SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibuprofen EG 200 mg omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke omhulde tablet bevat 200 mg ibuprofen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van pijn en koorts.

Ibuprofen EG is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering
Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar:
- aanvangsdosis: 1 à 2 tabletten
- indien nodig 1 à 2 tabletten alle 4 à 6 uur met een maximum van 2 per inname en een maximum van 6 per dag.

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

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

Ouderen:
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 (zie rubriek 4.4).

Als bij kortdurend gebruik en bij de hierboven beschreven dosering de symptomen aanhouden of verergeren, dan wordt de patiënt aangeraden een arts te raadplegen.

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).

Wijze van toediening
Oraal gebruik.
De optimale doeltreffendheid voor Ibuprofen EG wordt bekomen wanneer het product hetzij nuchter, hetzij vóór de maaltijd wordt ingenomen. Aan patiënten met een gevoelige maag wordt desalniettemin aangeraden Ibuprofen EG in te nemen tijdens de maaltijd.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van bronchospasmen, astma, rhinitis, urticaria of andere allergische reacties geassocieerd met het gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's.
- Een doorgemaakte of bestaande maag- of darmzweer of met gastro-intestinale bloedingen.
- Ernstig leverfalen, ernstig nierfalen, ernstige ongecontroleerde hartfunctiestoornissen of ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV).
- Systemische lupus erythematodes.
- Gedurende de laatste drie maanden van de zwangerschap (zie ook rubriek 4.6).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij:
- patiënten met astma, gezien ibuprofen bronchospasmen kan uitlokken
- patiënten met systemische lupus erythematodes of andere soortgelijke collageenziekten (zie rubriek 4.8)
- maag- en darmaandoeningen en chronische darmontstekingen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn)
- hypertensie en/of hartfalen
- bloedstollingsproblemen of hemorragieën
- nieraandoeningen
- leverfunctiestoornissen

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 gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

De kans op bijwerkingen wordt geminimaliseerd door de laagst effectieve dosering te gebruiken gedurende de kortst mogelijke tijd.

Medication Overuse Headache (MOH)
Na langdurig gebruik van elk type pijnstiller, met inname om de dag of vaker, kan zich hoofdpijn ontwikkelen of kan hoofdpijn verergeren. Hoofdpijn die wordt veroorzaakt door overmatig gebruik van analgetica (Medication Overuse Headache, MOH) mag niet worden behandeld door de dosering van het analgeticum te verhogen. Als deze situatie wordt doorgemaakt of vermoed, moet het gebruik van analgetica worden stopgezet en moet medisch advies worden ingewonnen.

Speciaal medisch toezicht is nodig wanneer Ibuprofen EG gebruikt wordt onmiddellijk na een belangrijke heelkundige ingreep.

Eerste en tweede zwangerschapstrimester.
Ibuprofen EG behoort tot een geneesmiddelengroep (de NSAID's) die de vrouwelijke vruchtbaarheid kunnen verminderen. Het effect is omkeerbaar van zodra de behandeling gestopt wordt (zie rubriek 4.6).

Gastro-intestinale effecten

Gastro-intestinale hemorragie of ulcus/perforatie kan ontstaan en wordt niet noodzakelijk voorafgegaan van waarschuwingstekenen of beperkt zich niet tot patiënten met een voorgeschiedenis van dergelijke aandoeningen. Indien gastro-intestinale bloeding of ulcus zich voordoen, moet de behandeling onmiddellijk gestopt worden.
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).

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, urticaria en angioedeem (oedeem van Quincke) 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 nier- en 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.

Bij patiënten die langdurig behandeld worden is een opvolging van nieren, lever en hematologisch beeld nodig.

Renale effecten
Over het algemeen kan dagelijks gebruik van pijnstillers, voornamelijk de combinatie van verschillende pijnstillers, leiden tot risico op nierfalen (analgetische nefropathie).
Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met NSAIDs wordt opgestart bij met een belangrijke dehydratatie. Er is risico op een nierinsufficiëntie bij gebruik bij gedehydrateerde patiënten, 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 of ACE-inhibitoren nemen, en bejaarde patiënten vertonen het grootste risico op deze reactie. Stopzetting van de behandeling laat meestal een terugkeer naar de initiële status toe.

Bij dehydratatie moet men er op toezien dat voldoende vocht ingenomen wordt.

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

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

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 NSAID's bij het verergeren van deze infecties niet uitgesloten worden. Daarom is het aangewezen om het gebruik van ibuprofen te vermijden bij varicella.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire bijwerkingen
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.

Bij patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of hartfalen is voorzichtigheid geboden (overleg met arts of apotheker) vooraf aan de behandeling. Vochtretentie, hypertensie en oedeem zijn gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's.

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Ibuprofen EG. Het Kounis-syndroom wordt omschreven als cardiovasculaire symptomen als gevolg van een allergische of overgevoeligheidsreactie, die kunnen leiden tot vernauwing van de kransslagaders en mogelijk tot een myocardinfarct.

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)
Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) zijn gemeld, waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP, die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, in samenhang met het gebruik van Ibuprofen (zie rubriek 4.8)). De meeste van deze reacties traden op binnen de eerste maand.
Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet het gebruik van ibuprofen onmiddellijk worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien nodig).

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties
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 hierboven). Bij zorg buiten een ziekenhuis, dient de patiënt een arts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opvolging van klinische en biologische parameters zou overwogen moeten worden bij patiënten die ibuprofen gelijktijdig gebruiken met de hieronder vermelde geneesmiddelen.

- **NSAID's en acetylsalicylzuur**:
  De niet-steroïdale 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. 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. Patiënten zouden aangemoedigd moeten worden om voldoende vocht op te nemen. 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.
- **Methotrexaat:** verhoging van de hematologische toxiciteit van het methotrexaat, omdat NSAID's de tubulaire secretie van methotrexaat kunnen inhiberen en de klaring ervan verminderen.
- **Tacrolimus.** Het risico op nefrotoxiciteit is verhoogd wanneer beide geneesmiddelen gelijktijdig gebruikt worden.
- **Ciclosporine.** Er is beperkt bewijs van een mogelijke interactie die kan leiden tot een verhoogd risico op nefrotoxiciteit.
- **Fenytoïne:** Bij hoge dosis zou ibuprofen het effect van fenytoïne kunnen verhogen; bij gelijktijdig gebruik zou de dosis fenytoïne dus moeten aangepast worden.
- **Heparine en 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.
- **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.
- NSAID's kunnen hartfalen doen toenemen, de glomerulaire filtratie verminderen en de serumconcentraties van **cardiotonische glycosiden** verhogen.
- **Corticosteroïden**: 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 kande 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.

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). Het mogelijke gevaar bij mensen is niet gekend.

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 prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:
- cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- nierdisfunctie (zie hierboven)

Bovendien kunnen de moeder en het pasgeboren kind aan het einde van de zwangerschap worden blootgesteld aan:
- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden.
- remming van de uteruscontracties resulterend in een vertraagde of langdurige bevalling

Bijgevolg is ibuprofen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding:
Ibuprofen en zijn metabolieten verschijnen in lage concentraties in de moedermelk. Tot op heden zijn geen schadelijke effecten hiervan op de neonaat bekend. Tijdens korte behandelingen met de aangewezen dosis voor pijn en koorts is onderbreken van de borstvoeding meestal niet nodig.
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

Ibuprofen heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijzonder gevoelige patiënten kunnen duizelingen vertonen, of een lichte vorm van slaperigheid. De reactietijd van patiënten kan 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 (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 en < 1/10), soms (≥ 1/1000 en < 1/100), zelden (≥ 1/10000 en < 1/1000), zeer zelden (<1/10000) en onbekend (onmogelijk te bepalen met de beschikbare gegevens).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen[1]
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	Ernstige overgevoeligheidsreacties. Deze kunnen zich uiten als: oedeem van het gezicht, gezwollen tong, gezwollen larynx, dyspnoe, palpitaties, bloeddrukval (anafylaxis, angioedeem of ernstige shock.
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, Kounis syndroom
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 bloeding
	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-œdeem (oedeem van Quincke)
	Zeer zelden	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell))
	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 ferriprieve anemie.
[8] Een voorbijgaand branderig gevoel in de mond of de keel kan voorkomen met het bruisgranulaat van ibuprofen.

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be -
Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9. Overdosering

Bij kinderen kunnen ibuprofen doses van meer dan 400 mg/kg ernstige symptomen van toxiciteit veroorzaken. Een risico op toxische effecten mag niet worden uitgesloten bij een dosis boven 100 mg/kg. Bij volwassenen is het dosis-responseffect minder duidelijk. Symptomen die verband houden met een overdosis kunnen optreden vanaf 100 mg/kg. Doses hoger dan 400 mg/kg kunnen leiden tot ernstige vergiftiging.

Symptomen
De meeste patiënten die klinisch belangrijke hoeveelheden NSAID's hebben ingenomen, zullen slechts misselijkheid, braken, epigastrische pijn of, in zeldzame gevallen, diarree. Tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloedingen zijn ook mogelijk. Bij een ernstigere vergiftiging wordt toxiciteit waargenomen in het centrale zenuwstelsel, die zich manifesteert als slaperigheid, soms opwinding en desoriëntatie of coma. Af en toe ontwikkelen patiënten convulsies. Intracellulaire hypoglykemie is mogelijk, zelfs bij normale plasmaglycemie. Bij ernstige metabolische vergiftiging kan acidose optreden en de kan de protrombinetijd/INR verlengd worden, waarschijnlijk als gevolg van interferentie met de werking van circulerende stollingsfactoren. Acuut nierfalen en leverschade kunnen optreden. Verergering van astma is mogelijk bij astmapatiënten.

Behandeling
De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn en het behoud van een vrije luchtweg en monitoring van hart- en vitale functies omvatten totdat deze stabiel zijn.

Er is geen tegengif. Overweeg orale toediening van actieve kool binnen 1 uur na inname van een potentieel giftige hoeveelheid. Indien frequent of langdurig, zouden convulsies behandeld moeten worden met intraveneus diazepam of lorazepam, benzodiazepines, barbituraten en dextrose. Geef bronchodilatoren tegen astma.

Omdat ibuprofen sterk bindt aan plasma-eiwitten, kunnen technieken zoals hemoperfusie, hemodialyse of hemofiltratie geen toegevoegde waarde geven bij de behandeling van intoxicatie.

Langdurig gebruik bij hogere dan de aanbevolen dosis of overdosering kan leiden tot renale tubulaire acidose en hypokaliëmie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel, propionzuurderivaten
ATC-code: M01AE01

Ibuprofen bezit analgetische, antipyretische en anti-inflammatoire eigenschappen. De analgetische dosis bedraagt 200 tot 400 mg per inname met een maximum van 1, 2 g per dag. Het anti-inflammatoire effect komt pas tot uiting bij doses die hoger zijn dan de analgetische/antipyretische doses.
Het is een verbinding welke deel uitmaakt van de klasse der propionzuurderivaten. Ibuprofen is een niet steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID) dat zijn effectiviteit heeft aangetoond in de gebruikelijke dierenmodellen door inhibitie van de prostaglandinesynthese (cyclo-oxygenase). Daardoor vermindert ibuprofen ontstekingspijn, zwelling en koorts. Verder heeft ibuprofen een reversibel inhiberend effect op de bloedplaatjesaggregatie.
Ibuprofen werd bestudeerd bij postoperatieve tandpijn, bij keelpijn en bij abdominale krampen bij primaire dysmenorroe. Deze standaardmodellen worden algemeen aanvaard voor de evaluatie van analgetica bij acute lichte tot matige pijn. Deze studies hebben aangetoond dat een dosis van 200 à 400 mg ibuprofen effectief is tegen acute pijn. Verder is ibuprofen actief bij patiënten met pijn en koorts door griep en verkoudheid en bij hoofdpijn, spierpijn of kneuzing en rugpijn.
Ibuprofen EG wordt over het algemeen goed verdragen.

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

Lineariteit/non-lineariteit
Bij therapeutische dosis vertoont ibuprofen een lineaire farmacokinetiek, en deze wordt niet merkelijk veranderd bij kinderen, volwassenen, noch bij bejaarden.

Absorptie
De biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door het innemen van ibuprofen samen met voedsel. Bij inname na de maaltijd wordt de maximale serumconcentratie langzamer bereikt en is deze minder hoog. Dit heeft echter geen invloed op de totaal geresorbeerde hoeveelheid van het product.
Ibuprofen wordt snel geresorbeerd zodat de maximale serumconcentratie na circa 1u30 wordt bereikt.

Biotransformatie
Ibuprofen bindt zich voor 99% aan plasmaproteïnen maar dit heeft, gezien zijn bindingsplaats, geen invloed op de interacties; zijn halfwaardetijd bedraagt 2 uur.
In identieke omstandigheden verhoogt de plasmaconcentratie proportioneel met de hoeveelheid geabsorbeerd geneesmiddel. Het synoviaal concentratieplateau wordt bekomen 2 uur na de inname, houdt 5 à 6 uur aan en na 12 uur is deze hoger dan de plasmaconcentratie.
De maximale synoviale concentratie is ongeveer een derde van de maximale serumconcentratie.

Ibuprofen wordt voor het grootste deel in de lever gemetaboliseerd tot een gehydroxyleerd en een gecarboxyleerd inactief derivaat.

Eliminatie
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 het onderzoek naar toxiciteit werden in dierexperimenten laesies en ulceraties aangetoond in het maagdarmkanaal. Ibuprofen liet in vitro geen potentieel mutageen effect zien en was niet carcinogeen in ratten en muizen. Experimentele studies hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert, maar er zijn geen aanwijzingen voor enig teratogeen effect.
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

Maïszetmeel
Natriumcarboxymethylzetmeel
Colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Hypromellose
Macrogol 400
Macrogol 6000

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

4 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen met 20, 30 of 50 omhulde tabletten in blisterverpakking.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE191046

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09/03/1998
Datum van laatste verlenging: 18/07/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2025