
De blisterverpakkingen zijn verpakt in een kartonnen doosje.

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

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

OTC Medical B.V
Rijksweg-West 2
6842 BD Arnhem
Nederland

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

Curalyn Ibuprofen 200 mg, filmomhulde tabletten RVG 136698
Curalyn Ibuprofen 400 mg, filmomhulde tabletten RVG 136699

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Datum van laatste verlenging:

## 10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3 en 6.1: 12 augustus 2026