

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sinuphene 200 mg/30 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg ibuprofen en 30 mg pseudoefedrinehydrochloride. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, ronde, filmomhulde tabletten. Diameter: ongeveer 11 mm, dikte: ongeveer 5 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van gezwollen neusslijmvliezen en sinussen (acute rhinosinusitis) vermoedelijk van virale oorsprong, gepaard gaande met hoofdpijn en/of koorts.

Sinuphene 200 mg/30 mg is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 15 jaar en ouder.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

*Volwassenen en adolescenten van 15 jaar en ouder:*

1 tablet (overeenkomend met 200 mg ibuprofen en 30 mg pseudoefedrinehydrochloride) om de 6 uur indien nodig.

Voor intensere symptomen 2 tabletten (overeenkomend met 400 mg ibuprofen en 60 mg pseudoefedrinehydrochloride) om de 6 uur indien nodig, tot een maximale totale dagdosis van 6 tabletten (overeenkomend met 1200 mg ibuprofen en 180 mg pseudoefedrinehydrochloride).

De maximale totale dagdosis van 6 tabletten (overeenkomend met 1200 mg ibuprofen en 180 mg pseudoefedrinehydrochloride) mag niet worden overschreden.

Voor kortdurend gebruik.

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

**De patiënt dient een arts te raadplegen indien de symptomen verergeren. De maximale duur van de behandeling is 4 dagen voor volwassenen en 3 dagen voor adolescenten van 15 jaar en ouder.**

In situaties waarin de symptomen voornamelijk uit pijn/koorts of neusverstopping bestaan, verdient toediening van producten met slechts één bestanddeel de voorkeur.

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).

#### *Pediatrische patiënten*

Sinuphene 200 mg/30 mg is gecontra-indiceerd voor gebruik bij pediatrische patiënten jonger dan 15 jaar (zie rubriek 4.3).

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt zonder te kauwen, met een groot glas water, bij voorkeur tijdens een maaltijd.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor ibuprofen, voor pseudoefedrinehydrochloride of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Patiënten jonger dan 15 jaar
- Zwangere vrouwen in het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Moeders die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6)
- Patiënten die eerder overgevoeligheidsreacties hebben vertoond (bijv. bronchospasme, astma, rinitis, angio-oedeem of urticaria) op acetylsalicylzuur of andere niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's)
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, in verband met eerdere therapie met NSAID's
- Actieve, recidiverende maagzweer/maagbloeding (twee of meer afzonderlijke episodes van aangetoonde zweervorming of bloeding), of een voorgeschiedenis hiermee
- Cerebrovasculaire of andere bloeding
- Onverklaarde hematopoëtische afwijkingen
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Ernstige acute of chronische nieraandoeningen/nierfalen
- Ernstig hartfalen (NYHA klasse IV)
- Ernstige cardiovasculaire aandoeningen, coronaire hartziekte (hartziekte, hypertensie, angina pectoris), tachycardie, hyperthyreoïdie, diabetes, feochromocytoom
- Voorgeschiedenis met cerebrovasculair accident (CVA) of risicofactoren voor CVA (vanwege de alfa-sympathicomimetische activiteit van pseudoefedrinehydrochloride)
- Risico van geslotenkamerhoekglaucoom
- Risico van urineretentie in verband met stoornissen van urethra en prostaat
- Voorgeschiedenis van myocardinfarct
- Voorgeschiedenis van convulsies
- Systemische lupus erythematosus
- Gelijktijdig gebruik van andere vasoconstrictiva als middel tegen neusverstopping, oraal of nasaal toegediend (bijv. fenypropolamine, fenylefrine en efedrine), en methylfenidaat (zie rubriek 4.5)
- Gelijktijdig gebruik van niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) (iproniazide) (zie rubriek 4.5) of gebruik van MAO-remmers in de voorgaande twee weken.

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

Gelijktijdig gebruik van Sinuphene 200 mg/30 mg en andere NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), dient te worden vermeden.

Bijwerkingen kunnen worden beperkt door de minimale effectieve dosis te gebruiken, gedurende de kortste tijd die nodig is om de symptomen onder controle te brengen (zie "Effecten op het maag-darmkanaal" en "Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten" hieronder).

Als er na de aanbevolen maximale behandelingsduur met dit geneesmiddel (4 dagen voor volwassenen en 3 dagen voor adolescenten) nog symptomen aanwezig zijn, dient opnieuw te worden beoordeeld

welke maatregelen moeten worden genomen, in het bijzonder dient het mogelijke nut van een antibioticumbehandeling te worden overwogen.

Acute rhinosinusitis, met vermoeden van virale oorsprong, wordt gedefinieerd door een matige intensiteit en bilaterale rinologische symptomen die gedomineerd worden door neusverstopping met sereuze of puriforme rinorroe die epidemisch voorkomt. De puriforme vorm van rinorroe komt vaak voor en gaat niet systematisch samen met een bacteriële superinfectie.

Sinuspijn tijdens de eerste dagen van de ziekte is geassocieerd met congestie van het sinusslijmvlies (acute congestieve rhinosinusitis) en verdwijnt in de meeste gevallen vanzelf.

In geval van acute bacteriële sinusitis is behandeling met antibiotica gerechtvaardigd.

***Speciale waarschuwingen in verband met pseudoefedrinehydrochloride:***

- De dosering, de aanbevolen maximale behandelingsduur (4 dagen voor volwassenen en 3 dagen voor adolescenten) en de contra-indicaties dienen strikt te worden aangehouden (zie rubriek 4.8).
- Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat de behandeling moet worden gestaakt als zij hypertensie, tachycardie, palpitaties, hartaritmieën, nausea of neurologische verschijnselen, zoals het ontstaan of verergeren van hoofdpijn, krijgen.
- Patiënten mogen de aanbevolen dosis en/of de aanbevolen behandelingsduur niet overschrijden. Verhoogde dosissen kunnen uiteindelijk leiden tot toxiciteit. Een continu gebruik kan leiden tot tolerantie, wat resulteert in een verhoogd risico op overdosis. Plotseling stoppen met het geneesmiddel kan leiden tot depressie.
- Ischemische colitis  
Er zijn enkele gevallen van ischemische colitis gemeld bij het gebruik van pseudoephedrine. Het gebruik van pseudoephedrine dient te worden gestaakt en er dient medisch advies te worden ingewonnen indien plotselinge abdominale pijn, rectale bloeding of andere symptomen van ischemische colitis zich voordoen.
- Ischemische opticusneuropathie  
Gevalen van ischemische opticusneuropathie zijn gemeld met pseudo-efedrine. De behandeling met pseudo-efedrine dient te worden gestaakt als er sprake is van een plotseling verlies van het gezichtsvermogen of verminderd scherpzien, zoals scotoom.
- Ernstige huidreacties  
Het gebruik van producten die ibuprofen en pseudoefedrine bevatten, kan leiden tot ernstige huidreacties, zoals acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). Deze acute uitbraak van pustulose kan optreden binnen de eerste 2 dagen van de behandeling, gepaard gaande met koorts en een veelvoud aan kleine, vooral niet-folliculaire pustels die voorkomen met een uitgebreid oedemateus erytheem, en met name voorkomen in huidplooiën, op de torso, en op de bovenste ledematen. Patiënten dienen nauwkeurig te worden opgevolgd. Indien tekenen en symptomen worden waargenomen, waaronder pyrexie, erytheem, of vele kleine pustels, dient de toediening van Sinuphene 200 mg/30 mg te worden stopgezet en dienen zo nodig toepasselijke maatregelen getroffen te worden.
- Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) en reversibel cerebraal vasoconstrictiesyndroom (RCVS)  
Gevalen van PRES en RCVS zijn gemeld bij gebruik van producten die pseudo-efedrine bevatten (zie rubriek 4.8). Het risico is verhoogd bij patiënten met ernstige of slecht gereguleerde hypertensie, of met ernstige acute of chronische nieraandoening/nierfalen (zie rubriek 4.3). De behandeling met pseudo-efedrine moet worden stopgezet en er moet onmiddellijk medische hulp worden ingeroepen als de volgende symptomen optreden: plotselinge ernstige hoofdpijn of donderslaghoofdpijn, misselijkheid, braken, verwardheid, insulten en/of visuele stoornissen. De meeste gerapporteerde gevallen van PRES en RCVS verdwenen na stopzetting en passende behandeling.

Patiënten dienen in de volgende gevallen hun arts te raadplegen voordat zij dit geneesmiddel gebruiken:

- Hypertensie, hartziekte, hyperthyreoïdie, psychose of diabetes.
- Gelijktijdige toediening van middelen tegen migraine, met name ergotalkaloïde vasoconstrictoren (vanwege de alfa-sympathicomimetische activiteit van pseudoefedrine).
- Systemische lupus erythematosus en gemengde bindweefselziekte – verhoogd risico van aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).
- Neurologische verschijnselen, zoals convulsies, hallucinaties, gedragsstoornissen, agitatie en insomnia zijn beschreven na systemische toediening van vasoconstrictoren, vooral tijdens febrile episodes of bij overdosering. Deze symptomen zijn vaker gemeld bij pediatrische patiënten.

Concluderend wordt aanbevolen:

- om toediening van Sinuphene 200 mg/30 mg te vermijden in combinatie met geneesmiddelen die de epileptogene drempel kunnen verlagen, zoals terpeenderivaten, clobutinol, atropine-achtige stoffen en lokale anesthetica, of indien sprake is van een voorgeschiedenis met convulsies.
- om in alle gevallen de aanbevolen dosering strikt aan te houden en de patiënten te informeren over de risico's van overdosering indien Sinuphene 200 mg/30 mg gelijktijdig wordt ingenomen met andere geneesmiddelen die vasoconstrictoren bevatten.

Patiënten met stoornissen van urethra en prostaat hebben een verhoogde kans om symptomen zoals dysurie en urineretentie te ontwikkelen.

Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS).

#### ***Voorzorgsmaatregelen voor gebruik in verband met pseudoefedrinehydrochloride:***

- Bij patiënten die een geplande operatie ondergaan waarbij vluchtige gehalogeneerde anesthetica worden gebruikt, verdient het de voorkeur om de behandeling met Sinuphene 200 mg/30 mg een aantal dagen vóór de operatie te staken, vanwege het risico van acute hypertensie (zie rubriek 4.5).
- Atleten dient te worden verteld dat behandeling met pseudoefedrinehydrochloride kan leiden tot positieve uitslagen van dopingtests.
- Vanwege de pseudoefedrinehydrochloridecomponent zijn de volgende aandoeningen gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3): ernstige cardiovasculaire aandoeningen, coronaire hartziekte (hartziekte, hypertensie, angina pectoris), tachycardie, hyperthyroïdie, diabetes, feochromocytoom, voorgeschiedenis met CVA of aanwezigheid van risicofactoren voor CVA, voorgeschiedenis met myocardinfarct.

#### **Interferentie met serologische tests**

Pseudoefedrine kan de opname van iobenguaan I-131 in neuro-endocriene tumoren verlagen en zo scintigrafie verstoren.

#### ***Speciale waarschuwingen in verband met ibuprofen:***

- Bronchospasmen kunnen worden bespoedigd bij patiënten die lijden aan bronchiaal astma of allergische ziekte of bij patiënten die hier in het verleden aan hebben geleden. Het geneesmiddel mag in geval van astma niet worden ingenomen zonder eerst een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).
- Ibuprofen kan een ernstige allergische reactie veroorzaken, vooral bij patiënten die allergisch zijn voor acetylsalicylzuur. Symptomen kunnen onder andere zijn: netelroos, opgezwollen gelaat, astma (piepende ademhaling), shock, rode huid, uitslag of blaren met of zonder pyrexie of erytheem.
- Patiënten met astma geassocieerd met chronische rinitis, chronische sinusitis en/of neuspoliepen hebben een verhoogd risico van allergische reacties wanneer zij acetylsalicylzuur en/of NSAID's innemen. Toediening van Sinuphene 200 mg/30 mg kan een acute astma-aanval bespoedigen, vooral bij sommige patiënten die allergisch zijn voor acetylsalicylzuur of een NSAID (zie rubriek 4.3).

Overgevoeligheidsreacties kunnen ook leiden tot Kounis-syndroom, een ernstige allergische reactie die een hartinfarct kan veroorzaken. Een van de symptomen van dergelijke reacties is pijn op de borst die optreedt in samenhang met een allergische reactie op ibuprofen.

- Effecten op het maag-darmkanaal:

Gastro-intestinale bloeding, zweervorming of perforatie, die fataal kan zijn, is gemeld met alle NSAID's, op alle momenten tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwendende symptomen of een voorgeschiedenis van maag-darmklachten.

Het risico van gastro-intestinale bloeding, zweervorming of perforatie, die fataal kan zijn, is hoger bij stijgende doses NSAID's, bij patiënten met een voorgeschiedenis van zweren, vooral in geval van complicaties met bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling met de laagste beschikbare dosis te starten. Combinatietherapie met beschermende middelen (bijv. misoprostol of protonpompremmers) dient voor deze patiënten te worden overwogen, evenals voor patiënten die gelijktijdig een lage dosis acetylsalicylzuur innemen, of andere geneesmiddelen die het risico van maag-darmproblemen waarschijnlijk verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van maag-darmtoxiciteit, in het bijzonder oudere patiënten, dienen alle ongewone abdominale symptomen (met name maag-darmbloeding) te melden, vooral in de eerste fasen van de behandeling.

Extra voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het risico van zweervorming of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, SSRI's of antitrombotische middelen zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Behandeling met Sinuphene 200 mg/30 mg dient onmiddellijk te worden gestaakt indien maag-darmbloeding of -zweervorming optreedt (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden bij het geven van NSAID's aan patiënten met een voorgeschiedenis van maag-darmziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), omdat exacerbaties van hun aandoening kunnen optreden (zie rubriek 4.8).

- Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten:

Klinische studies wijzen erop dat gebruik van ibuprofen, met name in 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.

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Sinuphene 200 mg/30 mg. 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.

- In geval van een stollingsaandoening dienen patiënten hun arts te raadplegen voordat zij dit geneesmiddel gaan gebruiken.
- Hoofdpijn door overmatig medicatiegebruik (Medication overuse headache, MOH)

Langdurig gebruik van elk type pijnstiller voor hoofdpijn kan de hoofdpijn doen verergeren. Als deze situatie ervaren of vermoed wordt, dan moet medisch advies ingewonnen worden en moet de behandeling gestopt worden. Er moet worden gedacht aan de diagnose "medicatie-afhankelijke hoofdpijn" als patiënten, ondanks (of als gevolg van) regelmatig gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn, toch vaak of dagelijks hoofdpijn hebben.

- Door gelijktijdige alcoholconsumptie kunnen bijwerkingen van de werkzame stoffen, vooral bijwerkingen op het maag-darmkanaal of het centrale zenuwstelsel, toenemen bij gebruik van NSAID's.
- Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's):

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) zijn gemeld, waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), Toxische Epidermale Necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS-syndroom) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, in samenhang met het gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.8). De meeste van deze reacties traden op binnen de eerste maand.

Als 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).

- Maskeren van symptomen van onderliggende infecties:

Sinuphene 200 mg/30 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 Sinuphene 200 mg/30 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.

#### ***Voorzorgsmaatregelen voor gebruik in verband met ibuprofen:***

- Ouderen: De farmacokinetiek van ibuprofen verandert niet met de leeftijd; er is geen dosisaanpassing nodig voor ouderen. Oudere patiënten dienen echter zorgvuldig te worden gemonitord omdat zij vaker NSAID-gerelateerde bijwerkingen hebben, met name bloeding en perforatie van het maag-darmkanaal, die fataal kunnen zijn.
- Voorzichtigheid en speciale monitoring zijn vereist wanneer ibuprofen wordt toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van maag-darmziekte (zoals maagzweer, hiatus hernia of maag-darmbloeding).
- In de eerste stadia van de behandeling is zorgvuldige monitoring van de urineproductie en nierfunctie nodig bij patiënten met hartfalen, patiënten met chronische nier- of leverfunctiestoornis, patiënten die diuretica innemen, patiënten die als gevolg van een zware operatie hypovolemisch zijn, en met name ook bij oudere patiënten. Er is een risico van nierfunctiestoornis bij gedehydrateerde adolescenten.
- Indien in de loop van de behandeling visusstoornissen optreden, dient een volledig oftalmologisch onderzoek te worden uitgevoerd.

#### ***Excipiënten***

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

Combinatie van pseudoefedrine met:	Mogelijke reactie
Niet-selectieve MAO-remmers (iproniazide):	Paroxismale hypertensie en hyperthermie, die fataal kunnen zijn. Vanwege de langdurige werking van MAO-remmers kan deze interactie tot 15 dagen na het staken van de MAO-remmer nog optreden.
Andere, indirect werkende, oraal of nasaal toegediende sympathicomimetica of vasoconstrictoren, alfa-sympathicomimetica, fenylpropanolamine, fenylefrine, efedrine, methylfenidaat:	Risico van vasoconstrictie en/of hypertensieve crises.
Reversibele remmers van monoamineoxidase A (RIMA's), linezolide, dopaminerge ergotalkaloïden, ergotalkaloïde vasoconstrictoren:	Risico van vasoconstrictie en/of hypertensieve crises.
Vluchtige gehalogeneerde anesthetica:	Perioperatieve acute hypertensie. Bij geplande operaties een aantal dagen tevoren de behandeling met Sinuphene 200 mg/30 mg staken.
Guanethidine, reserpine en methyldopa:	Effect van pseudoefedrine kan verzwakt zijn.
Tricyclische antidepressiva:	Effect van pseudoefedrine kan verzwakt of versterkt zijn.
Digitalis, kinidine of tricyclische antidepressiva:	Verhoogde frequentie van aritmie.

Gelijktijdig gebruik van ibuprofen met:	Mogelijke reactie
Andere NSAID's, waaronder salicylaten en selectieve COX-2-remmers:	Het gelijktijdige gebruik van meerdere NSAID's kan het risico van maag-darmzweren en -bloeding door een synergistisch effect verhogen. Het gelijktijdige gebruik van ibuprofen en andere NSAID's dient daarom te worden vermeden (zie rubriek 4.4).
Digoxine:	Het gelijktijdige gebruik van Sinuphene 200 mg/30 mg en digoxinepreparaten kan de serumspiegels van deze geneesmiddelen verhogen. Een controle van serumdigoxine is in de regel niet vereist voor correct gebruik (maximaal over 4 dagen).
Corticosteroïden:	Corticosteroïden kunnen het risico van bijwerkingen verhogen, vooral van het maag-darmkanaal (zweervorming of bloeding van het maag-darmkanaal) (zie rubriek 4.3).
Antitrombotische middelen:	Verhoogd risico van maag-darmbloeding (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).
Anticoagulantia: (bijv.: warfarine, ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, iloprost)	NSAID's zoals ibuprofen kunnen het effect van anticoagulantia versterken (zie rubriek 4.4).
Fenyltoïne:	Het gelijktijdige gebruik van Sinuphene 200 mg/30 mg en fenyltoïnepreparaten kan de serumspiegels van deze geneesmiddelen verhogen. Een controle van de serumfenyltoïnespiegels is in de regel niet vereist voor correct gebruik (maximaal over 4 dagen).
Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's):	Verhoogd risico van maag-darmbloeding (zie rubriek 4.4).
Lithium:	Het gelijktijdige gebruik van Sinuphene 200 mg/30 mg en lithiumpreparaten kan de serumspiegels van deze geneesmiddelen verhogen. Een controle van serumlithium is in de regel niet vereist voor correct gebruik (maximaal over 4 dagen).
Probenecide en sulfinpyrazon:	Geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten, kunnen de uitscheiding van ibuprofen vertragen.
Diuretica, ACE-remmers, bètareceptorblokkers en angiotensine-II-antagonisten:	NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan het gelijktijdig toedienen van een ACE-remmer, bètareceptorblokkers of angiotensine II-antagonisten en middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, wat doorgaans reversibel is. Daarom moet de combinatie voorzichtig worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten adequaat gehydrateerd zijn en het monitoren van de nierfunctie, na het instellen van de gelijktijdige therapie en daarna periodiek, dient te worden overwogen.
Kaliumsparende diuretica:	Gelijktijdige toediening van Sinuphene 200 mg/30 mg en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie (controle van serumkalium wordt aanbevolen).
Methotrexaat:	Toediening van Sinuphene 200 mg/30 mg binnen 24 uur vóór of na toediening van methotrexaat kan leiden tot verhoogde concentraties methotrexaat en tot een toename van het toxische effect ervan.
Ciclosporine:	Het risico van een nierbeschadigingseffect door ciclosporine wordt verhoogd door gelijktijdige toediening van bepaalde niet-steroïdale ontstekingsremmers. Dit effect kan ook niet worden uitgesloten voor een combinatie van ciclosporine en ibuprofen.
Tacrolimus:	Het risico van nefrotoxiciteit is verhoogd als de twee geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend.
Zidovudine:	Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico van hemartrose en hematoom bij HIV-positieve hemofiliepatiënten die gelijktijdig worden behandeld met zidovudine en ibuprofen.
Sulfonylureumverbindingen:	In klinisch onderzoek zijn interacties aangetoond tussen niet-steroïdale ontstekingsremmers en antidiabetica (sulfonylureumverbindingen). Hoewel er tot op heden geen interacties zijn beschreven tussen ibuprofen en sulfonylureumverbindingen, wordt een controle van de bloedglucosewaarden aanbevolen als voorzorgsmaatregel bij gelijktijdige inname.
Chinolon-antibiotica:	De resultaten van dieronderzoek duiden erop dat NSAID's het



	risico van convulsies geassocieerd met chinolon-antibiotica kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's en chinolonen innemen, kunnen een verhoogd risico hebben om convulsies te krijgen.
Heparines; Gingko biloba:	Verhoogd risico van bloeding.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Het gebruik van dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd in het derde trimester van de zwangerschap. Tijdens het eerste en tweede trimester mag het alleen worden toegediend indien dit duidelijk noodzakelijk is en onder toezicht van een arts.

##### *Pseudoefedrinehydrochloride:*

Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het gebruik van pseudoefedrinehydrochloride vermindert de maternale bloedstroom naar de uterus, maar er zijn onvoldoende klinische gegevens met betrekking tot effecten op de zwangerschap.

##### *Ibuprofen:*

Remming van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryofoetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden.

Gegevens uit epidemiologisch onderzoek duiden op een verhoogd risico van miskramen en van hartmisvormingen en gastroschisis na gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in een vroeg stadium van de zwangerschap. Aangenomen wordt dat het risico toeneemt bij stijgende dosis en therapieduur.

Bij dieren is aangetoond dat toediening van een prostaglandinesyntheseremmer leidt tot een verhoogd pre- en post-innestelingsverlies en embryofoetale letaliteit. Daarnaast zijn verhoogde incidenties gemeld van verscheidene misvormingen, waaronder cardiovasculaire, bij dieren die tijdens de periode van de organogenese een prostaglandinesyntheseremmer kregen.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan ibuprofen oligohydramnion veroorzaken als gevolg van een nierfunctiestoornis bij de foetus. Dit kan kort na de start van de behandeling optreden en is gewoonlijk omkeerbaar na stopzetting van de behandeling. Er is ook melding gemaakt van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarbij deze vernauwing in de meeste gevallen verdween na stopzetting van de behandeling. Daarom mag ibuprofen niet tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap worden gegeven, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als ibuprofen wordt gebruikt tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, of door een vrouw die probeert zwanger te worden moet de dose zo laag mogelijk en moet de duur van de behandelingsduur zo kort mogelijk gehouden worden. Na blootstelling aan ibuprofen gedurende meerdere dagen vanaf week 20 van de zwangerschap dient prenatale controle op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus te worden overwogen. Ibuprofen moet worden stopgezet wanneer oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

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

- cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- nierfunctiestoornis (zie hierboven), die zich kan ontwikkelen tot nierfalen met oligohydramnion;

**de moeder en het kind, aan het einde van de zwangerschap**, blootstellen aan:

- een mogelijk verlengde bloedingstijd, een antistollingseffect dat al bij zeer lage doses kan optreden;
- remming van de samentrekkingen van de uterus, wat leidt tot een vertraagde of verlengde bevalling.

Bijgevolg geldt er een contra-indicatie voor Sinuphene tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 5.3).

### Borstvoeding

Maatregelen die tijdens borstvoeding moeten worden genomen, komen voort uit de aanwezigheid van pseudoefedrinehydrochloride in deze formulering van het geneesmiddel: pseudoefedrinehydrochloride wordt uitgescheiden in de moedermelk. Gezien de potentiële cardiovasculaire en neurologische effecten van vasoconstrictiva is inname van dit geneesmiddel gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding.

### Vruchtbaarheid

Er zijn enkele aanwijzingen dat geneesmiddelen die cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remmen de vruchtbaarheid van vrouwen kunnen aantasten, 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**

Sinuphene 200 mg/30 mg heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die last krijgen van duizeligheid, hallucinaties, ongewone hoofdpijn en visus- of gehoorstoornissen dienen geen voertuigen te besturen of machines te bedienen. Bij eenmalige toediening of kortdurend gebruik van dit geneesmiddel zijn speciale voorzorgsmaatregelen doorgaans niet gerechtvaardigd.

## **4.8 Bijwerkingen**

De vaakst waargenomen bijwerkingen in verband met ibuprofen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, maag-darmperforatie of -bloeding, soms fataal, vooral bij ouderen, kunnen optreden (zie rubriek 4.4). Nausea, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, melena, hematemese, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4: "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik") zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen. Over het algemeen stijgt het risico van het ontstaan van bijwerkingen (met name het risico van het ontstaan van ernstige complicaties van het maag-darmkanaal) bij stijgende doses en bij een langere behandelingsduur.

Er zijn overgevoeligheidsreacties gemeld na behandeling met ibuprofen. Deze kunnen bestaan uit:

- (a) niet-specifieke allergische reactie en anafylaxie
- (b) reacties van de luchtwegen, bestaande uit astma, verergering van astma, bronchospasme of dyspneu
- (c) diverse huidaandoeningen, waaronder verscheidene types rash, pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem en, zeldzamer, exfoliatieve en bulleuze dermatoses (waaronder epidermale necrolyse en erythema multiforme)

Bij patiënten met bestaande auto-immuunziekten (zoals systemische lupus erythematosus, gemengde bindweefselziekte) zijn tijdens behandeling met ibuprofen incidentele gevallen van symptomen van aseptische meningitis, zoals stijve nek, hoofdpijn, nausea, braken, koorts of desoriëntatie waargenomen.

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

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).

In de volgende lijst met bijwerkingen worden die bijwerkingen vermeld die zijn opgetreden met ibuprofen en pseudoefedrinehydrochloride in doses die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn voor

kortdurend gebruik. Bij de behandeling van chronische aandoeningen, met langdurige behandeling, kunnen extra bijwerkingen optreden.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat zij onmiddellijk moeten stoppen met het innemen van Sinuphene 200 mg/30 mg en een arts moeten raadplegen als zij een ernstige bijwerking krijgen.

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

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Ibuprofen	Zeer zelden	Exacerbatie van infectiegerelateerde ontstekingen (bijv. necrotiserende fasciitis), aseptische meningitis (nekstijfheid, hoofdpijn, nausea, braken, koorts of desoriëntatie) bij patiënten met bestaande auto-immuunziekten (systemische lupus erythematosus [SLE], gemengde bindweefselziekte)
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>	Ibuprofen	Zeer zelden	Hematopoëtische stoornissen (anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytose)
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>	Ibuprofen	Soms	Overgevoeligheidsreacties met urticaria, pruritus en astma-aanvallen (met plotselinge bloeddrukverlaging)
	Ibuprofen en pseudoefedrinehydrochloride	Zeer zelden	Ernstige gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties, tekenen kunnen bestaan uit gezichtsoedeem, angio-oedeem, dyspneu, tachycardie, plotselinge bloeddrukdaling, anafylactische shock
<b>Psychische stoornissen</b>	Ibuprofen	Zeer zelden	Psychotische reacties, depressie
	Pseudoefedrinehydrochloride	Vaak	Slapeloosheid
	Pseudoefedrinehydrochloride	Niet bekend	Agitatie, angst, hallucinatie, ongewoon gedrag, euforische stemming, nervositeit

<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Ibuprofen	Soms	Stoornissen van het centrale zenuwstelsel zoals hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid
	Pseudoefedrine-hydrochloride	Zelden	Rusteloosheid, tremor
	Pseudoefedrine-hydrochloride	Niet bekend	Hoofdpijn, hemorragisch CVA, ischemisch CVA, convulsie, slaperigheid
	Pseudoefedrine-hydrochloride	Niet bekend	Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) (zie rubriek 4.4), Reversibel cerebraal vasoconstrictiesyndroom (RCVS) (zie rubriek 4.4)
<b>Oogaandoeningen</b>	Ibuprofen	Soms	Visusstoornissen
	Pseudoefedrine-hydrochloride	Niet bekend	Ischemische opticusneuropathie
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Ibuprofen	Zelden	Tinnitus
<b>Hartaandoeningen</b>	Ibuprofen	Zeer zelden	Palpataties, hartfalen, myocardinfarct
	Ibuprofen	Niet bekend	Kounis Syndroom
	Pseudoefedrine-hydrochloride	Niet bekend	Palpataties, tachycardie, pijn op de borst, aritmie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Ibuprofen	Zeer zelden	Arteriële hypertensie
	Pseudoefedrine-hydrochloride	Niet bekend	Hypertensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Pseudoefedrine-hydrochloride	Zelden	Exacerbatie van astma of overgevoelighedsreactie met bronchospasme
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	Ibuprofen	Vaak	Maag-darmklachten, dyspepsie, abdominale pijn, nausea, braken, flatulentie, diarree, constipatie, licht gastro-intestinaal bloedverlies, in zeldzame gevallen leidend tot anemie
	Ibuprofen	Soms	Maag-darmzweren, soms met bloeding en/of perforatie, gastritis, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4)

	Ibuprofen	Zeer zelden	Oesofagitis, pancreatitis, diafragma-achtige darmstrictuur
	Pseudoefedrinehydrochloride	Vaak	Droge mond, nausea
	Pseudoefedrinehydrochloride	Niet bekend	Dorst, braken, ischemische colitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Ibuprofen	Zeer zelden	Leverfunctiestoornis, leverbeschadiging, met name bij langdurige therapie, leverfalen, acute hepatitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Ibuprofen	Soms	Verscheidene types rash
	Ibuprofen	Zeer zelden	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) waaronder Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyellsyndroom), erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, alopecia, ernstige huidinfecties en complicaties van de weke delen bij een varicella-infectie
	Ibuprofen	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
	Ibuprofen	Niet bekend	Fotosensitiviteitsreacties
	Pseudoefedrinehydrochloride	Zeer zelden	Rash, pruritus
	Pseudoefedrinehydrochloride	Niet bekend	Angio-oedeem, ernstige huidreacties waaronder acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), urticaria, hyperhidrose
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Ibuprofen	Zelden	Beschadiging van nierweefsel (papillaire necrose) en verhoogde concentraties urinezuur in het bloed
	Ibuprofen	Zeer zelden	Verhoogde serumcreatinine, oedeem (vooral bij patiënten met

			arteriële hypertensie of nierfunctiestoornis), nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis, acute nierfunctiestoornis
	Pseudoefedrinehydrochloride	Niet bekend	Mictieproblemen, urineretentie, dysurie

#### 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](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Overdosering**

De klinische effecten van overdosering worden waarschijnlijk eerder door de pseudoefedrinehydrochloride dan door de ibuprofen in dit geneesmiddel veroorzaakt. De effecten hebben geen duidelijke correlatie met de ingenomen dosis, als gevolg van interindividuele verschillen in gevoeligheid voor sympathicomimetische eigenschappen.

Overdosering kan leiden tot misselijkheid en braken.

##### *Symptomen van sympathicomimetisch effect*

Depressie van het CZS: bijv. sedatie, apneu, cyanose, coma.

Stimulatie van het CZS (dit komt vaker voor bij kinderen): bijv. insomnia, hallucinaties, convulsies, tremor, mydriasis, angst, opwinding.

Naast de reeds als bijwerkingen genoemde symptomen kunnen de volgende symptomen optreden: hypertensieve crisis, hartaritmieën, spierzwakte en -gespannenheid, euforie, opwinding, dorst, pijn op de borst, duizeligheid, tinnitus, ataxie, wazig zien, hypotensie, rhabdomyolyse, hypokaliëmie, hartkloppingen, hypertensie en darmischemie.

##### *Met ibuprofen verband houdende symptomen (naast de reeds als bijwerkingen genoemde gastro-intestinale en neurologische symptomen)*

Sufheid, nystagmus, tinnitus, hypotensie, verlies van bewustzijn, buikpijn, nausea, braken, lethargie, hoofdpijn, nierfalen, fulminant leverfalen, renale tubulaire acidose, bradycardie, tachycardie, atriale fibrillatie.

Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden.

##### *Therapeutische maatregelen*

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

Orale toediening van actieve kool dient te worden overwogen als een patiënt zich binnen één uur na inname van een potentieel toxische hoeveelheid meldt.

De elektrolytenbalans dient te worden gecontroleerd en er dient een ECG te worden gemaakt. In geval van cardiovasculaire instabiliteit en/of een symptomatische verstoorde elektrolytenbalans dient symptomatische behandeling te worden ingesteld.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hoest- en verkoudheidsmiddelen, overige verkoudheidsmiddelen.  
ATC-code: R05X

Pseudoefedrinehydrochloride is een sympathicomimeticum dat, indien systemisch toegediend, werkt als een middel tegen neusverstopping.

Ibuprofen is een NSAID dat behoort tot de propionzuurklasse van geneesmiddelen. Het is een arylcarboxylzuurderivaat met analgetische, koortswerende en ontstekingsremmende eigenschappen en daarnaast een kortwerkend, remmend effect op de trombocytenwerking. Al deze eigenschappen houden verband met het feit dat het de prostaglandinesynthese kan remmen.

Sinuphene 200 mg/30 mg is een combinatie van een vasoconstrictor (pseudoefedrinehydrochloride) en een analgetische dosis van een NSAID (ibuprofen).

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).

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Ibuprofen:

In therapeutische doses is de farmacokinetiek van ibuprofen lineair.

#### *Absorptie:*

Piekserumconcentraties worden ongeveer 90 minuten na orale toediening bereikt.

Bij enkelvoudige orale toediening zijn de piekserumwaarden bij volwassenen evenredig met de dosis ( $C_{max}$ :  $17 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$  voor een dosis van 200 mg en  $30,3 \pm 4,7$   $\mu\text{g/ml}$  voor een dosis van 400 mg). De absorptie van ibuprofen wordt vertraagd door inname van voedsel.

#### *Distributie:*

Ibuprofen hoopt zich niet op. Het is voor 99% gebonden aan plasma-eiwitten.

In synoviaal vocht wordt ibuprofen twee tot acht uur na toediening in stabiele concentraties teruggevonden, waarbij de  $C_{max}$  in synoviaal vocht ongeveer een derde van de  $C_{max}$  in plasma bedraagt. Na toediening van een dosis van 400 mg ibuprofen, om de 6 uur, aan vrouwen die borstvoeding geven, is de hoeveelheid ibuprofen die in de moedermelk wordt teruggevonden minder dan 1 mg per 24 uur.

#### *Biotransformatie:*

Ibuprofen heeft geen enzyminducerend effect. Het wordt voor 90% gemetaboliseerd en omgezet in inactieve metabolieten.

*Eliminatie:*

Ibuprofen wordt hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden. Ibuprofen wordt binnen 24 uur volledig uitgescheiden, waarbij 10% onveranderd wordt uitgescheiden en 90% in de vorm van inactieve metabolieten, voornamelijk glucuroconjugaten.

De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 2 uur.

De farmacokinetische parameters van ibuprofen zijn slechts enigszins veranderd bij ouderen, bij patiënten met nierfalen en bij patiënten met leverfunctiestoornis. Deze waargenomen veranderingen vereisen geen dosisaanpassing.

Pseudoefedrinehydrochloride:

Na orale toediening wordt pseudoefedrinehydrochloride hoofdzakelijk in onveranderde vorm (70 tot 90%) via de nieren uitgescheiden.

De eliminatiehalfwaardetijd is afhankelijk van de pH van de urine.

Een alkalinisatie van de urine leidt tot een verhoogde stijging van de tubulaire resorptie, met als gevolg een langere eliminatiehalfwaardetijd van pseudoefedrine.

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In onderzoeken naar acute orale toxiciteit zijn de volgende LD<sub>50</sub>-waarden vastgesteld voor de combinatie van ibuprofen en pseudoefedrinehydrochloride: 2,40 g/kg voor muizen en 1,45 g/kg voor ratten.

Er is met de combinatie van ibuprofen en pseudoefedrinehydrochloride geen onderzoek uitgevoerd naar toxiciteit bij herhaalde dosering.

Met gebruik van de Ames-test is geen mutageniciteit waargenomen met ibuprofen en met de combinatie pseudoefedrinehydrochloride / ibuprofen.

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen werd in dieronderzoek voornamelijk waargenomen in de vorm van laesies en ulceraties in het maag-darmkanaal. In onderzoek met ratten en muizen zijn geen aanwijzingen voor carcinogene effecten van ibuprofen gevonden.

Uit de resultaten van onderzoek naar reproductietoxiciteit in muizen en ratten, zowel met de afzonderlijke bestanddelen (~ 100 mg/kg ibuprofen; ~15 mg/kg pseudoefedrinehydrochloride) als met een combinatie van deze stoffen, zijn geen aanwijzingen gevonden van maternale of foetale toxiciteit of teratogeniciteit.

In een maternaal toxische dosis induceerde pseudoefedrinehydrochloride in ratten foetotoxiciteit (verlaagd foetusgewicht en vertraagde ossificatie). Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek of peri-postnataal onderzoek uitgevoerd voor pseudoefedrinehydrochloride.

In gepubliceerde onderzoeken naar reproductietoxiciteit met ibuprofen is remming van de ovulatie aangetoond bij konijnen en verstoorde innesteling bij verschillende dieren (konijnen, ratten, muizen). In onderzoek bij ratten en konijnen is aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert; voor maternaal toxische doses werd een verhoogde incidentie van misvormingen (bijv. defecten van het ventrikelseptum) waargenomen.

De werkzame stof ibuprofen kan een milieurisico voor het aquatisch milieu vormen, vooral voor vissen.

**6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**



## 6.1 Lijst van hulpstoffen

### Tabletkern

Microkristallijne cellulose  
Calciumwaterstoffosfaat, watervrij  
Croscarmellose-natrium  
Maïszetmeel  
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij  
Magnesiumstearaat

### Tabletomhulling

Hypromellose  
Macrogol 400  
Talk  
Titaniumdioxide (E171)  
IJzeroxidegeel (E172)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

48 maanden.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kindveilige blisterverpakking van PVC/PVDC/aluminiumfolie.

Verpakkingsgrootten: 10, 12, 20, 24 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

Johnson & Johnson Consumer NV/SA  
Michel De Braeystraat 52  
2000 Antwerpen

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

BE484782

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/12/2015

Datum van verlenging van de vergunning: 25/03/2020

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

Datum van herziening van de tekst: 10/2024

Datum van goedkeuring: 10/2024

v19.2\_B18.0