

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brufen 400 mg zachte capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 400 mg ibuprofen.

#### Hulpstof met bekend effect:

Elke zachte capsule bevat 72,4 mg sorbitol, vloeibaar, gedeeltelijk gedehydrateerd (E420).  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule.

Zachte gelatine capsules met ovale vorm (ongeveer 16 mm x 10 mm), kleurloos of lichtgeel en gevuld met een transparante oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Brufen 400 mg is geïndiceerd voor volwassenen en adolescenten met een gewicht vanaf 40 kg (12 jaar en ouder) voor de kortdurende, symptomatische behandeling van milde tot matige pijn, zoals hoofdpijn, tandpijn, menstruatiepijn, en koorts.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Alleen voor kortdurend, oraal gebruik.

Bijwerkingen kunnen worden beperkt door de laagste werkzame dosis te gebruiken tijdens een zo kort mogelijke periode om de symptomen onder controle te houden (zie rubriek 4.4).

#### Dosering

*Volwassenen en adolescenten met een gewicht vanaf 40 kg (12 jaar en ouder).*

De aanbevolen enkelvoudige dosis is 400 mg (1 capsule) die zo nodig tot 3 keer per dag kan worden ingenomen.

De tijd tussen twee doses moet ten minste 6 uur bedragen.

De maximale dagelijkse dosis van 1200 mg mag niet worden overschreden binnen een periode van 24 uur.

#### *Pediatrische patiënten*

Brufen 400 mg zijn niet bedoeld voor gebruik bij adolescenten die minder dan 40 kg wegen of bij kinderen jonger dan 12 jaar.

#### *Ouderen*

Ouderen hebben een verhoogd risico op ernstige gevolgen van bijwerkingen. Als een NSAID noodzakelijk wordt geacht, dient de laagste werkzame dosis te worden gebruikt voor de kortst mogelijke periode. Tijdens behandeling met een NSAID dient de patiënt regelmatig te worden gecontroleerd op gastro-intestinale bloedingen.

### *Verminderde nierfunctie*

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie. De dosis moet zo laag mogelijk worden gehouden en de nierfunctie moet worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4). Het geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig nierfalen (zie rubriek 4.3).

### *Verminderde leverfunctie*

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie. De dosis moet zo laag mogelijk worden gehouden (zie rubriek 4.4). Het geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig leverfalen (zie rubriek 4.3).

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De zachte capsule moet worden ingenomen met een glas water en mag niet worden gekauwd.

Aan patiënten met een gevoelige maag wordt aangeraden ibuprofen in te nemen met voedsel.

### Duur van de behandeling

Als het gebruik van dit geneesmiddel langer dan 3 dagen nodig is bij adolescenten tussen de 12 en 18 jaar of als de symptomen verergeren, dient men een arts te raadplegen.

Als bij volwassenen de pijn langer duurt dan 4 dagen, de koorts langer duurt dan 3 dagen, als de pijn of koorts verergeren of als andere symptomen ontstaan, moet de klinische situatie worden beoordeeld.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties (bijv. bronchospasme, astma, rhinitis, angio-oedeem of urticaria) als reactie op acetylsalicylzuur of andere niet-steroidale ontstekingsremmende middelen.
- Actieve maagzweer/bloeding, of een voorgeschiedenis van recidiverende maagzweer/bloeding (twee of meer onderscheiden episodes van bewezen ulceratie of bloeding).
- Voorgeschiedenis van maag-darmbloedingen of -perforatie bij vroegere behandeling met NSAID.
- Ernstig nierfalen.
- Ernstig leverfalen.
- Ernstig hartfalen (NYHA klasse IV).
- Laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Onopgehelderde stoornissen van de bloedvorming.
- Cerebrovasculaire of andere actieve bloeding.
- Aandoeningen met een verhoogde neiging tot bloedingen.
- Ernstige uitdroging (veroorzaakt door bijvoorbeeld braken, diarree of onvoldoende vochtinname).

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

Bijwerkingen kunnen worden beperkt door de laagste werkzame dosis te gebruiken tijdens een zo kort mogelijke periode om de symptomen onder controle te houden (zie rubriek 4.2 en gastro-intestinale (GI) en cardiovasculaire risico's hieronder).

### *Gastro-intestinale risico's*

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie, die fataal kunnen zijn, zijn gerapporteerd met alle NSAID's om het even wanneer tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij hogere doses NSAID's, bij patiënten met een voorgeschiedenis van maagzweren, vooral indien deze gepaard gaan met een bloeding

of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling starten met de laagst mogelijke dosis.

Bij die patiënten moet een combinatietherapie met beschermende middelen (bijv. misoprostol of protonpompremmers) worden overwogen, evenals bij patiënten die gelijktijdig een lage dosis acetylsalicylzuur of andere geneesmiddelen met een verhoogd risico op gastro-intestinale klachten moeten gebruiken (zie hieronder en in rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, vooral ouderen, moeten eventuele ongewone abdominale symptomen (met name gastro-intestinale bloeding) rapporteren, vooral in de beginstadia van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die concomiterende geneesmiddelen krijgen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers en plaatjesaggregatieremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Als een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die ibuprofen krijgen, moet de behandeling direct worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van NSAID's aan patiënten met een voorgeschiedenis van maag-darmziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), omdat deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

#### *Cardiovasculaire en cerebrovasculaire risico's*

Voorzichtigheid (overleg met arts of apotheker) is geboden voor de start van de behandeling bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen omdat vochtretentie, hypertensie en oedeem werden gerapporteerd bij behandeling met NSAID's.

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 voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Over het algemeen wijzen epidemiologische studies er niet op dat een lage dosis ibuprofen (bijv.  $\leq 1200$  mg/dag) gepaard gaat met een verhoogde kans op arteriële trombotische voorvallen.

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 voorvallen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken), met name wanneer hoge doses ibuprofen (2400 mg/dag) nodig zijn.

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Brufen. 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

#### *Dermatologische risico's*

##### 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).

#### *Verminderde nier- en (of) leverfunctie*

Ibuprofen moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van lever-of nierziekte en in het bijzonder tijdens gelijktijdige behandeling met diuretica, omdat er rekening mee gehouden moet worden dat remming van prostaglandines kan leiden tot vochtretentie en achteruitgang van de nierfunctie. Bij toediening aan deze patiënten moet de ibuprofen dosis zo laag mogelijk worden gehouden en moet de nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Bij dehydratatie moet men erop toezien dat voldoende vocht ingenomen wordt.

Er is een risico op nierinsufficiëntie bij uitgedroogde adolescenten.

Over het algemeen kan frequent gebruik van pijnstillers, vooral van een combinatie van verschillende pijnstillende werkzame stoffen, leiden tot een permanente beschadiging van de nieren met een risico op nierfalen (analgeticanefropathie). Ouderen, patiënten met nierfalen, hartfalen, leverdisfunctie en patiënten die worden behandeld met diuretica of ACE-remmers lopen een hoger risico op deze reactie. Het stopzetten van de behandeling met NSAID's leidt meestal tot herstel van de toestand van voor de behandeling.

Net als met andere NSAID's kan ibuprofen leiden tot lichte, voorbijgaande verhogingen van sommige leverparameters, evenals tot significante verhogingen van transaminasen (SGOT en SGPT). Als er een significante verhoging is van deze parameters, moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.2 en 4.3).

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

Ibuprofen 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 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.

#### *Ouderen*

Ouderen vertonen vaker bijwerkingen op NSAID's, vooral maag-darmbloedingen en -perforatie, die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

#### *Overige*

Net als met andere NSAID's kunnen allergische reacties zoals anafylactische/anafylactoïde reacties ook optreden zonder eerdere blootstelling aan het geneesmiddel. Zeer zelden worden ernstige acute overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoelighedsreactie na inname/toediening van ibuprofen moet de behandeling worden stopgezet. Afhankelijk van de symptomen moeten de medisch vereiste maatregelen worden genomen door gespecialiseerd personeel.

#### *Luchtwegaandoeningen*

Er kan een bronchospasme worden uitgelokt bij patiënten met (een voorgeschiedenis van) bronchiaal astma of allergische ziekte (zie rubriek 4.3).

#### *SLE en MCTD*

Aseptische meningitis is in zeldzame gevallen waargenomen bij patiënten die ibuprofen gebruikten. Hoewel de kans waarschijnlijk groter is dat dit optreedt bij patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) en aanverwante bindweefselziekten, is het gemeld bij patiënten die geen onderliggende chronische ziekte hebben, dus hiermee moet rekening worden gehouden wanneer het geneesmiddel wordt toegediend (zie rubriek 4.8).

### Pediatrische patiënten

Er is een risico op nierinsufficiëntie bij uitgedroogde kinderen en adolescenten.

### Andere NSAID's

Het gebruik van ibuprofen met gelijktijdige NSAID's met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers moet vermeden worden (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten die langdurig worden behandeld met ibuprofen moeten de nierfunctie, leverfunctie, hematologische functie en het aantal bloedcellen uit voorzorg regelmatig worden gecontroleerd.

Bijzondere medische controle is vereist tijdens toediening aan patiënten die vlak daarvoor een ingrijpende operatie hebben ondergaan.

Tijdens langdurige behandeling met hoge doses pijnstillers kan hoofdpijn optreden die niet mag worden behandeld met hogere doses van het geneesmiddel.

Uitzonderlijk kan varicella leiden tot ernstige huidinfecties en verwickelingen van de weke weefsels. Tot op heden kan de rol van NSAID's in het verergeren van deze infecties niet worden uitgesloten. Het is daarom raadzaam om ibuprofen niet te gebruiken in geval van varicella.

Ibuprofen mag alleen worden gebruikt na een strikte afweging van de baten/risico's bij patiënten met acute intermitterende porfyrie.

Het gelijktijdig gebruik van alcohol met NSAID's, inclusief ibuprofen, kan het risico op bijwerkingen van het maag-darmkanaal, zoals maag-darmbloeding, of van het centrale zenuwstelsel verhogen, mogelijk wegens een additief effect.

### Waarschuwingen hulpstoffen

Dit middel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per capsule, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

Dit middel bevat 72,4 mg sorbitol (als sorbitol, vloeistof, gedeeltelijk gedehydrateerd) per capsule, overeenkomend met 1,03 mg/kg.

### Interacties met diagnostische testen

- Bloedingstijd (kan verlengd zijn tot 1 dag na stoppen van de behandeling).
- Bloedsuikerspiegel (kan lager worden).
- Creatinineklaring (kan lager worden).
- Huidtests met allergenen.
- Hematocriet of hemoglobine (kan lager worden).
- Concentraties van bloed ureum stikstof en serumconcentraties van creatinine en kalium (kunnen hoger worden).
- Bij leverfunctietests: verhoogde transaminasewaarden.

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

Net zoals bij andere NSAID's is voorzichtigheid geboden bij gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen die het risico kunnen verhogen van gastro-intestinale ulceratie, gastro-intestinale bloeding of nierdisfunctie.

Vermijd ibuprofen in combinatie met:

- acetylsalicylzuur: gelijktijdige behandeling van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt meestal niet aangeraden omdat het de kans op bijwerkingen vergroot.
- Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur op de trombocytenaggregatie competitief kan remmen, wanneer beide geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend. Er bestaan nog onzekerheden met betrekking tot de extrapolatie van deze gegevens naar de

klinische situatie, maar de mogelijkheid dat normaal, langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van een lage dosis acetylsalicylzuur vermindert, kan niet worden uitgesloten. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen klinisch relevante effecten verwacht (zie rubriek 5.1).

- andere NSAID's met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers: vermijd concomiterend gebruik van twee of meer NSAID's (inclusief acetylsalicylzuur), aangezien dat het risico op bijwerkingen kan verhogen (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van ibuprofen in combinatie met:

- *antiplateletmiddelen en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)*: hoger risico op maag-darmbloedingen (zie rubriek 4.4). NSAID's mogen niet worden gecombineerd met ticlopidine wegens het risico op een additief effect in het remmen van de plaatjesfunctie;
- *anticoagulantia*: NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia, zoals warfarine, versterken (zie rubriek 4.4);
- *mifepriston*: NSAID's mogen niet worden toegediend binnen 8-12 dagen na toediening van mifepriston, aangezien deze de effecten van mifepriston kunnen verminderen;
- *hydantoïnen en sulfonamiden*: de toxische effecten van deze stoffen kunnen verhoogd zijn. De plasmaspiegels van fenytoïne kunnen verhoogd zijn tijdens gelijktijdig gebruik met ibuprofen;
- *lithium*: NSAID's kunnen de lithiumspiegel in plasma verhogen, mogelijk door het verminderen van de renale klaring. Gelijktijdige toediening moet worden vermeden, tenzij de lithiumspiegel wordt gecontroleerd. Overweeg om de dosis lithium te verlagen;
- *methotrexaat, toegediend in doses van 15 mg/week of hoger*: bij toediening van NSAID's minder dan 24 uur voor of na toediening van methotrexaat kunnen de plasmaconcentraties van methotrexaat stijgen (het lijkt erop dat renale klaring door het effect van NSAID's kan worden verminderd), met als gevolg een verhoogd risico op toxiciteit van methotrexaat. Het gebruik van ibuprofen moet worden vermeden bij patiënten die een hoge dosis methotrexaat krijgen;
- *methotrexaat, toegediend in lage doses, minder dan 15 mg/week*: ibuprofen verhoogt de concentratie methotrexaat. Bij gebruik in combinatie met een lage dosis methotrexaat, moeten de bloedwaarden van de patiënt nauwgezet gecontroleerd worden, in het bijzonder tijdens de eerste paar weken van gelijktijdige toediening. Verhoogde controle is ook nodig in het geval van verslechtering van de nierfunctie, hoe gering dan ook, en bij oudere patiënten, evenals controle van de nierfunctie om een mogelijke vermindering in de klaring van methotrexaat te voorkomen.
- *hartglycosiden (digoxine)*: NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de GFR verlagen en plasmaglycosidespiegels verhogen. NSAID's kunnen de plasmaconcentraties van digoxine verhogen en daarmee het risico op digoxinetoxiciteit verhogen.
- *pentoxifylline*: bij patiënten die behandeld worden met ibuprofen in combinatie met pentoxifylline, kan het risico op bloedingen verhoogd zijn, daarom wordt aangeraden om de bloedingstijd te controleren;
- *probenecide en sulfinpyrazon*: kunnen een verhoging in plasmaconcentraties van ibuprofen veroorzaken. Deze interactie kan veroorzaakt worden door een remmingsmechanisme in de renale tubulaire secretie en glucuronidatie en het kan nodig zijn om de dosis ibuprofen aan te passen;
- *chinolonantibiotica*: diergegevens wijzen erop dat NSAID's het risico op convulsies bij gebruik van chinolonantibiotica kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's en chinolonen innemen, lopen een hoger risico op ontwikkeling van convulsies.
- *thiaziden, thiazide-gerelateerde stoffen, lisdiuretica en kaliumsparende diuretica*: NSAID's kunnen het diuretische effect van deze geneesmiddelen tegengaan. Het gelijktijdige gebruik van een NSAID en een diureticum kan het risico op nefrotoxiciteit, veroorzaakt door NSAID's, verhogen als gevolg van verminderde renale bloeddorstrooming. Net als met andere NSAID's kan gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica gepaard gaan met een toename van het kaliumgehalte. Het is daarom noodzakelijk om de plasmaconcentraties van dit ion te controleren.
- *sulfonylureumderivaten*: NSAID's kunnen het hypoglykemische effect van sulfonylureumderivaten versterken door de binding ervan aan plasma-eiwitten te verdringen. Het kan nodig zijn om de dosis hiervan aan te passen.
- *ciclosporine, tacrolimus*: de gelijktijdige toediening hiervan met NSAID's kan het risico op nefrotoxiciteit verhogen wegens verminderde renale synthese van prostaglandines. Bij gelijktijdige toediening moet de nierfunctie nauwgezet worden gecontroleerd;

- *antihypertensiva (ACE-remmers en angiotensine II-antagonisten) en diuretica*: aangezien NSAID's de effecten van deze geneesmiddelen kunnen verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bijv. uitgedroogde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer of een angiotensine II-antagonist en geneesmiddelen die het cyclo-oxygenase remmen, leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, waaronder een acute nierinsufficiëntie, die gewoonlijk omkeerbaar is. Met deze interacties dient rekening te worden gehouden bij patiënten die een coxib gelijktijdig met ACE-remmers of angiotensine II-antagonisten gebruiken. Daarom moet de combinatie met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. De patiënten moeten voldoende vocht innemen en er moet overwogen worden om de nierfunctie te controleren na de aanvang van de gelijktijdige behandeling en daarna periodiek. Diuretica kunnen het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's vergroten;
- *anti-trombotica*: kunnen het risico op bloedingen verhogen;
- *zidovudine*: verhoogd risico op hematologische toxiciteit wanneer NSAID's worden gegeven in combinatie met zidovudine. Er zijn aanwijzingen van een verhoogd risico op hemartrose en hematoom bij hiv-positieve hemofiliepatiënten die een behandeling krijgen met zidovudine én ibuprofen;
- *aminoglycosiden*: NSAID's kunnen de uitscheiding van aminoglycosiden verlagen;
- *kruidenextracten*: Ginko biloba kan het risico op bloeding bij gebruik van NSAID's versterken;
- *corticosteroiden*: hoger risico op gastro-intestinale bloeding of ulceratie (zie rubriek 4.4);
- *antiplaatjesmiddelen en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)*: deze kunnen het risico op een maag-darmbloeding verhogen (zie rubriek 4.4);
- *voedsel*: de gelijktijdige toediening van ibuprofen met voedsel vertraagt de absorptiesnelheid (zie rubriek 5.2);
- *baclofen*: ibuprofen kan leiden tot verhoogde toxiciteit van baclofen, wegens mogelijke accumulatie als gevolg van nierfalen veroorzaakt door ibuprofen;
- *galzuurbindende harsen*: de toediening van ibuprofen met galzuurbindende harsen (colestyramine) veroorzaakt een afname in de absorptie van ibuprofen met een mogelijke afname van het effect ervan door het fixeren van het geneesmiddel aan de anionische punten van de hars;
- *tacrine*: de toediening van ibuprofen met tacrine leidt tot een verhoging van de toxiciteit van tacrine, met episodes van delirium, omwille van de mogelijke verdringing van de binding ervan aan plasma-eiwitten;
- *CYP2C9-remmers*: concomiterende toediening van ibuprofen met CYP2C9-remmers kan de blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9-substraat) verhogen. In een studie met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers) werd een stijging van de blootstelling aan S(+)-ibuprofen met ongeveer 80 tot 100% aangetoond. Een verlaging van de dosering van ibuprofen moet worden overwogen als krachtige CYP2C9-remmers concomiterend worden toegediend, vooral als ibuprofen in hoge doses wordt toegediend samen met voriconazol of fluconazol.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens van epidemiologische studies wijzen op een hoger risico op miskraam, cardiale misvormingen en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in het begin van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvormingen steeg van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Het risico zou stijgen met de dosering en de duur van de behandeling.

Bij dieren resulteert toediening van een prostaglandinesyntheseremmer in meer verlies voor en na inplanting en een hogere embryonale/foetale sterfte. Bovendien werd een verhoogde incidentie van allerlei misvormingen waaronder cardiovasculaire misvormingen gerapporteerd bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen tijdens de periode van de organogenese.

Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van ibuprofen oligohydramnion veroorzaken als gevolg van foetale nierdisfunctie. Dit kan kort na de aanvang van de behandeling optreden en is meestal reversibel bij stopzetting van de behandeling. Daarnaast zijn er meldingen van constrictie van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste gevallen verdwenen na beëindiging van de behandeling. Daarom mag ibuprofen niet tijdens het eerste en het tweede trimester van de

zwangerschap worden gegeven tenzij het duidelijk noodzakelijk is. Als ibuprofen wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosering zo laag mogelijk worden gehouden en de behandeling zo kort mogelijk. Prenatale controle voor oligohydramnion en constrictie van de ductus arteriosus moet worden overwogen na blootstelling aan ibuprofen gedurende meerdere dagen vanaf zwangerschapsweek 20. 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);
- een stoornis van de nierfunctie (zie hierboven);

de moeder en de pasgeborene op het einde van de zwangerschap, aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een aggregatieremmend effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
- remming van de baarmoedercontracties met daardoor een uitstel van of langere arbeid.

Ibuprofen is dan ook gecontra-indiceerd tijdens het laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 5.3).

#### Borstvoeding

Ibuprofen en zijn metabolieten verschijnen in zeer lage concentraties in de moedermelk. Tot dusver zijn geen schadelijke effecten bij zuigelingen bekend. Daarom is het bij een korte behandeling met de aanbevolen dosering voor milde of matige pijn en koorts doorgaans niet nodig de borstvoeding te onderbreken.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn aanwijzingen dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/de prostaglandinesynthese remmen, de vruchtbaarheid van de vrouw kunnen verstoren door een effect op de ovulatie. Daarom worden deze niet aangeraden voor vrouwen die proberen zwanger te worden. Het effect is omkeerbaar na het stopzetten van de behandeling.

Als ibuprofen wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden, moet de dosering zo laag mogelijk worden gehouden en de behandeling zo kort mogelijk. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of die een vruchtbaarheidsbehandeling ondergaan, moet worden overwogen om te stoppen met het geneesmiddel.

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

Wanneer een enkele dosis ibuprofen wordt toegediend of de behandeling kortdurend is, hebben Brufen 400 mg zachte capsules geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten die last hebben van duizeligheid, vertigo, afwijkend gezichtsvermogen of andere aandoeningen van het centrale zenuwstelsel tijdens het gebruik van ibuprofen, mogen niet autorijden of machines bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De lijst van de volgende bijwerkingen omvat alle bijwerkingen die werden beschreven bij behandeling met ibuprofen, ook bij reumapatiënten die gedurende lange tijd met hoge doseringen werden behandeld. De vermelde frequenties, die zeer zeldzame rapporten omvatten, hebben betrekking op een kort gebruik van dagdoseringen tot hoogstens 1200 mg ibuprofen per os.

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

De bijwerkingen die het vaakst worden gezien, zijn van gastro-intestinale aard.

Maagzweren, perforatie of gastro-intestinale bloedingen, soms met fatale afloop, vooral bij ouderen, zijn mogelijk (zie rubriek 4.4).

Nausea, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melena, hematemesis, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en ziekte van Crohn werden ook gerapporteerd (zie rubriek 4.4). Minder vaak werd gastritis waargenomen.

Oedeem, hypertensie en hartfalen werden gerapporteerd bij behandeling met NSAID's.

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 voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Exacerbatie van aan een infectie gerelateerde ontstekingen (zoals ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) is beschreven tijdens het gebruik van niet-steroidale ontstekingsremmende middelen (NSAIDs). Dat hangt mogelijk samen met het werkingsmechanisme van deze geneesmiddelen.

De bijwerkingen die opgetreden zijn met ibuprofen worden hieronder opgesomd volgens de systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

<b>Systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden	Acute ontsteking als gevolg van een infectie (bijv. ontstaan van necrotiserende fasciitis) is beschreven. In uitzonderlijke gevallen kunnen ernstige huidinfecties en complicaties van de weke weefsels optreden tijdens een varicella-infectie.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Hematopoëtische stoornissen (anemie, leukopenie, trombopenie, pancytopenie, agranulocytose). De eerste tekenen zijn: koorts, keelpijn, oppervlakkige mondulcera, griepachtige symptomen, ernstige uitputting, onverklaarde bloeding en blauwe plekken. In dergelijke gevallen moet de patiënt de raad krijgen om het geneesmiddel stop te zetten, om zelfmedicatie met pijnstillers en koortswerende middelen te vermijden en om een arts te raadplegen.
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Psychotische reacties, depressie.
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheidsreacties bestaande uit <sup>1</sup> :
	Soms	Urticaria en pruritus
	Zeer zelden	Ernstige overgevoeligheidsreacties. Mogelijke symptomen zijn: zwelling van het gezicht, de tong, de larynx met vernauwing van de luchtwegen, dyspneu, tachycardie, hypotensie (anafylaxie, angio-oedeem of

		ernstige shock). Exacerbatie van astma.
	Niet bekend	Reactiviteit van de luchtwegen waaronder astma, bronchospasme of dyspneu.
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid.
	Zeer zelden	Aseptische meningitis <sup>2</sup>
Oogaandoeningen	Soms	Gezichtsstoornissen.
Evenwichtsorgaan- ooraandoeningen	Zelden	Tinnitus.
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Hartfalen, palpitaties en oedeem, myocardinfarct.
	Niet bekend	Kounis-syndroom.
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie, vasculitis.
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Vaak	Gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, misselijkheid en dyspepsie. Diarree, flatulentie, constipatie, zuurbranden, braken en licht gastrointestinaal bloedverlies dat in uitzonderlijke gevallen anemie kan veroorzaken.
	Soms	Maag-darmulcera, -perforatie of gastro-intestinale bloeding. Ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4), gastritis.
	Zeer zelden	Oesofagitis en vorming van diafragma-achtige darmstricturen, pancreatitis.
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Leverdisfunctie, leverbeschadiging, vooral bij een langdurige behandeling, leverfalen, acute hepatitis.
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Soms	Allerhande soorten huiduitslag.
	Zeer zelden	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis en toxische epidermale necrolyse). Alopecie.
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). Fotosensitiviteitsreacties.
Nier- en urineweg- aandoeningen	Zelden	Beschadiging van het nierweefsel (papilnecrose) en een stijging van de ureumconcentratie in het bloed.
	Zeer zelden	Vorming van oedeem, vooral bij patiënten met hoge bloeddruk of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom of interstitiële nefritis die gepaard kan gaan met acute nierinsufficiëntie.
Onderzoeken	Zelden	Gedaald hemoglobinegehalte.

<sup>1</sup> Er zijn overgevoeligheidsreacties gemeld na behandeling met ibuprofen. Die kunnen bestaan uit (a) niet-specifieke allergische reactie en anafylaxie, (b) reactiviteit van de luchtwegen bestaande uit astma, verergering van astma, bronchospasme of dyspneu, of (c) allerhande huidaandoeningen, waaronder verschillende soorten huiduitslag, jeuk, urticaria, purpura, angioedeem en zeldzamer exfoliatieve en bulleuze dermatosen (zoals epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom en erythema multiforme).

<sup>2</sup> Het pathogene mechanisme van geneesmiddelengeïnduceerde aseptische meningitis is niet volledig bekend. De beschikbare gegevens over aan NSAID-gerelateerde aseptische meningitis wijzen echter in de richting van een overgevoeligheidsreactie (gezien een verband in de tijd met de inname van de geneesmiddelen en het verdwijnen van de symptomen na stopzetting van de geneesmiddelen). Opmerkelijk is dat in individuele gevallen symptomen van aseptische meningitis (zoals stijve nek, hoofdpijn, nausea, braken, koorts of desoriëntatie) waargenomen zijn tijdens behandeling met ibuprofen bij patiënten met een bestaande auto-immuunziekte (zoals systemische lupus erythematosus en gemengde bindweefselziekte).

#### 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 het nationale meldsysteem.

#### 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**

De meeste gevallen van overdosering waren asymptomatisch. Er is een risico op symptomatologie bij doseringen hoger dan 80-100 mg/kg ibuprofen.

De eerste symptomen bij overdosering ontstaan meestal binnen 4 uur. Milde symptomen komen het meest voor en omvatten buikpijn, nausea, braken, lethargie, slaperigheid, hoofdpijn, nystagmus, tinnitus en ataxie. In zeldzame gevallen ontstonden matige of ernstige symptomen, zoals een maag-darmbloeding, hypotensie, hypothermie, metabole acidose, convulsies, veranderde nierfunctie, coma, dyspneu/ acuut dyspneusyndroom bij volwassenen en transiënte episodes van apneu (bij kinderen na het innemen van grote hoeveelheden).

Bij een ernstige vergiftiging kan metabole acidose optreden.

Langdurig gebruik in doses hoger dan aanbevolen of overdosering kan resulteren in renale tubulaire acidose en hypokaliëmie.

#### Behandeling

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend en omvat het vrijhouden van de luchtwegen en controle van de cardiale en vitale tekenen tot de patiënt stabiel is. Er bestaat geen specifiek antidotum. Voor hoeveelheden die waarschijnlijk geen symptomen zullen veroorzaken (minder dan 50 mg/kg ibuprofen) kan water worden toegediend om gastro-intestinale klachten te verminderen.

Overweeg orale toediening van actieve kool als de patiënt zich aanmeldt binnen 1 uur na inname van een potentieel toxische hoeveelheid. Het legen van de maag door braken moet alleen worden overwogen in de 60 minuten na inname. Een maagspoeling moet daarom niet worden overwogen, tenzij de patiënt een levensbedreigende hoeveelheid geneesmiddel heeft ingenomen en er niet meer dan 60 minuten zijn verstreken sinds de inname van het geneesmiddel.

De voordelen van maatregelen als geforceerde diurese, hemodialyse of hemoperfusie zijn twijfelachtig, omdat ibuprofen intensief bindt aan plasma-eiwitten.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-inflammatoire en antireumatische producten, niet-steroïde; propionzuur derivaten. ATC code: M01AE01

### Werkingsmechanisme

Ibuprofen is een niet-steroïdaal ontstekingsremmend middel (NSAID) met analgetische en antipyretische eigenschappen, dat werkt door de synthese van prostaglandines te voorkomen door middel van competitieve en reversibele remming van de verschillende cyclo-oxygenase (COX)-isovormen, zowel op een perifere niveau als in het centrale zenuwstelsel.

Het analgetische effect van NSAID's houdt verband met de remming van overmatige prostaglandineproductie (PG-productie). Deze lijken een significant sensitiserend effect te hebben op de nociceptieve zenuwuiteinden op perifere niveau en versterken het algogene effect van bradykinine. Op centraal niveau is ibuprofen in staat om de synthese van COX-3 te remmen, dat wordt beschouwd als de katalytische fractie van COX-1, wat de meest voorkomende isovorm van PG is in het centraal zenuwstelsel.

De ontstekingsremmende werking houdt ook verband met de remming van prostaglandinesynthese, omdat de ontstekingsreactie altijd gepaard gaat met het afgeven van verschillende prostanoiden, met krachtige vaatverwijdende eigenschappen, die ervoor zorgen dat de precapillaire arteriolen in omvang toenemen, wat leidt tot de kenmerkende rode kleur van de huid rond de ontstoken gebieden. Daarnaast versterken ze het effect van bradykinine en histamine op vasculaire permeabiliteit, wat de vorming van het kenmerkende inflammatoire oedeem bevordert.

De antipyretische werking houdt verband met de remming van PGE<sub>1</sub>-synthese in de hypothalamus.

Verder heeft ibuprofen een reversibel inhiberend effect op de bloedplaatjesaggregatie.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op bloedplaatjesaggregatie, 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 bloedplaatjesaggregatie 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 Farmacodynamische eigenschappen

Ibuprofen is een geneesmiddel met een lineaire farmacokinetiek.

### Absorptie

Brufen bestaat uit 400 mg ibuprofen opgelost in een hydrofiel oplosmiddel in een gelatine omhulling. Na inname desintegreert de gelatine omhulling in het maagsap waardoor het opgeloste ibuprofen onmiddellijk vrij komt voor absorptie. De mediane plasmapijkconcentratie wordt ongeveer 30 minuten na inname op een lege maag bereikt.

Uit een farmacokinetisch onderzoek bleek dat de gemiddelde maximale plasmaconcentratie sneller werd bereikt met 1 capsule met 400 mg vloeibare ibuprofen (32,5 minuten) dan met 2 tabletten van 200 mg ibuprofen (90 minuten). Uit dit onderzoek bleek ook dat de vloeibare ibuprofen in de capsule dezelfde absorptiesnelheid heeft als de tabletten, zodat de twee geneesmiddelen worden beschouwd als therapeutisch equivalent.

Bij inname met voedsel kunnen de plasmapijkconcentraties later bereikt worden.

### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 2 uur.

Ibuprofen wordt in de lever gemetaboliseerd in twee metabolieten zonder farmacologische activiteit. Ibuprofen en zijn metabolieten worden deels geconjugeerd met glucuronzuur. De eliminatie gebeurt voornamelijk via de nieren en hoofdzakelijk in de urine, 90% in de vorm van inactieve metabolieten geconjugeerd met glucuronzuur en 10% in een onveranderde vorm. Excretie van het geneesmiddel is praktisch volledig binnen 24 uur na de laatste toegediende dosis.

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

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen in dierexperimenten werd voornamelijk waargenomen als laesies en ulceraties in het maagdarmlkanaal.

*In vitro* en *in vivo* studies toonden geen klinisch relevant bewijs van het potentieel mutageen effect van ibuprofen. Studies bij ratten en muizen leverden geen bewijs van het carcinogeen effect van ibuprofen.

Ibuprofen leidde tot inhibitie van de ovulatie bij konijnen en verstoorde implantatie bij verschillende diersoorten (konijn, rat, muis). Experimentele studies bij ratten en konijnen hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert. Na toediening van maternale toxische doses werd een toename van misvormingen (ventriculaire septumdefecten) gezien bij het nageslacht van ratten.

Milieurisicobeoordelingen hebben aangetoond dat ibuprofen een risico kan vormen voor het aquatische compartiment, met name voor vissen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Vulling capsule**

Macrogol 600  
Kaliumhydroxide (E525)  
Gezuiverd water

#### **Omhulling capsule**

Gelatine (E441)  
Sorbitol, vloeibaar, gedeeltelijk gedehydrateerd (E420)  
Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Brufen worden geleverd in blisterverpakkingen.

#### **Blisterverpakkingen**

Wit opaak PVC/PVdC/Alu-blisterverpakking.  
Verpakkingsgrootte van 10, 12, 15, 20 of 30 zachte capsules.

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

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

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

Dit geneesmiddel kan een risico voor het milieu vormen (zie rubriek 5.3).

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

Viatris GX  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

BE: BE665158

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07/10/2025  
Datum van laatste verlenging: {DD maand JJJJ}

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

08/2025  
Datum van goedkeuring: 10/2025.