

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brufen Codeine 400 mg/30 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat:

Werkzame stoffen: ibuprofen 400 mg en codeïnefosfaat hemihydraat 30 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Beschrijving van het geneesmiddel: witte, langwerpige, filmomhulde tablet van ongeveer 17 mm x 8 mm x 6,6 mm

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Brufen Codeine is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van lichte tot matige pijn bij volwassenen indien deze pijn niet voldoende wordt verlicht door andere pijnstillers zoals paracetamol of ibuprofen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

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

##### ***Volwassenen***

1 tablet om de 4 tot 6 uur. Er mogen niet meer dan 6 tabletten (2400 mg ibuprofen/180 mg codeïnefosfaat hemihydraat) per 24 uur worden ingenomen.

##### ***Ouderen***

Er zijn geen speciale dosisaanpassingen vereist voor oudere patiënten, tenzij de nier- of leverfunctie verminderd is, er een verhoogde kans bestaat op gevoeligheid voor de centrale effecten van opioïden of er symptomen van prostaathypertrofie aanwezig zijn. In dergelijke gevallen moet de dosering op individuele basis worden bepaald.

##### ***Pediatrische patiënten***

Brufen Codeine is niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

### ***Nierinsufficiëntie***

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden en moet de nierfunctie gecontroleerd worden (voor patiënten met ernstig nierfalen, zie rubriek 4.3).

### ***Leverinsufficiëntie***

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden (voor patiënten met ernstig leverfalen, zie rubriek 4.3).

### **Wijze van toediening**

Dit geneesmiddel moet tijdens een maaltijd of met voedsel worden ingenomen om ongemak in maag en darmen te voorkomen. Patiënten met spijsverteringsklachten moeten hun arts raadplegen alvorens dit geneesmiddel in te nemen.

De Brufen Codeïne tabletten moeten met een glas water worden ingenomen. Ibuprofen met Codeïne tabletten moeten in hun geheel worden ingeslikt en mogen niet gekauwd, gebroken of geplet worden en de patiënt mag er evenmin op zuigen om ongemak in de mond en irritatie van de keel te voorkomen.

### ***Doelen en stopzetting van de behandeling***

Voor aanvang van de behandeling met Brufen Codeïne moeten in samenspraak met de patiënt een behandelingsstrategie, met inbegrip van de duur en de doelen van de behandeling, en een plan voor stopzetting van de behandeling worden overeengekomen, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnmanagement. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, om stopzetting van de behandeling te overwegen en de dosering indien nodig aan te passen. Wanneer een patiënt niet meer met codeïne hoeft te worden behandeld, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen, om te voorkomen dat er ontwenningverschijnselen optreden. Als geen adequate pijnbeheersing kan worden bereikt, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, geneesmiddelenintolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

### ***Duur van de behandeling***

Brufen Codeïne mag niet langer worden gebruikt dan nodig is.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor ibuprofen, voor codeïne of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Voorgeschiedenis van of actief recidiverend peptisch ulcus/bloeding (twee of meer afzonderlijke episoden van bewezen ulceratie of bloeding).

Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie gerelateerd aan een vroegere behandeling met NSAID's.

Brufen Codeïne mag niet worden toegediend aan patiënten die na inname van acetylsalicylzuur of andere NSAID's astma, urticaria of allergieachtige reacties hebben gekregen.

Ernstige astma of ademhalingsfalen.

Chronische constipatie.

Ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV)

Ernstig leverfalen.

Ernstig nierfalen (glomerulaire filtratiesnelheid lager dan 30 ml/min).

Inflammatoire darmziekte of darmbloeding.

Brufen Codeïne mag niet worden toegediend aan patiënten met aandoeningen die een verhoogde bloedingsneiging veroorzaken.

Derde trimester van de zwangerschap.

Bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

Bij patiënten van wie bekend is dat ze ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders zijn.

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

##### ***Algemene waarschuwingen***

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdige medicatie krijgen die het risico op ulceratie of bloeding zou kunnen verhogen.

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door de laagste effectieve dosis te gebruiken gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen onder controle te houden (zie rubriek 4.2 en 'Gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's' hieronder).

Oudere patiënten hebben een verhoogde kans op bijwerkingen bij inname van NSAID's, in het bijzonder gastro-intestinale bloeding en perforatie, welke fataal kunnen zijn. Codeïne kan verwardheid en oversedatie veroorzaken bij ouderen. Deze effecten kunnen tot een minimum worden beperkt door de laagste effectieve dosis te gebruiken gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen onder controle te houden. Brufen Codeïne moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hypotensie, hypothyroïdisme, neiging tot convulsies, verhoogde intracraniale druk of een hoofdletsel.

Brufen Codeïne moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij personen met lever-, nier- of hartfalen aangezien het gebruik van NSAID's de nierfunctie kan verslechteren. Frequent gelijktijdig gebruik van vergelijkbare pijnstillers kan dit risico nog meer verhogen. Voor patiënten met nier-, lever- of hartinsufficiëntie moet de laagste effectieve dosis gedurende de kortst mogelijke periode worden gebruikt en moeten, vooral bij langdurig behandelde patiënten, de lever- en nierfunctie gecontroleerd worden (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van alcohol moet worden vermeden.

Net als bij andere opioïden moet bij onvoldoende pijnstilling als reactie op een verhoogde dosis codeïne de mogelijkheid van door opioïden geïnduceerde hyperalgesie worden overwogen. Een dosisverlaging of herziening van de behandeling kan aangewezen zijn.

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

Brufen Codeïne kan symptomen van infectie maskeren, hetgeen kan leiden tot een vertraagde start van een passende behandeling, waardoor het resultaat van de infectie wordt verergerd. Dit is waargenomen bij community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer Brufen Codeïne 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.

### **CYP2D6-metabolisme**

Codeïne wordt door het leverenzym CYP2D6 omgezet in morfine, de actieve metaboliet. Bij patiënten met een tekort aan dit enzym of bij wie dit enzym geheel ontbreekt, wordt er geen adequaat pijnstillend effect verkregen. Schattingen leren dat deze deficiëntie mogelijk bij tot 7% van de blanke bevolking voorkomt. Wanneer de patiënt echter een extensieve of ultrasnelle metaboliseerder is, bestaat er een verhoogd risico op het ontwikkelen van bijwerkingen van opioïde toxiciteit, zelfs bij de gebruikelijk voorgeschreven dosissen. Deze patiënten zetten codeïne snel om in morfine, wat resulteert in hogere serumgehalten van morfine dan verwacht.

Algemene symptomen van opioïde toxiciteit omvatten verwardheid, slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, kleine pupillen, misselijkheid, braken, constipatie en gebrek aan eetlust. In ernstige gevallen kan dit symptomen omvatten van circulatoire en respiratoire depressie die levensbedreigend en, in zeer zeldzame gevallen, dodelijk kan zijn.

Hieronder staat een overzicht van de geschatte prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in de verschillende bevolkingsgroepen.

<b>Bevolkingsgroep</b>	<b>Prevalentie %</b>
Afrikaans/Ethiopisch	29%
Afrikaans-Amerikaans	3,4% tot 6,5%
Aziatisch	1,2% tot 2%
Kaukasisch	3,6% tot 6,5%
Grieks	6,0%
Hongaars	1,9%
Noord-Europees	1%-2%

### **Vruchtbaarheid van de vrouw**

Het gebruik van Brufen Codeïne kan de vruchtbaarheid van de vrouw verminderen en Ibuprofen met Codeïne wordt niet aangeraden bij vrouwen die zwanger proberen te worden. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te worden of een vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, moet stopzetting van de behandeling met Brufen Codeïne worden overwogen.

### **Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie**

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie, welke fataal kunnen zijn, werden gemeld voor alle NSAID's op gelijk welk moment van de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale incidenten.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie is groter bij hogere dosissen van NSAID's, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulceratie, voornamelijk indien zich complicaties zoals bloeding of perforatie voordeden (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling starten met de laagste beschikbare dosis.

Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bv. misoprostol of protonpompremmers) moet overwogen worden bij deze patiënten en ook bij patiënten die tegelijkertijd een lage dosis acetylsalicylzuur nodig hebben of andere geneesmiddelen gebruiken die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van ibuprofen en andere NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2 (Cox-2)-inhibitoren, moet vermeden worden wegens het verhoogde risico op ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.5). Patiënten die eerder last hebben gehad van een

gastro-intestinale aandoening, met name ouderen, dienen ieder ongebruikelijk abdominaal symptoom (met name gastro-intestinale bloeding) te melden, vooral in het begin van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico op ulceratie of bloeding zouden kunnen verhogen, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers en trombocytenaggregatieremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Wanneer een gastro-intestinale ulceratie of bloeding optreedt, moet de patiënt de behandeling met Brufen Codeine staken.

NSAID's moeten met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van een aandoening van het maag-darmstelsel (colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn) aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Codeïne moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een galwegaandoening, inclusief acute pancreatitis, aangezien codeïne samentrekking van de sfincter van Oddi kan veroorzaken en de afscheiding door de galblaas en de pancreas kan verminderen.

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

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of licht tot matig congestief hartfalen is goede controle en advies vereist aangezien behandeling met NSAID's in verband is gebracht met vochtretentie, hypertensie en oedeem.

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.

Er zijn gevallen van het Kounis-syndroom gemeld bij patiënten die werden behandeld met producten die ibuprofen bevatten, zoals Brufen Codeine. Het Kounis-syndroom is gedefinieerd als cardiovasculaire symptomen secundair aan een allergische reactie of overgevoeligheidsreactie die gepaard gaan met een vernauwing van de kransslagaders en mogelijk kunnen leiden tot een myocardinfarct.

#### ***Respiratoire effecten***

Brufen Codeine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van bronchiaal astma, chronische rhinitis of allergische aandoeningen zoals bronchospasmen, urticaria of angio-oedeem wegens de codeïne en de ibuprofen die dit middel bevat. Ibuprofen kan symptomen van astma induceren, voornamelijk bij personen die overgevoelig zijn voor acetylsalicylzuur. Net als andere opioïden kan codeïne

ademhalingsdepressie veroorzaken. De effecten variëren van lichte symptomen tot levensbedreigende longspasmen.

### ***Geneesmiddelentolerantie en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)***

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals codeïne kunnen geneesmiddelentolerantie, lichamelijke en psychologische afhankelijkheid en een opiaatgebruiksstoornis ontstaan. Een herhaald gebruik van Brufen Codeine kan leiden tot een opiaatgebruiksstoornis. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het ontwikkelen van een opiaatgebruiksstoornis verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Brufen Codeine kan een overdosis of overlijden tot gevolg hebben. Langdurig gebruik kan leiden tot fysieke afhankelijkheid en er kan ook kruistolerantie met andere opioïden optreden. Langdurig gebruik wordt niet aanbevolen omdat er mogelijk fysieke afhankelijkheid van codeïne kan ontstaan.

Er zijn ernstige klinische uitkomsten, waaronder sterfgevallen, gemeld in verband met misbruik en afhankelijkheid van codeïne-ibuprofencombinaties, met name wanneer deze gedurende langere tijd en in een hogere dosis dan de aanbevolen dosis werden genomen. Er waren onder meer meldingen van gastro-intestinale perforatie, maag-darmstelselbloedingen, ernstige anemie, nierfalen, acidose van de niertubulus en ernstige hypokaliëmie geassocieerd met de ibuprofencomponent.

Patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (bij een ouder, broer of zus) van een middelengebruiksstoornis (waaronder een alcoholgebruiksstoornis), tabaksgebruikers en patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van een andere psychische stoornis (bijvoorbeeld een ernstige depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis), hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een opiaatgebruiksstoornis.

Voor aanvang van de behandeling met Brufen Codeine en tijdens de behandeling moeten behandelingsdoelen en een plan voor stopzetting van de behandeling met de patiënt worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Voorafgaand aan en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en symptomen van een opiaatgebruiksstoornis, evenals de ernstige gevolgen daarvan. Patiënten moeten worden geadviseerd om contact op te nemen met hun arts als deze symptomen zich voordoen. Als wordt gestopt met het gebruik van het geneesmiddel, kunnen er ontwenningsverschijnselen optreden, zoals rusteloosheid en prikkelbaarheid.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van geneesmiddelafhankelijkheid (bijvoorbeeld het voortijdig aanvragen van herhaalrecepten). Hiertoe behoort ook de beoordeling van gelijktijdige toediening van opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten die tekenen en symptomen van een opiaatgebruiksstoornis vertonen, moet een consultatie met een verslavingspecialist worden overwogen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van chemische afhankelijkheid.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met verslavingsstoornissen.

### ***Constipatie***

Langdurig gebruik van opioïden, waaronder codeïne, kan chronische constipatie veroorzaken of verergeren omdat, hoewel een zekere graad van tolerantie voor de effecten van opiaten op de ontlasting ontstaat, patiënten die opiaten gebruiken voor de behandeling van een chronische aandoening last blijven hebben van constipatie.

### ***Gelijktijdig gebruik met kalmerende geneesmiddelen***

Gelijktijdig gebruik van producten die opiaten bevatten (bijvoorbeeld codeïne) en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Gezien die risico's moet het gelijktijdig voorschrijven met deze sedatieve geneesmiddelen worden voorbehouden voor patiënten bij wie er geen alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Als er wordt beslist om producten die opiaten bevatten (bijvoorbeeld codeïne) samen met sedatieve geneesmiddelen voor te schrijven, dan moet de laagste werkzame dosis worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijke tijd.

De patiënten moeten strikt worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het verdient dan ook aanbeveling om patiënten en hun verzorgers te vragen om op die symptomen te letten (zie rubriek 4.5).

### ***Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen***

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centraleslaapapneusyndroom (CSAS) en slaapgerelateerde hypoxie. Opioïdengebruik verhoogt het risico op CSAS op een dosisafhankelijke wijze. Overweeg de totale opioïdendosis te verlagen bij patiënten die CSAS vertonen.

### ***Dermatologische effecten***

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, inclusief exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse werden zeer zelden gemeld in samenhang met het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het grootste risico te lopen op deze reacties in het begin van de behandeling: in de meerderheid van de gevallen begon de reactie in de eerste maand van de behandeling. Acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in samenhang met de behandeling met producten met ibuprofen. De behandeling met Brufen Codeïne moet gestopt worden bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, mucosale laesies of ieder ander symptoom van overgevoeligheid.

### ***Renale effecten***

Nierinsufficiëntie aangezien de nierfunctie kan verslechteren (zie rubriek 4.3 en 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij het opstarten van een behandeling met ibuprofen bij patiënten met aanzienlijke dehydratatie.

Net als bij andere NSAID's heeft langdurige toediening van ibuprofen geleid tot renale papillaire necrose en andere pathologische renale veranderingen. Ook zijn gevallen van renale toxiciteit waargenomen bij patiënten bij wie renale prostaglandines een compenserende rol spelen bij het in stand houden van de renale perfusie. Bij deze patiënten kan de toediening van een NSAID een dosisafhankelijke verlaging van de vorming van prostaglandines veroorzaken en daarbij een verminderde renale doorbloeding, die tot nierfalen kan leiden. Patiënten met een verminderde nierfunctie, hartfalen of een leverfunctiestoornis, patiënten die diuretica en ACE-remmers gebruiken, en ouderen lopen de grootste kans op deze reactie. Staken van de behandeling met het NSAID leidt doorgaans tot herstel van de situatie zoals die vóór de behandeling was.

Ernstige hypokaliëmie en renale tubulaire acidose zijn gemeld bij langdurig gebruik van ibuprofen in een hogere dosis dan aanbevolen. Dit risico neemt toe bij gebruik van codeïne/ibuprofen, aangezien patiënten afhankelijk kunnen worden van de codeïne-component (zie waarschuwing over opiaatgebruikstoornis, rubriek 4.8 en rubriek 4.9). Tekenen en symptomen waren onder meer een verlaagd bewustzijn en algehele zwakte. Bij patiënten met onverklaarde hypokaliëmie en metabole acidose dient men rekening te houden met door ibuprofen geïnduceerde renale tubulaire acidose.

### ***Lever- en galaandoeningen***

Codeïne kan disfunctie en spasme van de sfincter van Oddi veroorzaken, waardoor het risico op symptomen van de galwegen en pancreatitis toeneemt. Daarom moet codeïne/ibuprofen met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met pancreatitis of een aandoening van de galwegen.

### ***Hematologische effecten***

Net zoals andere NSAID's kan ibuprofen de trombocytenaggregatie remmen. Bovendien is gebleken dat ibuprofen de bloedingstijd verlengt bij gezonde patiënten.

Ibuprofen met Codeïne moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die anticoagulantia krijgen. Tijdens de eerste dagen van de combinatiebehandeling moet de protrombinetijd dagelijks gecontroleerd worden.

### ***Aseptische meningitis***

In zeldzame gevallen is aseptische meningitis waargenomen bij patiënten die behandeld werden met ibuprofen. Hoewel patiënten met systemische lupus erythematosus en verwante collageenziekten waarschijnlijk meer kans lopen om aseptische meningitis te krijgen, werd dit ook gemeld bij patiënten die geen onderliggende chronische ziekte hadden.

### ***Informatie in verband met de hulpstoffen***

Dit middel 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**

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die behandeld worden met één van de volgende geneesmiddelen omdat bij sommige patiënten interacties zijn gemeld:

Diuretica, bètablokkers, ACE-remmers en angiotensine-II-antagonisten: NSAID's kunnen het hypotensieve effect van diuretica, bètablokkers en andere antihypertensiva afzwakken. Diuretica kunnen het risico op nefrotoxiciteit door NSAID's verhogen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een nierfunctiestoornis) kan gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer, bètablokker of angiotensine-II-antagonist met middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie en zelfs tot acuut nierfalen dat doorgaans reversibel is. Daarom moet de combinatie van NSAID's en ACE-remmers, bètablokkers of angiotensine-II-antagonisten voorzichtig worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn en controle van de nierfunctie moet overwogen worden na het opstarten van de gelijktijdige behandeling en periodiek erna.

Producten die ibuprofen bevatten mogen niet gelijktijdig worden gebruikt met andere producten die het risico op een gastro-intestinale bloeding verhogen.

Anticoagulantia: NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia, bv. warfarine, versterken (zie rubriek 4.4).

Trombocytenaggregatieremmers: NSAID's mogen niet gecombineerd worden met trombocytenaggregatieremmers, zoals ticlopidine, wegens een additief effect op de remming van de trombocytenfunctie. Verhoogde kans op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): SSRI's en NSAID's houden beide een verhoogd risico op bloedingen in, bijvoorbeeld in het maag-darmkanaal. Dit risico is verhoogd bij combinatietherapie (zie rubriek 4.4). Het mechanisme houdt mogelijk verband met de verminderde opname van serotonine in de trombocyten.

Methotrexaat: NSAID's, waaronder ibuprofen, kunnen de tubulaire secretie van methotrexaat remmen en de klaring van methotrexaat verminderen.

Aminoglycosiden: NSAID's kunnen de eliminatie van aminoglycosiden verminderen.

Hartglycosiden: NSAID's kunnen hartinsufficiëntie verergeren, de glomerulaire filtratiesnelheid verlagen en de plasmaspiegels van hartglycosiden verhogen.

Digoxine: Ibuprofen vertraagt de renale klaring van digoxine, wat leidt tot verhoogde digoxineconcentraties in het serum.

Lithium: Ibuprofen vermindert de renale klaring van lithium, wat leidt tot verhoogde lithiumconcentraties in het plasma.

Ciclosporine en tacrolimus: De renale toxiciteit kan toenemen omdat ibuprofen de renale circulatie vermindert.

Corticosteroiden: Verhoogde kans op gastro-intestinale ulceratie of bloeding met NSAID's (zie rubriek 4.4).

Cholestyramine: Gelijktijdige toediening van ibuprofen en cholestyramine kan de absorptie van ibuprofen in het maag-darmkanaal verminderen. De klinische significantie hiervan is echter onbekend.

Extract van de Japanse notenboom (Ginkgo biloba): Gelijktijdig gebruik met ibuprofen kan het bloedingsrisico met NSAID's verhogen.

Mifepriston: In theorie zou de werkzaamheid van misoprostol kunnen afnemen als gevolg van het antiprostaglandine-effect van NSAID's. Een beperkte hoeveelheid gegevens doet vermoeden dat het gelijktijdig gebruik van NSAID's op de dag dat een prostaglandine wordt toegediend geen negatieve gevolgen heeft op de effecten van mifepriston of het prostaglandine op de rijping van de cervix of het samentrekkend vermogen van de uterus, en de klinische werkzaamheid van de medicamenteuze zwangerschapsafbrekingsprocedure niet vermindert.

Monoamino-oxidaseremmers: Opiaatagonisten kunnen de effecten van monoamino-oxidaseremmers versterken. Verhoogde kans op onderdrukkende effecten op het centrale zenuwstelsel en de ademhaling.

CYP2D6-inhibitoren: CYP2D6-inhibitoren (bv. kinidine, fluoxetine) verminderen de vorming van morfine uit codeïne. Het pijnstillende effect van codeïne kan aanzienlijk verminderd zijn.

Chinolonantibiotica: Uit dierproeven is gebleken dat NSAID's het risico op convulsies door chinolonantibiotica kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken kunnen een verhoogd risico op convulsies hebben.

Sulfonylureumderivaten: NSAID's kunnen de effecten van sulfonylureumderivaten versterken. In zeldzame gevallen is hypoglykemie gemeld bij patiënten die gelijktijdig sulfonylureumderivaten en ibuprofen kregen.

Zidovudine: Verhoogd risico op hematotoxiciteit bij gelijktijdig gebruik van zidovudine en NSAID's. Er zijn aanwijzingen van een verhoogd risico op hemartrose en hematoom bij HIV-positieve hemofiliepatiënten die tegelijk met zidovudine en ibuprofen worden behandeld.

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

Middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken: Codeïne kan de effecten versterken van middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (andere opioïden, antihistaminica, anxiolytica, sedativa, hypnotica, antipsychotica, neuroleptica, inclusief alcohol).

Gelijktijdig gebruik van Brufen Codeine met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot een onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden (zie rubriek 4.4).

Sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van producten die opiaten bevatten (bijvoorbeeld codeïne) met sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden wegens het additief onderdrukkend effect op het CZS. De dosering en de duur van het gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Anticholinergica: Anticholinergica of andere middelen met een anticholinerge werking kunnen, wanneer ze gelijktijdig met opioïde analgetica zoals codeïne worden gebruikt, leiden tot een verhoogd risico op urineretentie en/of ernstige constipatie, wat kan resulteren in paralytische ileus.

Alcohol: Kan het onderdrukkende effect van codeïne versterken.

COX-2-inhibitoren en andere NSAID's: Gelijktijdig gebruik met andere NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-inhibitoren, moet vermeden worden wegens de kans op additieve effecten.

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).

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

Het gebruik van ibuprofen tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen omdat de veiligheid van het geneesmiddel niet is vastgesteld (zie rubriek 4.3).

##### **Zwangerschap**

Remming van de prostaglandinesynthese kan een nadelige invloed hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek wijzen op een toegenomen kans op miskraam, cardiale afwijkingen en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in het begin van de

zwangerschap. Het absolute risico van cardiovasculaire misvorming nam toe van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Aangenomen wordt dat het risico toeneemt met de dosis en de behandelduur.

Bij dieren bleek de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer te leiden tot beëindiging van de zwangerschap vóór en na de implantatie, en tot embryofetale letaliteit. Bovendien is een toegenomen incidentie gemeld van diverse afwijkingen, inclusief cardiovasculaire afwijkingen, bij dieren die tijdens de organogenese een prostaglandinesyntheseremmer kregen.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van Brufen Codeïne leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Bovendien zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan het merendeel werd verholpen na stopzetting van de behandeling. Derhalve mag Brufen Codeïne tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap alleen worden toegediend als dit strikt noodzakelijk is. Als Brufen Codeïne wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelduur zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan Brufen Codeïne worden overwogen om antenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met Brufen Codeïne moet worden stopgezet als er 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 (voortijdig vernauwing/sluiten van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie),
- renale disfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot nierfalen met oligohydramnion (zie hierboven).

de moeder en de neonaat, aan het einde van de zwangerschap, blootstellen aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage dosissen kan voorkomen,
- remming van de contracties van de uterus, wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Codeïne kan de bevalling verlengen. Toediening van hoge dosissen codeïne dicht bij de bevalling kan leiden tot ademhalingsdepressie bij de neonaat. Gebruik van codeïne tijdens de bevalling wordt niet aangeraden als de baby prematuur is. Opiïde analgetica passeren de placentabarrière. Wanneer codeïnehoudende geneesmiddelen worden toegediend in de dagen voor de bevalling, kan codeïne bij de neonaat een onttrekkingssyndroom teweegbrengen. Daarom wordt aangeraden om neonaten van wie de moeder opiaten (FDA-categorie C) heeft ingenomen tijdens de bevalling, nauwkeurig op te volgen (naxolon kan vereist zijn in geval van ernstige ademhalingsdepressie).

Bijgevolg is Brufen Codeïne gecontra-indiceerd tijdens het laatste trimester van de zwangerschap.

### **Borstvoeding**

Zowel ibuprofen als codeïne worden uitgescheiden in de moedermelk. Codeïne mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.3).

Bij normale therapeutische dosissen kunnen codeïne en de actieve metaboliet ervan in zeer lage dosissen aanwezig zijn in de moedermelk, waarbij een negatieve invloed op het kind dat borstvoeding krijgt onwaarschijnlijk is. Indien de patiënte echter een ultrasnelle metaboliseerder van CYP2D6 is, kunnen hogere gehalten van de actieve metaboliet, morfine, aanwezig zijn in de moedermelk en in zeer zeldzame gevallen kan dit resulteren in symptomen van opioïde toxiciteit bij de baby, symptomen die fataal kunnen zijn.

### ***Vruchtbaarheid***

Het gebruik van ibuprofen kan de vruchtbaarheid verminderen en wordt niet aangeraden bij vrouwen die zwanger proberen te worden. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te worden of een vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, moet stopzetting van de behandeling met ibuprofen worden overwogen.

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

Bijwerkingen zoals duizeligheid, sufheid, vermoeidheid en gezichtsstoornissen kunnen optreden na inname van NSAID's. Codeïne kan sedatie met een verminderde reactietijd veroorzaken. Patiënten die hiervan last hebben, mogen niet rijden en geen machines bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Maagdarmstelselaandoeningen

De meest voorkomende bijwerkingen hebben betrekking op het maag-darmstelsel. Er kunnen peptische ulcera, perforatie of gastro-intestinale bloedingen optreden, die soms fataal zijn, vooral bij ouderen (zie rubriek 4.4). Na toediening zijn misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, haematemese, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en de ziekte van Crohn gemeld (zie rubriek 4.4). Gastritis is minder vaak waargenomen.

### Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld na behandeling met NSAID's. Deze kunnen bestaan uit (a) niet-specifieke allergische reacties en anafylaxie, (b) reactiviteit van het ademhalingstelsel waaronder astma, verergerde astma, bronchospasme of dyspneu, of (c) verschillende huidaandoeningen waaronder verschillende soorten huiduitslag, pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem en, minder vaak, exfoliatieve en bulleuze dermatosen (met inbegrip van Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse en erythema multiforme).

### Infecties en parasitaire aandoeningen

Er is melding gemaakt van exacerbatie van aan infectie gerelateerde ontstekingen (zoals de ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) tijdens het gebruik van NSAID's. Als er tekenen van een infectie optreden of als deze verergeren tijdens het gebruik van ibuprofen wordt de patiënt dan ook aangeraden onmiddellijk een arts te raadplegen.

Bijwerkingen die op zijn minst mogelijk verband houden met ibuprofen worden weergegeven per MedDRA-frequentie en per systeem/orgaanklasse. De volgende frequenties worden gebruikt: 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 ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### ***Effecten van ibuprofen***

<b>Stelsel/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Infecties en parasitaire	Soms	Rhinitis

aandoeningen	Zelden	Aseptische meningitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Leukopenie, trombocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie en hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische reactie
Psychische stoornissen	Soms	Slapeloosheid, angst
	Zelden	Depressie, verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
	Soms	Paresthesie, slaperigheid
	Zelden	Neuritis optica
Oogaandoeningen	Soms	Gezichtsstoornis
	Zelden	Toxische optische neuropathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Gehoorstoornis, tinnitus, vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Astma, bronchospasme, dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Dyspepsie, diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, flatulentie, constipatie, melaena, haematemese, gastro-intestinale bloeding
	Soms	Gastritis, duodenumulcus, maagulcus, mondulcus, gastro-intestinale perforatie
	Zeer zelden	Pancreatitis
	Niet bekend	Colitis en de ziekte van Crohn
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatitis, geelzucht, abnormale leverfunctie
	Zelden	Leverbeschadiging
	Zeer zelden	Leverfalen
	Niet bekend	Disfunctie van de sfincter van Oddi
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
	Soms	Urticaria, pruritus, purpura, angio-oedeem, lichtgevoeligheidsreactie
	Zeer zelden	Bulleuze dermatosen, waaronder Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse en erythema multiforme
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS) Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Vaste huiduitslag
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Tubulo-interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom en nierfalen
	Niet bekend	Renale tubulaire acidose <sup>1</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Zelden	Oedeem
Hartaandoeningen	Niet bekend	Hartfalen, myocardinfarct, Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Hypertensie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Hypokaliëmie <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Renale tubulaire acidose en hypokaliëmie zijn gemeld in de periode na het in de handel brengen, doorgaans na langdurig gebruik van de ibuprofencomponent in een hogere dosis dan aanbevolen vanwege afhankelijkheid van de codeïnecomponent.

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).

Een gastro-intestinale ulcus, perforatie of bloeding kan soms fataal zijn, vooral bij ouderen (zie rubriek 4.4).

Ibuprofen kan de bloedingstijd verlengen door middel van reversibele remming van de trombocytenuitstrooming.

In de meeste gevallen waarin aseptische meningitis werd gemeld, was er een bepaalde onderliggende auto-immuunziekte aanwezig (meer bepaald systemische lupus erythematosus en verwante collageenziekten).

Oedeem, hypertensie en hartfalen alsook verslechtering van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn zijn gemeld in samenhang met een behandeling met NSAID's.

### ***Opioïde effecten***

Codeïne kan typische opioïde effecten hebben. Het voorkomen en de ernst van deze symptomen hangen af van de gebruikte dosis, de behandelduur en de individuele gevoeligheid. Deze effecten omvatten:

#### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Bronchospasme, ademhalingsdepressie

#### *Psychische stoornissen*

Verwardheid

#### *Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: duizeligheid, sedatie en slaperigheid  
sufheid, asthenie

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Vaak: constipatie, misselijkheid en braken

#### *Immuunsysteemaandoeningen*

Huiduitslag, urticaria, allergische reacties

#### *Nier- en urinewegaandoeningen*

Urineretentie

#### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Tolerantie en afhankelijkheid kunnen ontstaan, vooral bij langdurig gebruik van grote hoeveelheden codeïne. De kans dat zich afhankelijkheid van codeïne ontwikkelt is klein in vergelijking met morfine, maar deze mogelijkheid moet niettemin in overweging worden genomen.

### ***Geneesmiddelfafhankelijkheid***

Een herhaald gebruik van Brufen Codeine kan zelfs bij therapeutische doses tot geneesmiddelfafhankelijkheid leiden. Het risico op geneesmiddelfafhankelijkheid kan variëren

afhankelijk van individuele risicofactoren van de patiënt, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

#### 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:

#### België:

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**

### ***Ibuprofen***

#### Toxiciteit

Bij inname van dosissen lager dan 100 mg/kg door kinderen of volwassenen werden over het algemeen geen tekenen en symptomen van toxiciteit waargenomen. In sommige gevallen kunnen echter ondersteunende maatregelen nodig zijn. Bij kinderen zijn tekenen en symptomen van toxiciteit waargenomen na inname van 400 mg/kg of meer.

#### Symptomen

Bij de meeste patiënten die een aanzienlijke hoeveelheid ibuprofen hebben ingenomen, zullen zich binnen 4 tot 6 uur symptomen manifesteren.

De meest gemelde symptomen van overdosering met ibuprofen zijn misselijkheid, braken, buikpijn, lethargie en sufheid. Effecten op het centrale zenuwstelsel omvatten hoofdpijn, tinnitus, duizeligheid, convulsies en bewustzijnsverlies. In zeldzame gevallen is ook melding gemaakt van nystagmus, metabole acidose, hypothermie, effecten op de nieren, gastro-intestinale bloeding, coma, apneu en onderdrukking van het centrale zenuwstelsel en het ademhalingsstelsel. Cardiovasculaire toxiciteit, waaronder hypotensie, bradycardie en tachycardie, zijn gemeld.

Bij ernstige intoxicatie kan metabole acidose optreden en kan de protrombinetijd/INR langer zijn, waarschijnlijk als gevolg van verstoring van de werking van circulerende stollingsfactoren. Er kan acuut nierfalen en leverschade optreden.

Langdurig gebruik in een hogere dosis dan aanbevolen kan leiden tot ernstige hypokaliëmie en renale tubulaire acidose. Mogelijke symptomen zijn een verlaagd bewustzijnsniveau en algehele zwakte (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8).

### ***Codeïne***

De symptomen die gemeld werden bij acute overdosering met codeïne omvatten euforie, angst, slaperigheid, sufheid, hoofdpijn, convulsies, wijzigingen van de bloeddruk, aritmie, tachycardie, huiduitslag, miosis, droge mond, gastro-intestinale aandoeningen, misselijkheid, braken, jeuk, ataxie en zwelling van de huid. Er is tevens melding gemaakt van ademhalingsfalen en sommige fatale gevallen.

### ***Behandeling***

De behandeling van overdosering met Ibuprofen met Codeïne tabletten is gebaseerd op de algemene principes voor de behandeling van geneesmiddelenintoxicatie door middel van actieve kool. Wanneer de ingenomen hoeveelheid ibuprofen meer dan 400 mg/kg bedraagt

en deze inname in het voorgaande uur heeft plaatsgevonden, wordt het ledigen van de maag, gevolgd door ondersteunende maatregelen aanbevolen. Indien nodig moet de serumelektrolytenbalans gecorrigeerd worden. Er bestaat geen specifiek antidotum voor overdosering met ibuprofen. Bij overdosering met codeïne kan parenteraal naloxon worden toegediend in het kader van reanimatie indien er sprake is van ernstige ademhalings- en/of cardiovasculaire onderdrukking. Voor de meest recente informatie moet contact worden opgenomen met het plaatselijke antigifcentrum.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie, ATC-code: Opioïden in combinatie met niet-opioïde analgetica, N02AJ08.

Ibuprofen is een propionzuurderivaat met analgetische, antipyretische en anti-inflammatoire eigenschappen. Aangenomen wordt dat ibuprofen een perifere werking heeft waarbij het de prostaglandinesynthese remt en de chemische neurotransmitters voor pijn beïnvloedt.

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).

Codeïne is een zwakke, centraal werkende pijnstillers. Codeïne oefent zijn effect uit via de opioïde  $\mu$ -receptoren, ofschoon codeïne een lage affiniteit heeft voor deze receptoren; de pijnstillende werking is een gevolg van de conversie van codeïne tot morfine. Ongeveer 10% codeïne wordt omgezet tot morfine.

Codeïne zorgt voor een grotere afgifte van histamine dan morfine.

Codeïne, vooral in combinatie met andere pijnstillers zoals paracetamol, heeft een bewezen doeltreffendheid bij acute nociceptieve pijn.

De verschillende werkingsmechanismen van ibuprofen en codeïne zorgen voor een verbeterde pijnstilling wanneer deze middelen samen worden gebruikt.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ibuprofen is een racemisch mengsel en het effect is gebaseerd op de S(+)-isomeer.

#### **Absorptie**

Ibuprofen wordt snel geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal en de biologische beschikbaarheid bedraagt 80-90%. Na een vetrijke maaltijd wordt de pieks serumconcentratie 2 uur (mediane waarde) na toediening van Brufen Codeïne bereikt.

Codeïne en de zouten ervan worden uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd en er is ook melding gemaakt van rectale absorptie. Na een vetrijke maaltijd wordt de

piekplasmaconcentratie van codeïne ongeveer 1,75 uur (mediane waarde) na orale inname van Brufen Codeïne bereikt.

Vergelijkend onderzoek naar interacties en biologische beschikbaarheid met Brufen Codeïne tonen aan dat de geneesmiddelencombinatie van ibuprofen en codeïne dezelfde biologische beschikbaarheid heeft als wanneer de werkzame stoffen afzonderlijk worden ingenomen. Dit onderzoek toont aan dat het combineren van deze stoffen geen invloed heeft op de farmacokinetiek en de biologische beschikbaarheid van de twee afzonderlijke stoffen.

### **Distributie**

Ibuprofen wordt in grote mate (99%) aan plasma-eiwitten gebonden. Ibuprofen heeft een klein distributievolume van ongeveer 0,12-0,2 l/kg bij volwassenen.

Codeïne heeft een lage plasma-eiwitbinding van 7 tot 25%. Het gemiddelde distributievolume bedraagt 2,6 l/kg, wat wijst op een uitgebreide distributie over de weefsels. Codeïne passeert de bloedhersenbarrière. De plasmaconcentraties correleren niet met de hersenconcentraties of de pijnverlichting.

### **Biotransformatie**

Ibuprofen wordt in de lever snel omgezet door cytochroom P450, voornamelijk CYP2C9, in twee inactieve primaire metabolieten, 2-hydroxyibuprofen en 3-carboxyibuprofen. Na orale inname van het geneesmiddel kan iets minder dan 90% van de orale dosis ibuprofen in de urine worden aangetroffen in de vorm van oxidatieve metabolieten en de glucuronzuurconjugaten ervan. Zeer weinig ibuprofen wordt onveranderd uitgescheiden in de urine.

Codeïne wordt omgezet in de lever. N-glucuronidering is de belangrijkste route. De O-demethylering tot morfine wordt gemedieerd door CYP2D6 en de N-demethylering tot norcodeïne wordt gemedieerd door CYP3A4. Andere metabolieten zijn normorfine en hydrocodon.

### **Eliminatie**

De excretie van ibuprofen door de nieren is snel en volledig. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 2 uur. Vierentwintig uur na de laatste dosis is de excretie van ibuprofen nagenoeg volledig.

Codeïne en de metabolieten ervan worden bijna uitsluitend via de nieren uitgescheiden, hoofdzakelijk als glucuronzuurconjugaten. De plasmahalfwaardetijd blijkt 3 tot 4 uur te zijn na orale of intramusculaire toediening.

### **Speciale populaties**

#### Ouderen

Wanneer de nierfunctie niet verminderd is, bestaan er slechts kleine, klinisch onbelangrijke verschillen in het farmacokinetische profiel en de excretie via de urine van ibuprofen tussen jongeren en ouderen.

De klinische werkzaamheid van codeïne lijkt niet te wijzigen met de leeftijd. Ouderen zijn echter vatbaarder voor bepaalde bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

#### Andere speciale populaties

#### Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie werd melding gemaakt van toegenomen ongebonden (S)-ibuprofen, hogere AUC-waarden voor (S)-ibuprofen en verhoogde enantiomeer (S/R) AUC-ratio's in vergelijking met gezonde controlepersonen.

Bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die dialyse ondergingen, was de gemiddelde vrije fractie van ibuprofen ongeveer 3% ten opzichte van ongeveer 1% bij gezonde vrijwilligers. Ernstige vermindering van de nierfunctie kan resulteren in opstapeling van de metabolieten van ibuprofen. De significantie van dit effect is onbekend. De metabolieten kunnen door middel van hemodialyse worden verwijderd (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die dialyse ondergingen, was de halfwaardetijd van codeïne tot ongeveer 13 uur verlengd ten opzichte van ongeveer 4 uur bij gezonde vrijwilligers, zonder dat dit een effect had op de farmacodynamiek. Ernstige vermindering van de nierfunctie kan resulteren in opstapeling van codeïne en de metabolieten ervan. De glucuronidemetabolieten kunnen door middel van hemodialyse worden verwijderd

#### Verminderde leverfunctie

Een alcoholische leveraandoening met een licht tot matig verminderde leverfunctie leidde niet tot substantieel gewijzigde farmacokinetische parameters.

Bij cirrotische patiënten met een matig verminderde leverfunctie (Child Pugh score 6-10) die met racemisch ibuprofen werden behandeld, werd gemiddeld genomen een tweevoudige verlenging van de halfwaardetijd waargenomen en was de enantiomeer (S/R) AUC-ratio significant lager dan bij gezonde controlepersonen, wat wijst op een afname van de metabole inversie van (R)-ibuprofen in de actieve (S)-enantiomeer (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Er werden geen studies uitgevoerd met codeïne bij patiënten met een verminderde leverfunctie, zodat de farmacokinetiek in deze populatie onbekend is. Aangezien het vermogen van de oxidatieve enzymen bij patiënten met levercirrose verminderd kan zijn, wordt aangenomen dat codeïne bij deze patiënten niet erg doeltreffend zal zijn.

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

In niet-klinische studies werden enkel effecten waargenomen bij blootstellingsniveaus die ruim hoger waren dan de maximale blootstelling bij de mens. Deze effecten zijn daardoor weinig relevant voor de klinische praktijk.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Brufen Codeine 400 mg/30 mg filmomhulde tabletten bevat de volgende hulpstoffen:

#### Kern:

Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Microkristallijne cellulose  
L-leucine  
Talk  
Colloïdaal watervrij silica  
Voorgegelatineerd zetmeel

#### Omhuiling:

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1) dispersie 30%  
Talk  
Titaniumdioxide (E171)  
Macrogol 6000

Simeticon emulsie  
Carmellose natrium

## **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**

Brufen Codeine 400 mg/30 mg filmomhulde tabletten zijn verpakt in Al/PVDC - PVC/PVDC blisterverpakkingen die in een kartonnen doos zitten. Elke doos bevat 30 filmomhulde tabletten.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Viatrix Healthcare  
Terhulpsessesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

BE :  
BE445795

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/12/2013  
Datum van laatste verlenging: 26/07/2018

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

04/2025  
Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2025