

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ibuprofen MAE 200 mg, filmomhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Ibuprofen MAE 200 mg, een filmomhulde tabletten bevat 200 mg ibuprofen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Ibuprofen wordt gebruikt bij symptomatisch verlichting van matige tot gemiddelde pijn zoals:

- Koorts en pijn bij griep en verkoudheid of na vaccinatie.
- Kiespijn.
- Hoofdpijn.
- Menstratiepijn.
- Spierpijn.
- Reumatische pijn.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

Niet geschikt voor kinderen jonger dan 12 jaar.

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.

Voor volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar:

Eerst 1-2 tabletten innemen, hierna zonodig 1 of 2 tabletten iedere 4 – 6 uur innemen. Wacht tenminste 4 uur tussen twee doses en neem niet meer dan 6 tabletten (1200 mg) in per 24 uur.

Ouderen:

Aanpassing van de dosering is niet nodig.

Als bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar dit product langer dan 3 dagen nodig is of als de symptomen verergeren, dient een arts te worden geraadpleegd.

Bij volwassenen wordt geadviseerd een arts te raadplegen als dit product bij koorts langer dan 3 dagen moet

worden gebruikt of voor pijnverlichting langer dan 5 dagen, of als de verschijnselen verergeren.

De laagste werkzame dosis moet worden gebruikt voor de kortste periode die nodig is om de symptomen verlichten (zie rubriek 4.4).

#### Wijze van toediening

Uitsluitend voor oraal en kortdurend gebruik.

Geheel doorslikken met een ruime hoeveelheid water, niet kauwen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- patiënten met een historie van overgevoeligheidsreacties (b.v. bronchospasmen, astma, rhinitis angio-oedeem of urticaria) geassocieerd met ibuprofen, acetylsalicylzuur (aspirine) of andere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's); actief of recidiverend ulcus pepticum, colitis ulcerosa, maagdarmlaedingen of andere bloedingen, zoals cerebrovasculaire bloedingen
- ernstige nierfalen (zie rubriek 4.4)
- ernstige leverfalen (zie rubriek 4.4)
- ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV) (zie rubriek 4.4)
- 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).
- het derde trimester van de zwangerschap (zie ook rubriek 4.6).

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

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven. (zie rubriek 4.2, en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder)

**Respiratoir:**

Bronchospasmen kunnen optreden bij patiënten die lijden aan of met een voorgeschiedenis van astma bronchiale of allergische aandoeningen.

**SLE en gemengde bindweefselziekte:**

Systemische lupus erythematosus of gemengde bindweefselziekte (mixed connective tissue disease), vanwege een toegenomen risico op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).

#### Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Ibuprofen MAE 200 mg 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 Ibuprofen MAE 200 mg wordt toegediend voor koorts of pijnverlichting gerelateerd aan infectie, wordt geadviseerd de infectie te bewaken. Bij zorg buiten een ziekenhuis, dient de patiënt een arts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

#### Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

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

associatie met een therapie met 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 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.

Nieren:

Nierinsufficiëntie, omdat de nierfunctie verder kan verslechteren (zie de rubrieken 4.3 en 4.8). 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 nierfunctiestoornis bij kinderen en adolescenten die uitgedroogd zijn.

Lever:

Leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.8).

#### Gastrointestinale effecten

Het gebruik van Ibuprofen MAE 200 mg 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 acetylsalicylzuur 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 (zie rubriek 4.5).

Wanneer gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die Ibuprofen MAE 200 mg 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 huidreacties

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, waaronder exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse zijn zelden gemeld in samenhang met het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). Patiënten blijken het grootste risico op deze reacties te lopen in een vroeg stadium van de behandeling. De reactie begint meestal in de eerste maand van de behandeling. Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in samenhang met de behandeling met producten met ibuprofen. De behandeling met ibuprofen moet worden gestaakt bij het eerste optreden van tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, zoals huiduitslag, laesies van de slijmvliezen of andere tekenen van overgevoeligheid.

#### Overige opmerkingen

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

In uitzonderlijke gevallen kan varicella aanleiding geven tot besmettelijke ernstige complicaties van de huid en weke delen. Tot op heden kan de bijdragende rol van NSAIDs bij de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Daarom wordt geadviseerd het gebruik van Ibuprofen MAE 200 mg 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.

#### **Ibuprofen MAE 200 mg bevat lactose.**

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Ibuprofen moet evenals andere NSAID's worden vermeden in combinatie met andere NSAID's waaronder cyclo-oxygenase-2-selectieve remmers: gelijktijdig gebruik van twee of meer NSAID's dient te worden vermeden omdat dit het risico op bijwerkingen kan verhogen (zie rubriek 4.4).

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

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op trombocytenuitstrooming, wanneer deze gelijktijdig worden toegediend. Er zijn nog onzekerheden met betrekking tot de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, maar de mogelijkheid dat normaal, langdurig gebruik van ibuprofen de cardioprotectieve werking van lage doseringen acetylsalicylzuur kan verlagen, kan niet worden uitgesloten. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen

klinisch relevante effecten verwacht (zie rubriek 5.1).

Ibuprofen moet met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met:

- Anticoagulantia: NSAIDs kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4).
- Antihypertensiva (ACE-remmers en angiotensine-II-antagonisten) en diuretica: NSAID's kunnen het effect van deze geneesmiddelen verminderen. Bij sommige patiënten met gestoorde nierfunctie (bijvoorbeeld gedehydrateerde patiënten of ouderen met nierfunctiestoornissen) kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer of angiotensine-II-antagonisten en middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot verdere verslechtering van de nierfunctie, en mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. De combinatie dient dan ook met voorzichtigheid te worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten dienen afdoende te worden gehydrateerd; men kan overwegen om na de start van de nevenmedicatie en daarna periodiek de nierfunctie te controleren. Diuretica kunnen het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen.
- Kaliumsparende diuretica: De gelijktijdige toediening van ibuprofen en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie (controle van de kaliumspiegel in serum wordt aanbevolen).
- Corticosteroiden: toegenomen risico op gastro-intestinale ulceratie en bloeding (zie rubriek 4.4).
- Plaatjesaggregatie-remmers en selectieve serotonine-heropname-remmers (SSRIs): toegenomen risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
- Hartglycosiden bv. Digoxine: NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de glomerulaire filtratiesnelheid verlagen en de glycosidespiegel in plasma verhogen.
- Lithium: Er zijn aanwijzingen voor een mogelijke verhoging in plasmaspiegels van lithium.
- Methotrexaat: Er zijn aanwijzingen voor een mogelijke verhoging in plasmaspiegels van methotrexaat.
- Ciclosporine: Toegenomen risico op nefrotoxiciteit.
- Mifepriston: Na toediening van mifepriston mogen 8-12 dagen lang geen NSAID's gebruikt worden, omdat deze het effect van mifepriston kunnen verminderen.
- Tacrolimus: Het risico op nefrotoxiciteit is mogelijk verhoogd als de twee geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend
- Zidovudine: Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico op haemarthroses en haematoma in HIV (+) haemofiliepatiënten die gelijktijdig behandeld worden met zidovudine en ibuprofen.
- Chinolonantibiotica: Gegevens uit dieronderzoek tonen aan dat NSAID's het risico op convulsies door chinolonantibiotica kunnen verhogen. Bij patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken, kan er sprake zijn van een verhoogde kans op het ontstaan van convulsies.
- Sulfonylureumderivaten: Klinische onderzoeken hebben interacties aangetoond tussen niet-steroïde ontstekingsremmers en antidiabetica (sulfonylureumderivaten). Hoewel er tot op heden geen interacties tussen ibuprofen en sulfonylureumderivaten zijn beschreven, wordt bij gelijktijdige toediening als voorzorgsmaatregel controle van de bloedglucosewaarden aanbevolen.
- Probenecide en sulfinpyrazon: Geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten, kunnen de uitscheiding van ibuprofen vertragen.
- Fenytoïne: Het gelijktijdig gebruik van ibuprofen met fenytoïnepreparaten kan de serumspiegel van fenytoïne verhogen. Bij correct gebruik (de maximale dosering gedurende 4 dagen) is controle van de fenytoïnespiegel in serum doorgaans niet nodig.

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

##### Zwangerschap

Remming van prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het

toedienen van prostaglandine syntheseremmers in dieren, resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandine syntheseremmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese.

Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap moet ibuprofen niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als ibuprofen wordt gebruikt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren.

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

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

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

#### Borstvoeding

Ibuprofen en zijn metaboliëten kunnen in zeer lage concentraties (0,0008% van de oorspronkelijke dosis) in de moedermelk verschijnen. Geen schadelijke effecten hiervan op de neonat zijn bekend, dus is het niet nodig om de borstvoeding te onderbreken voor een kortdurende behandeling in de aangegeven dosering van matige tot gemiddelde pijn en koorts.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn beperkte aanwijzingen dat geneesmiddelen die de synthese van cyclo-oxygenase/prostaglandine remmen, vermindering van de vrouwelijke fertiliteit kunnen veroorzaken door een effect op de ovulatie. Dit effect is reversibel bij het staken van de behandeling.

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

Ibuprofen heeft doorgaans geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien er echter bij het gebruik van hooggedoseerde ibuprofen bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel, zoals vermoeidheid en duizeligheid, kunnen optreden, kunnen het reactievermogen en het vermogen om actief deel te nemen aan het wegverkeer en om machines te bedienen in geïsoleerde gevallen verminderd zijn. Dit is nog sterker het geval in combinatie met alcohol.

### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen zijn meestal dosisafhankelijk, met name het risico op het optreden van gastro-intestinale bloeding, dat afhankelijk is van de hoogte van de dosering en de duur van de behandeling. Voor andere bekende risicofactoren, zie rubriek 4.4.

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

Klinische studies wijzen erop dat gebruik van ibuprofen, met name hoge doses (2400 mg/dag), geassocieerd kan worden met een licht verhoogde kans op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen komen minder vaak voor wanneer de dagelijkse dosis maximaal 1200 mg is.

De beoordeling van bijwerkingen wordt gewoonlijk gebaseerd op de onderstaande frequenties:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )
Vaak ( $\geq 1/100$ en $< 1/10$ )
Soms ( $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$ )
Zelden ( $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$ )
Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

# Zie “beschrijving van geselecteerde bijwerkingen” hieronder.

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Zeer zelden	Exacerbatie van infectiegerelateerde ontstekingen (bv. ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) die samenvalt met het gebruik van niet-steroïde ontstekingsremmers. Tijdens een varicella-infectie kunnen zich ernstige huidinfecties en complicaties van de weke delen voordoen. #
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Zeer zelden	Haematopoëtische aandoeningen (anaemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytose) #
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Soms	Overgevoelighedsreacties zoals urticaria, pruritus, purpura en exantheem, evenals astma aanvallen (soms met hypotensie)

	Zeer zelden	Ernstige overgevoelighedsreacties #. Symptomen kunnen zijn: gezichtsoedeem, zwelling van de tong, zwelling van het inwendige van het strottenhoofd met vernauwing van de luchtwegen, dyspnoe, tachycardie, bloeddruk daling tot een levensgevaarlijke shock (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend	Lupusachtig syndroom
<b>Pychische stoornissen</b>	Zeer zelden	Depressie, verwarring, hallucinaties, psychotische reacties
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Vaak	Hoofdpijn (zie rubriek 4.4), duizeligheid
	Soms	Somnolentie, vermoeidheid, agitatie, slapeloosheid, prikkelbaarheid
	Zeer zelden	Aseptische meningitis #
	Niet bekend	Vertigo
<b>Oogaandoeningen</b>	Soms	Visusstoornissen #
	Niet bekend	Toxische amblyopie
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Zelden	Tinnitus
<b>Hartaandoeningen</b>	Zeer zelden	Palpaties, hartfalen (zie rubriek 4.4), myocardinfarct, acuut pulmonaal oedeem, oedeem (zie rubriek 4.4)
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Zeer zelden	Arteriële hypertensie (zie rubriek 4.4)
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Soms	Bronchospasme, allergische rhinitis (zie rubriek 4.4)
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Vaak	Maagdarmlaatsen zoals brandend maagzuur, dyspepsie, buikpijn en misselijkheid, braken, flatulentie, diarree, obstipatie, occult bloedverlies dat kan leiden tot anaemie
	Soms	Maagdarmlaatsen, mogelijk met bloeding en perforatie (zie rubriek 4.4), melaena, haematemeses, ulceratieve stomatitis, colitis, exacerbatie van inflammatoire darmziekte, complicaties van colondivertikels (perforatie, fistula), gastritis
	Zeer zelden	Oesophagitis, pancreatitis, intestinale stricturen
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Zeer zelden	Leverfunctiestoornis, leverbeschadiging vooral bij langdurig gebruik, leverfalen, acute hepatitis, geelzucht
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Zeer zelden	Ernstige vormen van huidreacties (erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, huiduitslag met blaarvorming waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse), alopecia
	Niet bekend	Fotosensitiviteit, geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde



		exanthemateuze pustulose (AGEP).
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Zelden	Renale papilnecrose bij langdurig gebruik #
	Zeer zelden	Ontstaan van oedeem, met name bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die gepaard kan gaan met acuut nierfalen.
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Zeer zelden	Menstruatiestoornis
<b>Onderzoeken</b>	Zelden	Verminderde hemoglobine- en hematocrietwaarden
	Niet bekend	Verhoging van bloedureumstikstof, serum transaminasen en alkalische fosfatase, remming van trombocytanaggregatie, verlengde bloedingstijd, verlaagde serum calciumspiegel

#### 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 Bijwerkingscentrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Bij kinderen kan inname van meer dan 400 mg/kg symptomen veroorzaken; vanaf dergelijke innames, of in geval van significante toxiciteit, wordt ziekenhuisobservatie en zo nodig behandeling aangeraden. In volwassenen is de dosis-respons relatie minder duidelijk. De halfwaardetijd bij overdosering is 1,5 tot 3 uur.

Symptomen: De meeste patiënten die klinisch belangrijke hoeveelheden NSAID's hebben ingenomen krijgen alleen last van misselijkheid, braken, epigastrische pijn of, zeldzamer, diarree. Tinnitus, hoofdpijn, nystagmus, wazig zien en gastro-intestinale bloeding kunnen ook optreden.

In ernstigere gevallen van vergiftiging is toxiciteit in het centrale zenuwstelsel waargenomen, die zich manifesteert als duizeligheid, vertigo, sufheid, incidenteel excitatie en desoriëntatie, bewustzijnsverlies of coma. Incidenteel kunnen patiënten convulsies ontwikkelen. Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden. Hyperkaliëmie kan optreden en de prothrombintijd/INR kan verlengd worden, waarschijnlijk veroorzaakt door interferentie met de werking van circulerende stollingsfactoren. Acuu nierfalen, leverbeschadiging, hypotensie, ademhalingsdepressie en cyanose kunnen optreden. Bij astmatische patiënten kan exacerbatie van astma optreden.

Behandeling: Er is geen specifiek antidotum beschikbaar. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend en omvat het vrijhouden van de luchtwegen en controle van de cardiale en vitale functies totdat de patiënt stabiel is. Als de patiënt zich binnen 1 uur na het innemen van een mogelijk toxische hoeveelheid aandient, kan orale toediening van actieve kool overwogen worden. Frequente en langdurige convulsies dienen te worden behandeld met intraveneus benzodiazepinen. Geef in geval van astma bronchodilatoren.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: ontstekingsremmende en antireumatische geneesmiddelen, niet-steroiden; propionzuurderivaat. ATC-code: M01AE01.

Ibuprofen is een non-steroidal anti-inflammatoir drug (NSAID) dat zijn effectiviteit heeft aangetoond in 'common animal experimental inflammation models' door inhibitie van de prostaglandine synthese. In mensen vermindert ibuprofen ontstekingspijn, zwelling en koorts. Verder heeft ibuprofen een reversibel inhiberend effect op de bloedplaatjes aggregatie.

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

De klinische effectiviteit van ibuprofen is aangetoond bij pijn zoals hoofdpijn, kiespijn en menstratiepijn en koorts; en verder in patiënten met pijn en koorts door griep en verkoudheid en in pijnmodellen zoals keelpijn, spierpijn of kneuzing en rugpijn.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie:

Na orale toediening wordt ibuprofen snel geabsorbeerd; de maximale plasmaconcentratie wordt na 1 tot 2 uur bereikt.

### Distributie:

Ibuprofen wordt voor 99% aan plasma-eiwitten gebonden. Ibuprofen verdeelt zich hoofdzakelijk over het plasma-compartiment. Het diffundeert langzaam naar synoviale ruimtes; van hieruit wordt ibuprofen trager geëlimineerd dan uit plasma. Wanneer het ingenomen wordt met voedsel, kunnen piek plasmaconcentraties vertraagd worden.

### Biotransformatie:

In de lever vindt hoofdzakelijk hydroxylering en carboxylering van de isobutylgroep plaats. De metabolieten bezitten geen aantoonbare activiteit. Excretie door de nieren is zowel snel als compleet.

### Eliminatie:

De plasmahalfwaardetijd bedraagt 1,5 - 2,5 uur. 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.

Geen significant verschil in farmacokinetisch profiel wordt gezien bij ouderen.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van ibuprofen in dierexperimenten was waargenomen als laesies and ulceraties in het maag-darmkanaal. Ibuprofen liet in vitro geen potentieel mutageen effect zien en was niet carcinogeen in ratten en muizen. Experimentele studies hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert, maar er zijn geen aanwijzingen voor enig teratogeen effect.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Colloidaal siliciumdioxide, gepregelatineerd zetmeel, hypromellose, lactose, magnesiumstearaat, maiszetmeel, polyethyleenglycol, natriumlaurilsulfaat, natriumzetmeel-glycolaat, talk.

Kleurstoffen: chinolinegeel (E104), erythrosine (E127), indigokarmijn (E132) en titaandioxide (E171).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Droog, beneden 25°C bewaren, in goed gesloten, originele verpakking.

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

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

Tablettencontainer met 1000 tabletten.

Blisterverpakking met 10, 12, 20, 30, 50 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

MAE Holding BV  
Stationsweg 4  
5211 TW 's-Hertogenbosch  
Nederland

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

RVG 56939 - Ibuprofen MAE 200 mg, filmomhulde tabletten.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 april 1987

Datum van laatste verlenging: 2 april 2017

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2 t/m 4.9, 5.1 t/m 5.3: 5 februari 2021