SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibuprofen AB 600 mg filmomhulde tabletten
Ibuprofen AB 800 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ibuprofen AB 600 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg ibuprofen.

Ibuprofen AB 800 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 800 mg ibuprofen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ibuprofen AB 600 mg filmomhulde tablet:
Witte-tot-gebroken witte, ovale filmomhulde tabletten met breuklijn langs één kant en vlak langs de andere kant. De afmeting is 18,3 x 9,2 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Ibuprofen AB 800 mg filmomhulde tablet:
Witte-tot-gebroken witte, langwerpige filmomhulde tabletten met breuklijn langs één kant en vlak langs de andere kant. De afmeting is 20,3 x 10,2 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van pijn en ontsteking bij artritische aandoeningen (bijv. reumatoïde artritis), degeneratieve artritische aandoeningen (bijv. osteoartritis), en bij pijnlijke zwelling en ontsteking na verwondingen aan de weke delen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Bijwerkingen kunnen tot een minimum beperkt worden door de laagste effectieve dosis te gebruiken voor de kortst mogelijke duur nodig om de symptomen onder controle te houden (zie rubriek 4.4).

De behandelende arts beslist over de gebruiksduur.
Bij reumatische aandoeningen kan het gebruik van Ibuprofen AB voor een langere periode vereist zijn.

Ibuprofen AB 600 mg/800 mg is gecontra-indiceerd bij kinderen en jongeren jonger dan 15 jaar (zie Rubriek 4.3).

De dosis ibuprofen hangt af van de leeftijd en het lichaamsgewicht van de patiënt. De maximale enkelvoudige dagelijkse dosis voor volwassenen mag niet hoger zijn dan 800 mg ibuprofen.

De tablet moet worden doorgeslikt met een glas water, bij voorkeur na een maaltijd. Patiënten met een gevoelige maag wordt aangeraden ibuprofen tijdens een maaltijd in te nemen.

Reumatische aandoeningen
Volwassenen
De aanbevolen dosis is 1.200 mg-1.800 mg per dag verspreid over de dag. Een dosis voor onderhoudsbehandeling van 600 mg-1.200 mg per dag kan bij sommige patiënten effectief zijn. Bij acute en ernstige aandoeningen kan de dosis (tijdelijk) worden verhoogd tot maximaal 2.400 mg in 3 of 4 doses verdeeld over de dag.

Jongeren van 15 tot 17 jaar
De aanbevolen dosis moet worden aangepast aan het lichaamsgewicht: 20 mg/kg tot een maximum van 40 mg/kg lichaamsgewicht per dag (max. 2.400 mg per dag) in 3 tot 4 doses verdeeld over de dag.

Bejaarde patiënten
NSAID's moeten voorzichtig gebruikt worden bij oudere patiënten die gevoeliger zijn voor bijwerkingen en die een verhoogd risico lopen op gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.4). Als de behandeling noodzakelijk wordt geacht, moet de laagste effectieve dosering gebruikt worden gedurende de kortste mogelijke periode die nodig is om de symptomen onder controle te houden. De behandeling moet regelmatige opnieuw geëvalueerd worden en moet stopgezet worden als er geen voordeel is of als er intolerantie is.

Verminderde nierfunctie
Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie moet de laagste effectieve dosering gebruikt worden gedurende de kortste mogelijke periode om de symptomen onder controle te houden en moet de nierfunctie gemonitord worden (voor patiënten met ernstig nierfalen, zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie
Bij patiënten met milde tot matig verminderde leverfunctie moet de laagste effectieve dosering gebruikt worden gedurende de kortste mogelijke periode om de symptomen onder controle te houden en moet de leverfunctie gemonitord worden (voor patiënten met ernstig leverfalen, zie rubriek 4.3)

4.3 Contra-indicaties

Ibuprofen AB is tegenaangewezen bij:
- Overgevoeligheid voor ibuprofen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Overgevoeligheidsreactie in het verleden (bijv. astma, rhinitis, urticaria of angio-oedeem) als reactie na het gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, geassocieerd met een eerdere behandeling met NSAID’s
- Huidige of antecedenten van terugkerende maagzweren/ bloeding (twee of meer verschillende episodes van aangetoonde ulceratie of bloeding)
- Ernstige lever- of nierfalen (zie rubriek 4.4)
- Ernstig hartfalen (NYHA klasse IV)
- Tijdens het laatste trimester van een zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Significante uitdroging (veroorzaakt door braken, diarree of onvoldoende vochtinname)
- Hersenbloeding of andere actieve bloeding
- Onverklaarde stoornissen in de aanmaak van bloed

Gebruik van Ibuprofen AB 600 mg/800 mg is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 15 jaar (zie rubriek 4.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vermijd de gelijktijdige toediening van ibuprofen met andere NSAID’s, de selectieve cyclo-

oxygenase-2 (Cox-2)-inhibitoren inbegrepen, wegens het verhoogde risico op ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.5). Het optreden van bijwerkingen kan geminimaliseerd worden door het gebruik van de minimaal efficiënte dosis gedurende de kortst mogelijke tijdspanne, nodig voor de verlichting van de symptomen (zie rubriek 4.2 en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder). Patiënten die langdurig met NSAID's behandeld worden moeten medisch opgevolgd worden om de bijwerkingen te monitoren.

Ibuprofen mag in de volgende omstandigheden enkel toegediend worden na strenge evaluatie van de risico- batenverhouding:
- Systemische lupus erythematosus (SLE) of andere auto-immuunziekten
- Aangeboren aandoeningen van het porfyrinemetabolisme (bijv. acute intermitterende porfyrie)
- Het eerste en tweede trimester van de zwangerschap
- Borstvoeding

Speciale voorzorgsmaatregelen moeten genomen worden in de volgende gevallen:
- Gastro-intestinale ziekten waaronder chronische darmontstekingsziekten (colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn)
- Hartinsufficiëntie en hypertensie
- Verminderde nierfunctie
- Leverdisfunctie
- Verstoorde hematopoëse
- Stoornissen in de bloedstolling
- Allergieën, hooikoorts, chronische zwelling van het neusslijmvlies, adenoïden, chronische obstructieve luchtwegaandoeningen of bronchiale astma
- Onmiddellijk na grote chirurgische ingrepen

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie
Gevallen van gastro-intestinale bloeding, perforatie of ulceratie die mogelijk fataal kunnen zijn, werden gerapporteerd met alle NSAID's, op elk ogenblik van de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale gebeurtenissen.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, perforatie of ulceratie word enerzijds verhoogt met stijgende dosissen NSAID's, bij patiënten met antecedenten van ulcera, vooral wanneer deze gepaard gingen met bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3), en anderzijds bij patiënten op een hogere leeftijd. Bij deze patiënten moet de behandeling met de laagst mogelijke dosering gestart worden.

Een gelijktijdige behandeling met beschermende medicatie (bv. protonpompinhibitoren of misoprostol) moet in overweging genomen worden bij deze patiënten, alsook bij patiënten die gelijktijdig een behandeling nodig hebben met lage doses acetylsalicylzuur of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).
Patiënten die antecedenten vertonen van gastro-intestinale toxiciteit, vooral bij bejaarden, moeten elk abnormaal abdominaal symptoom melden (vooral gastro-intestinaal bloedverlies), vooral in het begin van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig een geneesmiddel krijgen die het risico op ulceratie of bloeding kan verhogen, waaronder orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine of heparine en selectieve remmers van serotonine heropname of plaatjesaggregatieremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Indien patiënten onder ibuprofen een gastro-intestinale ulceratie of bloeding ontwikkelen, moet de behandeling onderbroken worden.

De NSAID's moeten met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) aangezien dat een verergering

van deze aandoeningen mogelijk is (zie rubriek 4.8).

Bejaarde patiënten
Bejaarde patiënten vertonen frequenter bijwerkingen op NSAID's, vooral gastro-intestinale bloedingen en perforaties, die een fataal verloop kunnen kennen (zie rubriek 4.2).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten
Raadgevingen en een aangepaste supervisie zijn vereist bij patiënten met antecedenten van hypertensie en/of licht tot matig congestief hartfalen, gezien de gerapporteerde gevallen van vochtretentie, hypertensie en oedeem bij behandeling met NSAID's.

Klinische studies wijzen erop dat gebruik van ibuprofen, met name hoge doses (2.400 mg/dag) in verband kan worden gebracht 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. $\leq$ 1.200 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 (2.400 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 (2.400 mg/dag) nodig zijn.

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Ibuprofen AB. 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>Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)</u>
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 van de behandeling. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet het gebruik van ibuprofen onmiddellijk worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien nodig).

Uitzonderlijk kan varicella leiden tot ernstige infectieuze complicaties van de huid en de weke weefsels. Tot nog toe kan niet worden uitgesloten dat NSAID's bijdragen tot het verergeren van die infecties. Daarom is het raadzaam ibuprofen niet te gebruiken in geval van varicella.

<u>Maskeren van symptomen van onderliggende infecties</u>
Ibuprofen AB kan symptomen van infectie maskeren, hetgeen kan leiden tot een vertraagde start van een passende behandeling, waardoor de evolutie van de infectie wordt verergerd. Dit is waargenomen bij community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer Ibuprofen AB wordt toegediend voor koorts of verlichting van pijn gerelateerd aan infectie, wordt geadviseerd de infectie nauwkeurig op te volgen. Bij zorg buiten een ziekenhuis, dient de patiënt een arts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

Renale effecten
Ibuprofen kan retentie van natrium, kalium en vocht veroorzaken bij patiënten die nooit nierproblemen

hebben gehad vanwege zijn effect op de nierperfusie. Dit kan oedeem veroorzaken of zelfs leiden tot hartfinsufficiëntie of hypertensie bij gepredisponeerde patiënten.

Zoals bij andere NSAID's, heeft de langdurige toediening van ibuprofen bij dieren geleid tot renale papillaire necrose en andere nefropathieën. Bij de mens zijn gevallen van acute interstitiële nefritis met hematurie, proteïnurie en soms nefrotisch syndroom gemeld. Renale toxiciteit werd ook gezien bij patiënten bij wie renale prostaglandines een compensatoire rol speelden in het behoud van de renale perfusie. Bij deze patiënten kan de toediening van NSAID's een dosis-afhankelijke daling van de prostaglandinesynthese induceren, gevolgd door een daling van de nierdoorbloeding, wat kan leiden tot een duidelijke nierdecompensatie. Patiënten met een reeds gestoorde lever- of nierfunctie, met hartfalen, die diuretica of ACE-inhibitoren nemen, en bejaarde patiënten vertonen het grootste risico op deze reactie. Stopzetting van de behandeling met NSAID's laat meestal een terugkeer naar de initiële status toe.

Lever:
Leverdisfunctie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.8).

Systemische Lupus erythematosus en gemengde bindweefselziekte
Bij patiënten met systemische lupus erythematosus en gemengde bindweefselaandoeningen kan het risico op aseptische meningitis toenemen.

Aseptische meningitis
Symptomen van aseptische meningitis, zoals stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of desoriëntatie zijn waargenomen.

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

Andere voorzorgsmaatregelen
Zeer zelden worden ernstige acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoeligheidsreactie na inname/toediening van Ibuprofen AB moet de behandeling worden stopgezet. Afhankelijk van de symptomen moeten de medisch vereiste maatregelen worden genomen door gespecialiseerd personeel.

Bronchospasmen, urticaria of angio-oedeem kunnen worden uitgelokt bij patiënten die lijden aan of met een voorgeschiedenis van bronchiaal astma, chronische rhinitis, sinusitis, neuspoliepen, adenoïden of allergische aandoeningen.
Ibuprofen kan symptomen of tekenen van infectieuze ziekten maskeren (koorts, pijn en zwelling).

Bij langdurig gebruik van hoge doses pijnstillers kan hoofdpijn ontstaan. Deze hoofdpijn dient niet behandeld te worden met hoge doses van dit geneesmiddel.

In het algemeen kan de gebruikelijke inname van analgetica vooral in combinatie met verschillende analgetische stoffen, permanente nierbeschadiging en een risico op nierfalen (analgetische nefropathie) veroorzaken.

Ibuprofen kan de tijdelijk de bloedplaatjesaggregatie remmen en de bloedingstijd verlengen. Daarom moeten patiënten met afwijkingen in hun stollingsproces of antistollingstherapie zorgvuldig gecontroleerd worden.

In het geval van langdurige ibuprofen-therapie is een periodieke controle van de lever- en nierfunctie en een bloedtelling vereist, vooral bij patiënten met een hoog risico.

Alcoholgebruik moet vermeden worden omdat het de bijwerkingen van NSAID's kan versterken, vooral als deze het maagdarmkanaal of het centrale zenuwstelsel betreffen.

Patiënten die ibuprofen gebruiken, moeten bij de arts tekenen of symptomen van gastro-intestinale ulceratie of bloedingen, wazig zien of andere oculaire symptomen, huiduitslag, gewichtstoename of oedeem melden.

Pediatrische populatie
Er is een risico op vermindering van de nierfunctie bij uitgedroogde jongeren.

Hulpstof
Ibuprofen AB bevat natrium: Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 600 mg/800 mg filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gelijktijdig gebruik van ibuprofen en de volgende stoffen moet worden vermeden:

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 de 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 regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen de cardioprotectieve werking van lage doseringen acetylsalicylzuur kan verlagen, kan niet worden uitgesloten. Bij occasioneel gebruik van ibuprofen worden geen klinisch relevante effecten verwacht (zie rubriek 5.1).

Andere NSAID's met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers:
Vanwege synergistische effecten kan gelijktijdig gebruik van meerdere NSAID's het risico op gastro-intestinale ulcera en bloedingen vergroten. Gelijktijdige behandeling van ibuprofen met andere NSAID's moet daarom worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia :
NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine of heparine versterken (zie rubriek 4.4). Daarom wordt er in het geval van een gelijktijdige behandeling aangeraden om de toestand van het stollingsproces te bewaken.

Methotrexaat :
NSAID's remmen de tubulaire secretie van methotrexaat en sommige metabole interacties kunnen plaatsvinden, interacties die kunnen leiden tot een verminderde klaring van methotrexaat.
Toediening van ibuprofen binnen 24 uur vóór of na toediening van methotrexaat kan resulteren in een verhoogde methotrexaatconcentratie en verhoogde toxiciteit. Daarom moet gelijktijdig gebruik van NSAID's en hoge doses methotrexaat worden vermeden. Bovendien moet het potentiële risico van interacties bij een behandeling met een lage dosis met methotrexaat worden overwogen, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Bij combinatietherapie moet de nierfunctie gecontroleerd worden.

Ibuprofen (zoals andere NSAID's) moet voorzichtig worden gebruikt in combinatie met de volgende stoffen:

Digoxine, fenytoïne, lithium:
Gelijktijdige toediening van Ibuprofen met digoxine, fenytoïne of lithiumpreparaten kan de serumspiegel van deze geneesmiddelen verhogen. Nakijken van de serumspiegel van lithium is noodzakelijk en nakijken van het digoxine- en fenytoïneserumspiegels is aanbevolen.

Diuretica en antihypertensiva :
NSAID's kunnen het effect van diuretica en antihypertensiva, waaronder ACE-remmers, bètablokkers en Angiotensine-II-receptorantagonisten, verminderen. Bij patiënten met verminderde nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met verminderde nierfunctie), kan het gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer, bètablokker en een angiotensine-II-receptorantagonist met een cyclo-oxygenaseremmerend middel een verdere vermindering van de nierfunctie gaande tot acuut nierfalen veroorzaken. Dit is meestal omkeerbaar. Een dergelijke combinatie moet daarom met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt, vooral bij oudere patiënten. Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij voldoende moeten drinken en een periodieke controle van de nierwaarden moet ook overwogen worden tijdens de periode onmiddellijk na het begin van de combinatietherapie.

Gelijktijdige toediening van ibuprofen met kaliumsparende diuretica of ACE-remmers kan hyperkaliëmie tot gevolg hebben. Zorgvuldige controle van de kaliumspiegels is noodzakelijk.

Captopril :
Experimentele onderzoeken tonen aan dat ibuprofen tegen het effect van captopril werkt op verhoogde natriumuitscheiding.

Aminoglycosiden:
NSAID's kunnen de eliminatie van aminoglycosiden vertragen en hun toxiciteit verhogen.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):
Verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen (zie rubriek 4.4).

Cyclosporine:
Het risico op nierbeschadiging door ciclosporine is verhoogd bij de gelijktijdige toediening van sommige NSAID's. Dit effect kan ook niet uitgesloten worden voor de combinatie van ciclosporine en ibuprofen.

Colestyramine:
Gelijktijdige behandeling met cholestyramine en ibuprofen leidt tot een verlengde en verminderde (25%) absorptie van ibuprofen. De inname van deze twee geneesmiddelen moeten minstens een uur van elkaar worden gespreid.

Tacrolimus:
Verhoogd risico op nefrotoxiciteit.

Zidovudine:
Er is evidentie van een verhoogd risico op hemarthrose en hematoom bij HIV seropositieve hemofiliepatiënten die gelijktijdig behandeld worden met zidovudine en ibuprofen. Er kan een verhoogd risico op hematotoxiciteit zijn bij gelijktijdig gebruik van zidovudine en NSAID's. Het wordt aanbevolen om het bloedbeeld 1 tot 2 weken na het begin van gelijktijdig gebruik te controleren.

Ritonavir:
Kan de plasmaconcentraties van NSAID's verhogen.

Mifepriston:
Als NSAID's binnen 8 tot 12 dagen na mifepriston toediening gebruikt worden, kunnen ze het effect van mifepriston verminderen.

Probenecid of sulfinpyrazone:
Kan de eliminatie van ibuprofen vertragen. De uricosurische werking van deze stoffen is

verminderd.

Kruidenextracten:
Ginkgo biloba kan het risico op bloeding met NSAID's versterken.

CYP2C9-remmers:
Gelijktijdige toediening van ibuprofen met CYP2C9-remmers kan de blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9-substraat) verhogen. In een onderzoek met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers) werd een verhoogde blootstelling aan S(+)-ibuprofen met ongeveer 80 tot 100% aangetoond. Een verlaging van de dosis ibuprofen moet worden overwogen wanneer krachtige CYP2C9-remmers gelijktijdig worden toegediend, vooral wanneer hoge dosis ibuprofen wordt toegediend met zowel voriconazol of fluconazol.

Chinolone antibiotica:
Patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken, kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van convulsies.

Sulfonylureumderivaten:
NSAID's kunnen het hypoglycemisch effect van sulfonylureumderivaten verhogen. In geval van gelijktijdige behandeling wordt bloedglucosecontrole aanbevolen.

Corticosteroïden:
Verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloedingen (zie rubriek 4.4).

Anti-aggregatiemiddelen voor bloedplaatjes (bijv. clopidogrel en ticlopidine):
Verhoogt het risico op gastro-intestinale bloedingen (zie rubriek 4.4).

Alcohol, bisfosfonaten en oxpentifylline (pentoxyflline):
Kan gastro-intestinale bijwerkingen en het risico op bloeding en ulceratie verhogen.

Baclofen:
Verhoogde toxiciteit van baclofen.

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. De gegevens uit epidemiologische studies wijzen op een verhoogd risico op miskraam, cardiale afwijkingen en gastroschisis t.g.v. het gebruik van inhibitoren van de prostaglandinesynthese in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvorming steeg van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Men gaat ervan uit dat dit risico stijgt met de dosis en de behandelingsduur. Dieronderzoek heeft aangetoond dat de toediening van een remmer van prostaglandinesynthese de pre- en postimplantatieverliezen en embryonale/foetale letaliteit verhoogt. Daarnaast is een verhoogde incidentie van verschillende misvormingen gemeld, waaronder cardiovasculaire malformaties, bij dieren die een remmer van prostaglandinesynthese kregen tijdens de organogenetische periode. Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van ibuprofen oligohydramnion veroorzaken als gevolg van foetale nierdysfunctie. Dit kan kort na de start van de behandeling optreden en is meestal omkeerbaar na stopzetting. Bovendien zijn er meldingen geweest van ductus arteriosusvernauwing na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom mag ibuprofen het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet toegediend worden, tenzij het een geval van absolute nood is. Bij gebruik van ibuprofen bij een vrouw die zwanger probeert te worden of tijdens het eerste of tweede zwangerschapstrimester, zal de laagst mogelijke dosis en de kortst mogelijke behandelingsduur aangehouden worden. Prenatale monitoring voor oligohydramnion en ductus arteriosusvernauwing moet worden overwogen na blootstelling aan ibuprofen gedurende

verschillende dagen vanaf zwangerschapsweek 20. Ibuprofen dient gestaakt te worden als oligohydramnion of ductus arteriosusvernauwing wordt waargenomen.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap, kunnen alle inhibitoren van de prostaglandinesynthese de foetus aan de volgende effecten blootstellen:
- Cardiopulmonaire toxiciteit (vroegtijdige constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)
- Renale dysfunctie (zie hierboven)

Op het einde van het derde trimester van de zwangerschap kunnen de inhibitoren van de prostaglandinesynthese de moeder en de neonaat blootstellen aan de volgende effecten:
- Mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregerend effect dat zelfs bij zeer lage doses kan voorkomen
- Inhibitie van de uteriene contracties, wat kan leiden tot het uitstellen of verlengen van de arbeid

Daarom is ibuprofen tegenaangewezen gedurende het laatste zwangerschapstrimester (zie rubriek 4.3 en 5.3).

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

Vruchtbaarheid
Het gebruik van ibuprofen kan de vruchtbaarheid verminderen en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeilijkheden hebben om zwanger te worden of bij wie men een onderzoek naar de oorzaken van die onvruchtbaarheid is gestart, moet worden overwogen om ibuprofen stop te zetten.

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

Ibuprofen heeft algemeen geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Omdat hoge doses bijwerkingen zoals vermoeidheid, slaperigheid, draaiduizeligheid (gemeld als vaak voorkomend) en visusstoornissen (gemeld als soms voorkomend) kunnen veroorzaken, kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderd zijn in sommige individuele gevallen. Deze effecten worden versterkt door de gelijktijdige consumptie van alcohol.

4.8 Bijwerkingen

Wat de volgende bijwerkingen betreft, moet er rekening mee worden gehouden dat ze overwegend dosisafhankelijk zijn en kunnen variëren van het ene individu tot het andere.

De meest waargenomen bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard. Maagzweren, perforatie of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, vooral bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Gevallen van misselijkheid, braken, diarree, winderigheid, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, hematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) werden gemeld na inname. Minder frequent werd gastritis waargenomen.

Klinische studies suggereren dat het gebruik van ibuprofen, vooral bij hoge dosis (2.400 mg per dag) kan geassocieerd worden met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische toestanden (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

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

De evaluatie van bijwerkingen wordt gewoonlijk gebaseerd op de volgende frequentie van voorkomen:

- zeer vaak (≥ 1/10)
- vaak (≥ 1/100, < 1/10)
- soms (≥ 1/1.000, < 1/100)
- zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- zeer zelden (<1/10.000)
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: Hematopoëtische aandoeningen (anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytose, neutropenie). De eerste symptomen of tekenen kunnen zijn: koorts, keelpijn, zweren op het oppervlak van de mond, griepachtige symptomen, ernstige vermoeidheid, nasale en huidbloedingen

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: Overgevoeligheidsreacties zoals urticaria, pruritus, purpura en exantheem, evenals astma-aanvallen (soms gepaard gaand met hypotensie)

Zelden: Lupus erythematosus syndroom

Zeer zelden: Ernstige overgevoeligheidsreacties. Deze kunnen zich uiten als: zwelling van het gezicht, zwelling van de tong, inwendige zwelling van het strottenhoofd met vernauwing van de luchtwegen, dyspneu, tachycardie, acute bloeddrukdaling die een levensbedreigende shock kan veroorzaken

Psychische stoornissen

Zelden: Depressie, verwarring, hallucinaties

Niet bekend: Angst

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn, slaperigheid, draaiduizeligheid, vermoeidheid, rusteloosheid, duizeligheid, slapeloosheid, prikkelbaarheid

Zeer zelden: Aseptische meningitis

Niet bekend: Optische neuritis, paresthesie

Oogaandoeningen

Soms: Visuele stoornissen

Zelden: Toxische amblyopie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer zelden: Oorsuizen

Niet bekend: verminderd gehoor

Hartaandoeningen

Zeer zelden: Hartkloppingen, hartfalen, hartinfarct, acuut pulmonaal oedeem, oedeem

Niet bekend : Kounis-syndroom

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Hypertensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas-en mediastinumaandoeningen

Soms: Rhinitis, bronchospasmen

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Gastro-intestinale aandoeningen zoals brandend maagzuur, dyspepsie,

	buikpijn en misselijkheid, braken, winderigheid, diarree, constipatie
Vaak:	Gastro-intestinale ulcera soms met bloeding en perforatie (zie rubriek 4.4), occult bloedverlies wat tot bloedarmoede kan leiden, melaena, hematemesis, ulceratieve stomatitis, colitis, verergering van inflammatoire darmaandoeningen, complicaties van divertikels in het colon (perforatie, fistel)
Soms:	Gastritis
Zeer zelden:	Slokdarmontsteking, pancreatitis, intestinale strictuur

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden:	Leverdisfunctie, leverschade, vooral na langdurig gebruik, leverfalen, acute hepatitis, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms:	Lichtgevoeligheid
Zeer zelden:	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, bulleuze reacties, waaronder het Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, alopecia, necrotiserende fasciitis)
Niet bekend:	Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms:	Oedeemontwikkeling, vooral bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die geassocieerd kan zijn met nierfalen
Zelden:	Na langdurig gebruik: renale papillaire necrose (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend:	Malaise

Onderzoeken

Zelden:	Verhoogd bloedureumstikstof en alkalische fosfatase, verhoogde serumtransaminasen, verlaagde hemoglobine- en hematocrietwaarden, bloedplaatjesaggregatieremming, verlengde bloedingstijd, verlaagd calciumgehalte in het serum, verhoogd urinezuur in het serum

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

De meeste patiënten die klinisch significante hoeveelheden NSAID's hebben ingenomen, zullen enkel volgende symptomen vertonen: misselijkheid, braken, epigastrische pijn en diarree. Nystagmus, oorsuizen, hoofdpijn, verwardheid en gastro-intestinale bloedingen kunnen ook voorkomen. Bij meer ernstige intoxicatie treedt toxiciteit op in het centrale zenuwstelsel, wat zich uit in agitatie,

duizeligheid, slaperigheid, occasionele desoriëntatie, bewustzijnsverlies of coma. Patiënten ontwikkelen occasioneel convulsies. Kinderen kunnen ook myoclonische krampen ontwikkelen. Bij ernstige intoxicatie kunnen ook pijn op de borst, hartkloppingen, convulsies (vooral bij kinderen), zwakte en duizeligheid, bloed in de urine, metabole acidose, hypothermie en ademhalingsproblemen optreden en kan de prothrombinetijd/INR verlengd zijn, vermoedelijk als gevolg van interferentie met de werking van circulerende stollingsfactoren. Acuut nierfalen, leverschade, hypotensie en ademhalingsdepressie kunnen voorkomen. Verergering van astma is ook mogelijk bij astmapatiënten. Bij langdurig gebruik van hogere doses dan aanbevolen of bij overdosering kan renale tubulaire acidose en hypokaliëmie optreden.

Behandeling
De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn, de luchtwegen moeten daarvoor vrij gehouden worden, de cardiale en vitale functies moeten bewaakt worden tot ze stabiel zijn. Maaglediging of toediening van oraal actieve kool is geïndiceerd als de patiënt zich presenteert binnen het uur na inname van meer dan 400 mg per kg lichaamsgewicht. Als ibuprofen al geabsorbeerd is, moeten alkalische stoffen toegediend worden om de uitscheiding van ibuprofeenzuur in de urine te bevorderen. In geval van frequente of langdurige convulsies, moeten ze intraveneus behandeld worden met diazepam of lorazepam. Bronchusverwijders moeten gegeven worden voor astma. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : Niet-steroïdale ontstekingsremmende en anti-reumatische producten, propionzuurderivaten, ATC-code: M01AE01

Ibuprofen is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) met ontstekingsremmende, pijnstillende en koortswerende eigenschappen. Diermodellen voor pijn en ontsteking wijzen erop dat ibuprofen de prostaglandinesynthese effectief remt. Bij mensen vermindert ibuprofen de pijn die kan worden veroorzaakt door ontsteking of gerelateerd is aan ontsteking, zwelling en koorts. Ibuprofen heeft een remmend effect op de prostaglandinesynthese door remmen van de cyclo-oxygenase-activiteit. Bijkomend heeft ibuprofen een remmend effect op ADP (adenosinedifosfaat) of bloedplaatjesaggregatie gestimuleerd door collageen.

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 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 regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen de cardioprotectieve werking van lage doseringen acetylsalicylzuur kan verlagen, kan niet worden uitgesloten. Bij occasioneel gebruik van ibuprofen worden geen relevante klinische effecten verwacht (zie rubriek 4.5).

Ibuprofen remt de synthese van prostaglandinen in de baarmoeder en vermindert daardoor de intra-uteriene rust en actieve druk, de periodieke samentrekkingen van de baarmoeder en de hoeveelheid prostaglandinen die in de bloedsomloop worden vrijgegeven. Deze veranderingen zouden de verlichting van menstruatiepijn moeten verklaren. Ibuprofen remt de renale synthese van prostaglandinen, wat tot nierinsufficiëntie, vochtretentie en hartfalen bij risicopatiënten kan leiden (zie rubriek 4.3).

Prostaglandinen zijn aan ovulatie verbonden, het gebruik van geneesmiddelen die de

prostaglandinesynthese remmen kan daarom de vruchtbaarheid van vrouwen beïnvloeden (zie rubrieken 4.4, 4.6 en 5.3).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Ibuprofen wordt snel geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal, de piekserumconcentraties worden 1 tot 2 uur na toediening bereikt.

Distributie
Ibuprofen wordt snel door het gehele lichaam verdeeld. Plasma-eiwitbinding is ongeveer 99%.

Biotransformatie
Ibuprofen wordt in de lever gemetaboliseerd (hydroxylatie, carboxylatie).

Eliminatie
De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 2,5 uur bij gezonde personen. De farmacologisch inactieve metabolieten worden voornamelijk (90%) door de nieren uitgescheiden, maar ook in de gal.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Als goed gekend en veelgebruikt product is de preklinische veiligheid van ibuprofen goed gedocumenteerd. Bij dieronderzoek uitte de subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen zich voornamelijk onder vorm van letsels en ulcera van het spijsverteringskanaal.

In-vitro- en in-vivo-testen toonden geen significant klinisch bewijs van ibuprofen-mutageniteit. Er werden bovendien geen carcinogene effecten waargenomen bij muizen en ratten.

Ibuprofen remt de ovulatie bij konijnen en vermindert de implantatie bij verschillende diersoorten aan (konijn, rat en muis). In reproductietests bij ratten en konijnen passeert ibuprofen de placenta. Er treden vaker misvormingen op (ventriculaire septumdefecten) bij gebruik van toxische doses voor de moeder.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Maïszetmeel
Zetmeel, gepregelatineerd (maïszetmeel)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Natriumcroscarmellose
Talk
Stearinezuur

Filmomhulling
Talk (E553b)
Polyvinylalcohol
Macrogol 3350 (E1521)
Titaandioxide (E171)

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

Ibuprofen AB 600 mg/800 mg filmomhulde tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van helder PVC-aluminium.

Verpakkingsgrootten:
Blisterverpakkingen van 10, 20, 24, 30, 40, 50, 56, 60, 84 en 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ibuprofen AB 600 mg: BE584551
Ibuprofen AB 800 mg: BE584560

9. DATUM EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste vergunning: 01/08/2018
Datum van verlenging van de vergunning: 01/08/2023

10 DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening : 02/2025
Datum van goedkeuring 04/2025