

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibuprofen EG 600 mg omhulde tabletten

Ibuprofen Retard EG 800 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke omhulde tablet Ibuprofen EG 600 mg bevat 600 mg ibuprofen.

Elke tablet met verlengde afgifte Ibuprofen Retard EG 800 mg bevat 800 mg ibuprofen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Hulpstoffen met bekend effect

Ibuprofen Retard EG 800 mg tabletten met verlengde afgifte:

Elke Ibuprofen Retard EG 800 mg tablet met verlengde afgifte bevat 120 mg dextrose en 200 mg sucrose.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Ibuprofen EG 600 mg omhulde tabletten:

Omhulde tabletten.

Ibuprofen Retard EG 800 mg tabletten met verlengde afgifte:

Tabletten met verlengde afgifte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ibuprofen EG 600 mg omhulde tabletten zijn aangewezen bij de symptomatische behandeling in:

- I. *Reumatologie*
 - A. Inflammatoire gewrichtsaandoeningen zoals: reumatoïde arthritis; spondylitis ankylopoëtica; ziekte van Still (juvenile polyarthritis) en verwante ziekte-toestanden.
 - B. Degeneratieve gewrichtsaandoeningen: osteoarthrose.
 - C. Extra-articulaire aandoeningen, zoals periarthritis, bursitis, tendinitis, tenosynovitis, cervicaal syndroom en acute lage rugpijn door discopathie.
- II. *Gynaecologie en verloskunde*

Post-partum pijn. Post-episiotomie pijn.
Primaire dysmenorroe.
- III. *Oftalmologie*

Post-traumatische en postoperatieve ontstekingen.
- IV. *Stomatologie en tandheelkunde*

Ontsteking na kaakchirurgie en tandheelkundige ingrepen.
- V. *Koorts*
- VI. *Traumatologie*

Ibuprofen Retard EG 800 mg tabletten met verlengde afgifte kan bij volwassenen voorgeschreven worden voor alle bovengenoemde indicaties.

Deze vorm is echter vooral geschikt voor de behandeling van chronische inflammatoire aandoeningen van het loco-motorisch stelsel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Reumatologie

Als startdosis wordt 1800 mg per dag (3 x 600 mg) aanbevolen en als onderhoudsdosis 1200 mg (2 x 600 mg). Bij reumatoïde arthritis en ankyloserende spondylitis kan deze dosis zelfs tot 2400 mg per dag (4 x 600 mg) worden gebracht.

Chirurgie, stomatologie en obstetrie

Bij pijn ten gevolge van chirurgische, obstetrische, stomatologische of tandheelkundige ingrepen 800 mg tot 1200 mg per dag (2 x 600 mg).

Gynaecologie

Bij dysmenorroe bedraagt de aanbevolen dosering 1200 mg per dag in verdeelde dosissen (2 x 600 mg). De behandeling moet gestart worden van zodra het eerste pijnsymptoom optreedt, of zelfs de dag vóór de te verwachten menstruatie begint. Twee tot drie dagen behandeling zijn over het algemeen voldoende.

Koortstoestanden

1 tablet van 400 mg 2 of 3 maal per dag, met een maximum van 1200 mg per dag.

Traumatologie

Naargelang de ernst, als startdosis 3000 mg per dag (2 x 600 mg 's morgens, 1 x 600 mg 's middags en 2 x 600 mg 's avonds) of 2400 mg (1 x 600 mg 's morgens en 's middags, 2 x 600 mg 's avonds) en dit gedurende enkele dagen. Daarna, geleidelijk verminderen naar 1800 mg per dag (3 x 600 mg) tot een onderhoudsdosis van 1.200 mg per dag (2 x 600 mg).

Tabletten met verlengde afgifte

Twee tabletten tegelijk innemen aan het begin van de avond. De tabletten dienen oraal ingenomen te worden met wat water. Ze mogen niet gekauwd noch fijngemaakt worden.

Bejaarde patiënten

Er is geen enkele dosisaanpassing vereist, tenzij bij aantasting van de nier- of leverfunctie. In dit geval moet de dosering individueel bepaald worden. Het instellen van de posologie moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren bij deze groep van patiënten.

Pediatrische patiënten

Ibuprofen (Retard) EG zal niet aan kinderen onder 12 jaar toegediend worden, tenzij bij aandoeningen zoals juveniele reumatoïde arthritis (ziekte van Still). De dosering bedraagt dan 20 tot 40 mg ibuprofen per kg lichaamsgewicht, verdeeld over 3 dosissen per dag.

Doseringsschema voor kinderen van:

- 2 tot 6 jaar: maximum 600 mg per dag (*voor deze groep gebruikt men best een ibuprofen bevattend geneesmiddel met een andere sterkte*)
- 7 tot 11 jaar: maximum 1200 mg per dag (3 x 400 mg, *voor deze groep gebruikt men best een ibuprofen bevattend geneesmiddel met een andere sterkte*)
- 12 tot 14 jaar: maximum 1800 mg per dag (3 x 600 mg)

Indien bij kinderen en bij adolescenten het gebruik van dit geneesmiddel langer dan 3 dagen nodig is, of indien de symptomen erger worden, moet een arts geconsulteerd worden.

Nierinsufficiëntie

De dosis dient niet verlaagd te worden bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie (voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

De dosis dient niet verlaagd te worden bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie (voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Ibuprofen (Retard) EG wordt op de nuchtere maag meestal goed verdragen en wordt snel geresorbeerd. Ter behandeling van de ochtendstijfheid zal men daarom, de eerste dagdosis bij het ontwaken nuchter innemen, samen met wat vloeistof. Aan patiënten met een gevoelige maag wordt aanbevolen om ibuprofen in te nemen tijdens de maaltijd. Gezien de eerder beperkte werkingsduur van het product zal men de volgende dosissen spreiden over de dag en bij voorkeur (ongeveer 1 uur) vóór de maaltijden innemen.

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).

4.3 Contra-indicaties

Ibuprofen is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voor salicylaten of voor andere niet-steroïdale substanties
- met antecedenten van astma, angio-oedeem, bronchospasme, urticaria, rhinitis of andere allergische reacties na gebruik van salicylaten of NSAID
- met aandoeningen met een verhoogde bloedingsneiging
- met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, geassocieerd met NSAID gebruik
- met een actief of een voorgeschiedenis van terugkerend ulcus pepticum / bloeding (twee of meer duidelijke episodes van bewezen ulceratie of bloeding)
- met actief maag- of duodenumulcus
- met ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratie < 30ml/min)
- met ernstige leverinsufficiëntie
- met ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV)
- met systemische lupus erythematoses
- kinderen jonger dan 12 jaar (behalve bij juveniele reumatoïde artritis)
- met een anamnese van bronchospasme of van urticaria bij de inname van andere anti-inflammatoire geneesmiddelen, hierin begrepen acetylsalicylzuur of analgetica
- derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met:

- astma, gezien ibuprofen bronchospasmen kan uitlokken
- maagulcus antecedenten
- met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen aangezien vochtretenie en oedeem gemeld werden in samenhang met NSAID gebruik
- bloedstollingsproblemen of hemorragieën
- nierproblemen voornamelijk bij bejaarden
- leverfunctiestoornissen

De NSAID kunnen bepaalde symptomen van infectieuze ziekten maskeren en hierdoor de diagnose vertragen.

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

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of milde of gematigde vorm van congestief hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming is gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAIDs.

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. ≤ 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.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Ibuprofen EG kan symptomen van infectie maskeren, hetgeen kan leiden tot een vertraagde start van een passende behandeling, waardoor het resultaat van de infectie wordt verergerd. Dit is waargenomen bij community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer Ibuprofen EG wordt toegediend voor koorts of pijnverlichting gerelateerd aan infectie, wordt geadviseerd de infectie te bewaken. In geval van varicella is het echter raadzaam Ibuprofen EG niet te gebruiken, wegens mogelijke verergering van complicaties (zie hieronder). Bij zorg buiten een ziekenhuis, dient de patiënt een arts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

Pediatrische patiënten

Bij gedehydrateerde kinderen en adolescenten bestaat een risico op nierinsufficiëntie.

Oudere patiënten

Bijwerkingen door NSAID's treden vaker op, voornamelijk gastro-intestinale bloeding en perforatie, en kunnen fataal zijn (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale

effecten

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie, die fataal kunnen zijn, werden gemeld met alle NSAID's op ieder moment van de behandeling, met of zonder waarschuwend symptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale incidenten.

Het risico van gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie neemt toe met hogere doseringen, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulceratie, in het bijzonder indien gecompliceerd door bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling te starten met de laagste beschikbare dosis. Combinatietherapie met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpompinhibitoren) dient overwogen te worden voor deze patiënten, alsook voor patiënten die tegelijk een lage dosis acetylsalicylzuur nemen of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinale risico verhogen (zie verder in deze rubriek en rubriek 4.5).

De gelijktijdige toediening van ibuprofen en andere NSAID's, de selectieve cyclo-oxygenase-2 (Cox-2)-inhibitoren inbegrepen, moet vermeden worden, gezien het verhoogde risico op ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, in het bijzonder oudere patiënten, dienen elk ongewoon symptoom ter hoogte van het abdomen te melden (voornamelijk gastro-intestinale bloeding), vooral in het begin van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die het risico van ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia o.a. warfarine, selectieve serotonine-heropnameremmers of anti-aggragantia zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Als gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die ibuprofen nemen, dient de behandeling te worden stopgezet.

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

Respiratoire aandoeningen

Bij patiënten lijdend aan astma of die een voorgeschiedenis hebben van bronchiaal astma, chronische rhinitis of allergische aandoeningen, zijn bronchospasmen gerapporteerd bij het gebruik van ibuprofen. Voorzichtigheid is geboden indien ibuprofen wordt toegediend aan deze patiënten.

Allergische reacties

Zeer zelden treden er ernstige en acute overgevoeligheidsreacties op (bv. anafylactische shock). De behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet bij het optreden van de eerste tekenen van een overgevoeligheidsreactie na de inname of toediening van ibuprofen. Er moet een geschikte symptomatische behandeling worden opgestart door een gespecialiseerde zorgverlener. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die in het verleden een allergische reactie of een overgevoeligheidsreactie hebben vertoond op andere stoffen omdat ze een groter risico lopen op een overgevoeligheidsreactie tijdens het gebruik van ibuprofen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hooikoorts, neuspoliepen of chronisch obstructief longlijden omdat ze een groter risico lopen op allergische reacties. Die reacties kunnen zich presenteren als een astma-aanval (door analgetica uitgelokte astma), een angio-oedeem of een urticaria.

Hartfalen en nieren leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden indien ibuprofen wordt toegediend aan patiënten die lijden aan hartfalen, nier- of leverinsufficiëntie, gezien NSAID's een deterioratie kunnen veroorzaken van de nierfunctie. De gebruikelijke inname van verschillende analgetica tegelijkertijd kan dit risico nog verhogen. Bij patiënten met een verminderde nier-, lever- of hartfunctie dient de laagste werkzame dosis gebruikt te worden gedurende een zo kort mogelijke tijd en dient de nierfunctie opgevolgd te worden, vooral in geval van langdurige behandeling (zie rubriek 4.3).

Renale effecten

Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met ibuprofen wordt opgestart bij patiënten (zowel kinderen als volwassenen) met een belangrijke dehydratatie.

Er is risico op een nierfunctiestoornis bij gebruik bij gedehydrateerde kinderen en adolescenten, en bij bejaarden.

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

Hematologische effecten

Ibuprofen kan, net als de andere NSAID's de bloedplaatjesaggregatie verstoren en er is aangetoond dat de bloedingstijd bij normale proefpersonen verlengd wordt.

Aseptische meningitis

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

Ernstige huidreacties

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

Er zijn aanwijzingen dat substanties die de cyclo-oxygenase/prostaglandine synthese remmen de vrouwelijke vruchtbaarheid kan schaden door een effect op de ovulatie. Dit is reversibel na het stoppen van de behandeling.

Uitzonderlijk kan varicella oorzaak zijn van ernstige infectieuze complicaties van de huid en zachte weefsels. Tot nu toe kan de rol van NSAIDs bij het verergeren van deze infecties niet uitgesloten worden. Daarom is het aangewezen om het gebruik van ibuprofen te vermijden bij varicella.

Hulpstoffen

Ibuprofen EG 600 mg omhulde tabletten

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

Ibuprofen Retard EG 800 mg tabletten met verlengde afgifte

Bevat dextrose monohydraat:

Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Bevat sucrose:

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- NSAID's en acetylsalicylzuur:

De niet-steroidale anti-inflammatoire middelen, met inbegrip van de salicylaten, mogen slechts bij uitzondering onderling geassocieerd worden: de voordelen van dergelijke associaties wegen niet op tegen de nadelen ervan. De patiënt moet met optimale doses van één enkel van deze geneesmiddelen behandeld worden. De gelijktijdige toediening van ibuprofen en andere NSAID's, inclusief de selectieve cyclo-oxygenase-2 (Cox-2)-inhibitoren, is over het algemeen niet aanbevolen omwille van een verhoogd risico op bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

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 trombocytenaggregatie, wanneer deze gelijktijdig worden toegediend. Er zijn nog onzekerheden met betrekking tot de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, maar de mogelijkheid dat normaal, langdurig gebruik van ibuprofen de cardioprotectieve werking van lage doseringen acetylsalicylzuur kan verlagen, kan niet worden

uitgesloten. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen klinisch relevante effecten verwacht (zie rubriek 5.1).

- **Antihypertensiva, bètablokkers en diuretica:**

NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva, zoals de ACE-inhibitoren, de bètablokkers en diuretica, verminderen. De associatie van ibuprofen met furosemide veroorzaakt een niet-significante vermindering van de effecten van furosemide op de diurese. Het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's kan verhoogd worden door associatie met diuretica en ACE-inhibitoren. De gelijktijdige toediening van ACE-inhibitoren en kaliumsparende diuretica kan het risico op hyperkaliëmie verhogen. De mogelijkheid bestaat dat ibuprofen de werking van hypotensiva zou kunnen verminderen.

- **Lithium:** Ibuprofen kan een verhoging van de lithiumconcentratie veroorzaken, gelijktijdig gebruik is dus tegenaangewezen, indien toch noodzakelijk is het nodig de lithiumbloedspiegel te volgen en de posologie van lithium aan te passen gedurende en na de associatie.

- **Fenytoïne:** Bij hoge dosis zou ibuprofen het effect van fenytoïne kunnen verhogen; bij gelijktijdig gebruik zou de dosis fenytoïne dus moeten aangepast worden.

- **Orale anticoagulantia:** Het is aan te raden te letten op het protrombinegehalte, de protrombinetijd (PTT) en de INR wanneer hoge dosissen (meer dan 2400 mg) gebruikt worden, omwille van het anti-aggregerend effect van de NSAID, is het risico op bloeding verhoogd.

- **Quinolone-antibiotica:** Diergegevens geven aan dat NSAID's het risico op convulsies, geassocieerd met antibiotica van het quinolone-type, kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's nemen kunnen dus blootgesteld worden aan een toegenomen risico op het ontwikkelen van convulsies.

- NSAID kunnen de effecten van **hypoglykemiërende sulfamiden** versterken. Zeldzame gevallen van hypoglykemie werden gerapporteerd bij patiënten onder hypoglykemiërende sulfamiden die ibuprofen kregen.

- **Methotrexaat:** verhoging van de hematologische toxiciteit van het methotrexaat, omdat NSAID's de tubulaire secretie van methotrexaat kunnen inhiberen en de klaring ervan verminderen.

- **Colestyramine:** de gelijktijdige toediening van ibuprofen en colestyramine kan de absorptie van ibuprofen t.h.v. de gastro-intestinale tractus verminderen. De klinische betekenis van dit fenomeen is echter onbekend.

- Het risico op nefrotoxiciteit kan verhoogd zijn door een associatie met **ciclosporine, inhibitoren van het angiotensine conversie-enzyme, tacrolimus of diuretica**. Het is mogelijk dat het risico op hyperkaliëmie verhoogt bij gelijktijdige toediening van inhibitoren van het angiotensine conversie-enzyme en van kaliumsparende diuretica.

- **Heparine:** verhoging van het risico op bloeding.

- NSAID's kunnen hartfalen doen toenemen, de glomerulaire filtratie verminderen en de serumconcentraties van **cardiotonische glycosiden** verhogen.

- **Corticosteroiden:** verhoogd risico van gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).

- **Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's):** verhoogd risico van gastro-intestinale bloeding.

- **Aminoglycosiden:** NSAID's kunnen de excretie van aminoglycosiden verminderen.

- **Plantenextracten:** Ginkgo biloba kan het risico op bloedingen, verbonden aan NSAID's, verhogen.

- **Mifepriston:** Theoretisch bestaat er een risico op vermindering van de efficiëntie van mifepriston, t.g.v. de prostaglandineremmende eigenschappen van NSAID's, aspirine (acetylsalicylzuur) inbegrepen. Beperkt bewijs suggereert dat de gelijktijdige toediening van NSAID's op de dag van toediening van de prostaglandines, de effecten van mifepriston of van de prostaglandines op de rijping van de baarmoederhals of de contractiliteit van de uterus niet in ongewenste zin beïnvloeden, en de klinische efficiëntie van de medicamenteuze zwangerschapsonderbreking niet verminderen.

- **Zidovudine:** Verhoogd risico op hematologische toxiciteit bij gelijktijdige toediening van NSAID's en zidovudine. Overtuigende gegevens wijzen op het bestaan van een verhoogd risico op hemartrosen en hematomen bij HIV (+) hemofielen die een gelijktijdige behandeling krijgen op basis van zidovudine en ibuprofen.

- **CYP2C9-inhibitoren:** De gelijktijdige toediening van ibuprofen met CYP2C9-inhibitoren kan de blootstelling aan ibuprofen verhogen (substraat van CYP2C9). Tijdens een studie uitgevoerd met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-inhibitoren), werd een toename vastgesteld van ongeveer 80

tot 100 % in de blootstelling aan ibuprofen S(+). Een vermindering van de dosis ibuprofen moet overwogen worden bij gelijktijdige behandeling met sterke CYP2C9-inhibitoren, vooral bij de toediening van hoge dosissen ibuprofen met voriconazol of fluconazol.

- **Alcohol:** Gelijktijdig gebruik van ibuprofen en alcohol verhoogt het risico op een gastro-intestinale bloeding.
- Experimentele gegevens wijzen erop dat ibuprofen het effect van laaggedoseerde aspirine op de bloedplaatjesaggregatie kan doen afnemen bij gelijktijdig gebruik. Echter, de beperkingen van deze gegevens en de onduidelijkheid aangaande de extrapolatie van ex- vivodata naar de klinische situatie impliceren dat er geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken voor regelmatig gebruik van ibuprofen, en een klinisch relevant effect als weinig waarschijnlijk beschouwd wordt bij occasioneel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 5.1).
- **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 trombocytenaggregatie, wanneer deze gelijktijdig worden toegediend. Er zijn nog onzekerheden met betrekking tot de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, maar de mogelijkheid dat normaal, langdurig gebruik van ibuprofen de cardioprotectieve werking van lage doseringen acetylsalicylzuur kan verlagen, kan niet worden uitgesloten. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen klinisch relevante effecten verwacht (zie rubriek 5.1).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Inhibitie van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryo/foetale ontwikkeling ongunstig beïnvloeden.

Gegevens van epidemiologische studies wekten bezorgdheid wegens een verhoogd risico voor een miskraam of misvormingen na het gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in het begin van de zwangerschap. Er wordt aangenomen dat het risico verhoogt met de dosis en de duur van de behandeling. Dierproeven hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van ibuprofen 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 constrictie van de ductus arteriosus na behandeling tijdens het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Ibuprofen mag daarom niet tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Indien ibuprofen gebruikt wordt door een vrouw die zwanger probeert te worden of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosis zo laag mogelijk en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te worden gehouden.

Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan ibuprofen worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en constrictie van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met ibuprofen moet worden stopgezet als er oligohydramnion of constrictie van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

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

- cardiopulmonaire toxiciteit (vroegtijdige constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)
- nierfunctiestoornissen (zie hierboven)

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

- een mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregerend effect dat zelfs bij lage dosis kan ontstaan.
- inhibitie van de baarmoedercontracties wat leidt tot een uitgestelde of verlengde bevalling.

Daarom is ibuprofen niet aangewezen tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Arbeid en bevalling

Het gebruik van Ibuprofen (Retard) EG tijdens de arbeid en de bevalling wordt niet aangeraden. Het begin

van de arbeid kan uitgesteld worden en de duur ervan verlengd; daarenboven bestaat er een toegenomen tendens tot bloedingen, zowel bij moeder als kind.

Borstvoeding

Ibuprofen en zijn metabolieten verschijnen in lage concentraties in de moedermelk. Er zijn geen effecten van ibuprofen aangetoond bij met moedermelk gevoede zuigelingen van behandelde moeders. Ibuprofen mag bijgevolg gebruikt worden tijdens de borstvoeding in geval van een kortdurende behandeling aan de aanbevolen dosis. De veiligheid na langdurig gebruik werd niet aangetoond. Indien een langere behandeling voorgeschreven wordt, dient vroegtijdig spenen overwogen te worden.

Vrouwelijke vruchtbaarheid

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

Zie rubriek 4.4 in verband met de vrouwelijke vruchtbaarheid.

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

Bepaalde bijzonder gevoelige patiënten kunnen duizelingen vertonen, of een lichte vorm van slaperigheid. Na een behandeling met ibuprofen kan de reactietijd van patiënten veranderd zijn. Hiermee moet rekening gehouden worden in situaties waarin een grote waakzaamheid vereist is, zoals bij het besturen van voertuigen of het werken met machines.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die gerapporteerd worden met ibuprofen zijn gelijkaardig aan degene die gezien worden bij andere NSAID's. De meest frequente bijwerkingen zijn dyspepsie en diarree, die naar schatting voorkomen bij 10-30% van de behandelde patiënten.

De bijwerkingen die minstens waarschijnlijk hun oorzaak vinden in de behandeling met ibuprofen worden hier hernomen in functie van de frequenties en systeem/orgaanklassen volgens MedDRA. De volgende groepen worden gebruikt naargelang de frequentie van voorkomen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$ en $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$) en onbekend (onmogelijk te bepalen met de beschikbare gegevens).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen¹
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Rhinitis
	Zeer zelden	Aseptische meningitis ² (zie rubriek 4.4)
	Onbekend	Cystitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Aplastische anemie, trombocytopenie ³ , neutropenie, agranulocytose, hemolytische anemie, eosinofilie, pancytopenie ⁴ , leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
	Zeer zelden	Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Onbekend	Verminderde eetlust, waterretentie
Psychische stoornissen	Soms	Slapeloosheid, angst
	Zelden	Depressie, verwardheid
	Onbekend	Nervositas, emotionele labiliteit

Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
	Soms	Paresthesieën, slaperigheid
	Zelden	Neuritis optica
Oogaandoeningen	Soms	Verlies van zicht
	Zelden	Toxische optische neuropathie
	Onbekend	Droge ogen, amblyopie, troebel zicht, scotomen, verandering van het kleurenzicht
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Oorsuizen
	Soms	Gehoorverlies
	Onbekend	Vertigo
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Hartfalen, myocardinfarct (zie rubriek 4.4)
	Onbekend	Palpitaties, congestieve hartdecompensatie
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie
	Onbekend	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Astma, bronchospasme, dyspnoe
	Onbekend	Irritatie van de keel ⁸
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Dyspepsie, diarree, nausea, braken, buikpijn, flatulentie, constipatie, melena, hematemesis, gastro-intestinale bleeding
	Soms	Gastritis, ulceratie in de mond, gastro-intestinale perforatie, gastro-intestinale ontstekingen, gastroduodenaal ulcus ⁵
	Zeer zelden	Pancreatitis
	Onbekend	Epigastrische pijn, droge mond, opgeblazen gevoel, duodenitis, oesofagitis, verergering van colitis, ziekte van Crohn, ongemak in de mond ⁸
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatitis, geelzucht, abnormale leverfunctie
	Zeer zelden	Leverinsufficiëntie
	Onbekend	Levernecrose, hepato-renaal syndroom
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
	Soms	Pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem (oedeem van Quincke)
	Zeer zelden	Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), polymorf erytheem
	Onbekend	Maculopapulaire rash, alopecia, exfoliatieve dermatitis, geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS), Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), fotosensitiviteitsreacties
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Nierinsufficiëntie
	Onbekend	Tubulo-interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom, acute nierinsufficiëntie ⁶ , renale papilnecrose, glomerulonefritis, hematurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Moeheid
	Zelden	Oedeem

Onderzoeken	Onbekend	Occult bloedverlies ⁷ , abnormale leverfunctietesten, gedaalde creatinineklaring, polyurie, stikstof serumconcentratie
¹ Bijwerkingen opgelijst volgens de MedDRA-terminologie ² Deze bijwerking kan gepaard gaan met koorts en coma. ³ Deze bijwerking kan voorkomen met of zonder purpura. ⁴ Bij 20 % van de patiënten werd een hemoglobine daling met 0,1 gr of meer per 100 ml beschreven. ⁵ Deze bijwerking kan gepaard gaan met bloedingen en/of perforatie. ⁶ Deze bijwerking kan voorkomen bij patiënten met een reeds vooraf bestaande verminderde nierfunctie. ⁷ Deze bijwerking kan leiden tot feriprieve anemie. ⁸ Een voorbijgaand branderig gevoel in de mond of de keel kan voorkomen met het bruisgranulaat van ibuprofen.		

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).

Aseptische meningitis treedt meer dan waarschijnlijk op bij patiënten met lupus erythematoses en aandoeningen van het bindweefsel.

De inhiberende activiteit die NSAID's uitoefenen op de prostaglandinesynthese is verantwoordelijk voor de daling van de nierfunctie bij sommige patiënten, vooral wanneer de bloedcirculatie t.h.v. de nieren al verstoord is, zoals bij ernstige hartdecompensatie, dehydratatie, nefrotisch syndroom, levercirrose of vooraf bestaande aandoeningen van de nieren.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Er werden gevallen van verergering van infectieuze ontstekingen (bijvoorbeeld ontstaan van necrotiserende fasciitis) beschreven tijdens het gebruik van NSAID's. Er dient de patiënt aanbevolen te worden om onmiddellijk een arts te raadplegen wanneer infectietekenen ontstaan of verergeren tijdens het gebruik van ibuprofen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Er kunnen uitzonderlijk ernstige huidinfecties en verwikkelingen van de weke weefsels optreden tijdens varicella (zie ook « infecties en parasitaire aandoeningen »).

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 (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Toxiciteit

Over het algemeen werd geen enkel teken of symptoom van toxiciteit gezien bij dosissen beneden de 100 mg/kg, noch bij kinderen, noch bij volwassenen. Desondanks kan in sommige gevallen een ondersteunende behandeling noodzakelijk blijken.

Symptomen

Volgende symptomen kunnen waargenomen worden:

- gastro-intestinaal: misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, epigastrische pijn
- CZS: initieel agitatie, hoofdpijn, duizeligheid, lethargie, slaperigheid, nystagmus, myosis, oorsuizen (tinnitus), in ernstige gevallen convulsies, coma
- renaal: vermindering van de renale perfusie en glomerulaire filtratie wat nierinsufficiëntie als gevolg kan hebben
- stofwisseling: acidose, hypoprothrombinemie, hyperkaliëmie
- respiratoir: apnoe
- bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden
- cardiovasculaire toxiciteit werd gerapporteerd en omvatte: hypotensie, bradycardie en tachycardie
- in geval van een significante overdosering zijn nierinsufficiëntie en leverlijden mogelijk
- hypothermie, weerslag op de nieren, gastro-intestinale bloeding en depressie van het CZS en van de ademhaling werden eveneens zeldzaam gerapporteerd

Er is geen specifieke behandeling nodig als de ingenomen dosis bij kinderen lager is dan 100 mg/kg.

Bij doses van meer dan 200 mg/kg is bewaking (in het ziekenhuis) nodig tot de eventuele symptomen verdwenen zijn. Het gebruik van ipeca en toediening van actieve kool worden aanbevolen.

Inname van doses, hoger dan 400 mg/kg, kunnen leiden tot een ernstige intoxicatie bij kinderen, met coma, metabole acidose en convulsies. Hospitalisatie is noodzakelijk.

Bij volwassenen is hospitalisatie aangewezen bij doses, hoger dan 7 tot 10 g, of in geval van ernstige gastro-intestinale symptomen.

Verder dient een symptomatische behandeling toegepast te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID)

ATC-code: M01AE01

Ibuprofen is een niet-steroïd anti-inflammatoir middel met analgetische en antipyretische eigenschappen en maakt deel uit van de klasse der propionzuurderivaten. Uit farmacologisch onderzoek is gebleken dat ibuprofen een remmer is van de prostaglandinesynthese (cyclo-oxygenase). Gecontroleerd klinisch onderzoek heeft aangetoond dat de anti-inflammatoire eigenschappen van ibuprofen vergeleken kunnen worden met deze van de gebruikelijke niet-steroïde anti-inflammatoire middelen.

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 (Retard) EG vertoont een lineaire farmacokinetiek bij therapeutische dosis, en deze wordt niet merkkelijk veranderd bij adolescenten, volwassenen, noch bij bejaarden. De biodisponibiliteit wordt niet beïnvloed door het innemen van Ibuprofen (Retard) EG samen met voedsel; bij inname na de maaltijd echter wordt de maximale serumconcentratie langzamer bereikt en is deze minder hoog. Ibuprofen (Retard) EG wordt snel geresorbeerd zodat de maximale serumconcentratie na circa 1 ½ uur wordt bereikt. Ibuprofen hecht zich voor 99% aan plasma proteïnen en de maximale synoviale concentratie wordt na 2 ½ h bereikt en houdt 4 à 5 uur aan. Het product heeft een halfwaardetijd van 2 uur.

Door de inbouw van retardbestanddelen in Ibuprofen Retard EG 800 mg tabletten met verlengde afgifte worden gelijkmatige serumspiegels verkregen.

De resorptie uit het maag-darmkanaal is bij Ibuprofen Retard EG 800 mg tabletten met verlengde afgifte praktisch volledig en geschiedt progressief: binnen het uur na de inname van Ibuprofen Retard EG 800 mg tabletten met verlengde afgifte worden meetbare plasmaspiegels waargenomen die toenemen tot een piekwaarde verkregen wordt ongeveer à 10 uur na de inname.

Deze piekwaarde wordt gevolgd door vrij constante plasmawaarden die aanhouden tot ongeveer 15 uur na de inname, om dan geleidelijk aan te verminderen. Vierentwintig uur na de inname heeft men nog een meetbare plasmawaarde.

Bij chronische toediening van een tablet om de 12 uur krijgt men een vrij hoge nagenoeg constante plasmaspiegel waarbij de hoogste waarde rond de 22 mcg/ml ligt en de laagste rond 17 mcg/ml.

Statistisch blijkt dat de oppervlakte onder de plasmaspiegel - tijdscurve (AUC) van ibuprofen uit Ibuprofen Retard EG 800 mg tabletten met verlengde afgifte nagenoeg niet verschilt van deze uit 2 x 400 mg gewone ibuprofen tabletten.

Ibuprofen wordt voor het grootste deel in de lever gemetaboliseerd tot een gehydrolyseerd en een gecarboxyleerd derivaat. De snelle excretie van ibuprofen gebeurt hoofdzakelijk (meer dan 90%) via de urine, en is praktisch volledig binnen de 24 uren zodat geen accumulatie optreedt. Deze excretie gebeurt voor 10% in onveranderde vorm en voor 90% onder de vorm van twee inactieve metabolieten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dieronderzoek uitte de subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen zich voornamelijk onder vorm van letsels en ulcera van het spijsverteringsstelsel.

Bij dieren werd vastgesteld dat de toediening van een remmer van de prostaglandinesynthese aanleiding geeft tot meer pre- et postimplantatie vruchtverlies en embryonale/foetale mortaliteit. Bovendien werd een hogere incidentie van diverse malformaties gemeld, waaronder cardiovasculaire malformaties, bij dieren die inhibitoren van de prostaglandinesynthese toegediend kregen tijdens de organogenese.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ibuprofen EG 600 mg omhulde tabletten

Maïszetmeel

Natriumcarboxymethylzetmeel

Magnesiumstearaat

Hypromellose

Polyethyleenglycol 400

Polyethyleenglycol 6000

Ibuprofen Retard EG 800 mg tabletten met verlengde afgifte

Dextrose monohydraat

Povidon

Sucrose monopalmitaat

Stearinezuur
Talk
Magnesiumstearaat
Crospovidon
Gehydrateerd siliciumdioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ibuprofen EG 600 mg omhulde tabletten
3 jaar

Ibuprofen Retard EG 800 mg tabletten met verlengde afgifte
33 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ibuprofen EG 600 mg omhulde tabletten
Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C).

Ibuprofen Retard EG 800 mg tabletten met verlengde afgifte
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ibuprofen EG 600 mg omhulde tabletten:
Doos met 30 en 50 omhulde tabletten in blisterverpakking.

Ibuprofen Retard EG 800 mg tabletten met verlengde afgifte:
Doos met 30 en 60 tabletten met verlengde afgifte in blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Ibuprofen EG 600 mg omhulde tabletten: BE186864
Ibuprofen Retard EG 800 mg tabletten met verlengde afgifte: BE140515

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Ibuprofen EG 600 mg omhulde tabletten: 18/11/1997

Ibuprofen Retard EG 800 mg tabletten met verlengde afgifte: 22/02/1988

Datum van laatste verlenging: 18 juli 2008

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2022

Datum van herziening van de tekst: 12/2022