

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibuprofen EG 600 mg filmomhulde tabletten

Ibuprofen EG 800 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ibuprofen EG 600 mg

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg ibuprofen.

Ibuprofen EG 800 mg

Elke filmomhulde tablet bevat 800 mg ibuprofen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ibuprofen EG 600 mg: ovale (doorsneden 17 mm x 9 mm) witte tot gebroken witte filmomhulde tablet met opdruk 'I 7' aan één kant.

Ibuprofen EG 800 mg: ovale (doorsneden 19 mm x 9 mm) witte tot gebroken witte filmomhulde tabletten met opdruk 'I 10' aan één kant.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Ibuprofen EG is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van pijn en ontsteking bij artritische aandoeningen (bv. reumatoïde artritis), degeneratieve artritische aandoeningen (bv. artrose), en bij pijnlijke zwelling en ontsteking na letsels in weke weefsels bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar ( $\geq 40$  kg).

Ibuprofen EG 600 mg is geïndiceerd voor volwassenen en jongeren met een lichaamsgewicht boven 50 kg (vanaf 15 jaar).

Ibuprofen EG 800 mg is geïndiceerd voor volwassenen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De behandeling moet beginnen met de laagste dosis waarvan verwacht wordt dat deze doeltreffend is, die daarna bijgesteld kan worden, afhankelijk van de therapeutische reactie en mogelijke bijwerkingen. Bij een langdurige behandeling moet er gestreefd worden naar een lage onderhoudsdosis.

De bijwerkingen kunnen beperkt worden door gebruik van de laagste werkzame dosis voor de kortst mogelijk duur die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.4).

#### Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar ( $\geq 40$ kg)

*Rheumatische aandoeningen en pijnlijke zwelling en ontsteking na letsels aan weke delen*  
400 mg-800 mg driemaal daags. Er moet een interval van ten minste 4-6 uur worden aangehouden. Voor een snellere verlichting van de ochtendstijfheid kan de eerste dosis toegediend worden op een nuchtere maag. De dosis moet verlaagd worden in geval van nierinsufficiëntie.

De maximale dosis over 24 uur is 2.400 mg.

#### *Pijn van lichte tot matige intensiteit*

200 mg-400 mg in één enkele dosis of drie tot vier keer per dag. Er moet een interval van ten minste 4-6 uur worden aangehouden. Eenmalige doses boven 400 mg bleken geen sterker pijnstillend effect te hebben.

De maximale dosis over 24 uur is 1.200 mg.

#### *Koorts*

200 mg-400 mg één tot driemaal daags als vereist. Er moet een interval van ten minste 4-6 uur worden aangehouden.

De maximale dosis over 24 uur is 1.200 mg.

#### Pediatrische patiënten

##### *Kinderen 6–12 jaar ( $> 20$ kg)*

##### *Lichte tot matige pijn en koorts*

200 mg één tot driemaal daags. Er moet een interval van ten minste 4-6 uur worden aangehouden.

Maximale dagelijkse dosis: 20 mg/kg lichaamsgewicht, maar niet meer dan 600 mg.

Ibuprofentabletten zijn niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 jaar.

##### *Ouderen*

Ouderen lopen een hoger risico op ernstige gevolgen van de bijwerkingen. Als een NSAID nodig geacht wordt, moet de laagste werkzame dosis gebruikt worden voor een zo kort mogelijke duur. De patiënt moet regelmatig opgevolgd worden voor GI bloeding tijdens de behandeling met NSAID. Als de nier- of leverfunctie verstoord is, moet de dosering individueel geëvalueerd worden.

##### *Nieraandoeningen*

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van ibuprofen aan patiënten met nierfalen. De dosering moet individueel geëvalueerd worden. De dosis moet zo laag mogelijk gehouden worden en de nierfunctie moet opgevolgd worden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

##### *Leveraandoeningen*

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van ibuprofen aan patiënten met leverfalen. De dosering moet individueel geëvalueerd worden en de dosis moet zo laag mogelijk gehouden worden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

#### Wijze van toediening

De tabletten moeten in hun geheel met een glas water worden ingenomen. De tabletten moeten heel ingeslikt worden en ze mogen niet gebroken of geplet worden en er mag niet op gekauwd of gezogen worden om oraal ongemak en keelirritatie te vermijden. Het is raadzaam dat patiënten met een gevoelige maag ibuprofen met voedsel innemen. Als het kort na het eten wordt ingenomen, kan ibuprofen pas later beginnen te werken.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve ulcus gastricum of duodenum of een voorgeschiedenis van recurrenente gastro-intestinale ulcera/bloedingen (twee of meer duidelijke episodes van aantoonbare ulceratie of bloeding).
- Ernstig leverfalen.
- Ernstig hartfalen (NYHA-Klasse IV).
- Ernstig nierfalen (glomerulaire filtratie onder 30 ml/min).
- Aandoeningen met een verhoogde bloedingsneiging.
- Maag-darmbloedingen of perforatie samen met een eerdere behandeling met NSAID.
- Derde trimester van de zwangerschap.
- Met het oog op kruisreacties mag ibuprofen niet gegeven worden aan patiënten die symptomen van astma, rinitis of netelroos hebben vertoond na de inname van acetylsalicylzuur of andere NSAID.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Algemene voorzorgsmaatregelen

Bijwerkingen kunnen tot een minimum beperkt worden door de laagste werkzame dosis te gebruiken voor de kortst mogelijk duur die nodig is om de symptomen te beheersen (zie rubriek 4.2, en gastro-intestinale en cardiovasculaire effecten hieronder).

Bij langdurig gebruik van pijnstillers kan hoofdpijn optreden die niet behandeld mag worden met hogere doses van het geneesmiddel.

Door gelijktijdig alcoholgebruik kunnen de bijwerkingen van de werkzame bestanddelen bij gebruik van NSAID verergeren, vooral met betrekking tot het maagdarmkanaal of het centrale zenuwstelsel.

Er zijn aanwijzingen dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase / prostaglandinesynthese inhiberen de vrouwelijke vruchtbaarheid kunnen verstoren door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling.

#### Cardiovasculaire effecten

Geschikte opvolging en advies zijn vereist voor patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of licht tot matig hartfalen, aangezien vochtretentie en oedeem werden gemeld in verband met NSAID-therapie.

Klinische onderzoeken wijzen erop dat het gebruik van ibuprofen, vooral in hoge doses (2.400 mg/dag), gepaard kan gaan met een iets hoger risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). In het algemeen wijzen epidemiologische studies er niet op dat lage doses ibuprofen (bv.  $\leq 1.200$  mg/dag) gepaard gaan met een hoger risico op arteriële trombotische voorvallen.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen (NYHA II-III), vastgestelde ischemische hartaandoening, perifere arteriële aandoeningen, en/of cerebrovasculaire aandoeningen mogen alleen behandeld worden met ibuprofen na een zorgvuldige afweging en hoge doses (2.400 (mg/dag) moeten vermeden worden.

Een zorgvuldige afweging is ook raadzaam alvorens een langdurige behandeling op te starten bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken), vooral als hoge doses ibuprofen (2 400 mg/dag) vereist zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen, aangezien vochtretentie en oedeem werden gemeld bij behandeling met NSAID.

Gevallen van Kounis-syndroom werden gemeld bij patiënten behandeld met ibuprofen. Kounis-syndroom is gedefinieerd als cardiovasculaire symptomen door een allergische of overgevoeligheidsreactie samen met de constrictie van kransslagaders en die potentieel kan leiden tot een myocardinfarct.

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

Er is een sterk verband tussen de dosis en ernstige gastro-intestinale bloedingen. De gelijktijdige toediening van ibuprofen en andere NSAID's, inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX 2-remmers) moet vermeden worden.

Oudere patiënten lopen een hoger risico op bijwerkingen bij behandeling met een NSAID, vooral gastro-intestinale bloedingen en perforatie, die fataal kunnen zijn.

Potentieel fatale gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie werden gemeld bij behandeling met alle typen van NSAID en hebben zich voorgedaan op om het even welk ogenblik tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of eerdere episodes van ernstige gastro-intestinale voorvallen.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, zweren of perforatie is hoger bij hogere doses van NSAID bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, vooral indien gecompliceerd door bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Patiënten met de hierboven genoemde risicofactoren moeten de behandeling beginnen bij de laagst mogelijke dosis.

Behandeling met mucosabeschermende geneesmiddelen (bv. misoprostol of protonenpompremmers) moet overwogen voor deze patiënten, alsook voor patiënten op lage doses acetylsalicylzuur of andere geneesmiddelen die het risico kunnen verhogen op ongewenste effecten op het maag-darmstelsel (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale reacties, vooral oudere patiënten, moeten de instructie krijgen om uit te kijken naar alle ongebruikelijke abdominale symptomen (vooral gastro-intestinale bloedingen), vooral bij aanvang van de behandeling en om bij dergelijke symptomen een arts te raadplegen.

Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten op gelijktijdige medicatie die het risico op ulcera of bloedingen kan verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of thrombolytica zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

De behandeling met ibuprofen moet stopgezet worden als de patiënt lijdt aan gastro-intestinale bloedingen of ulceratie.

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van NSAID aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), omdat hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8).

#### Effecten op de nieren

Voorzichtigheid is geboden bij gedehydrateerde patiënten. Er is een risico op nierfalen, vooral bij gedehydrateerde kinderen, adolescenten en ouderen.

Net als met andere NSAID heeft langdurige toediening van ibuprofen geleid tot papillaire necrose en andere pathologische veranderingen in de nieren. Er werd ook niertoxiciteit waargenomen bij patiënten bij wie de prostaglandinen in de nieren een compenserende rol hebben in het behoud van de normale nierperfusie. Bij deze patiënten kan de toediening van

een NSAID een dosis-afhankelijke afname veroorzaken in de prostaglandineproductie en, als gevolg daarvan, van de nierdoorbloeding, met nierfalen als gevolg. Degenen met het grootste risico zijn patiënten met nierinsufficiëntie, hartfalen, leverdysfunctie, ouderen en patiënten op diuretica of ACE-remmers. De symptomen zijn normaal gezien omkeerbaar na stopzetting van de NSAID.

Voor patiënten met een nier-, lever- of hartstoornis moet de laagste werkzame dosis voor de kortst mogelijke duur gebruikt worden en de nierfunctie moet opgevolgd worden, vooral bij langdurig behandelde patiënten (zie ook rubriek 4.3).

#### Hematologische effecten

Ibuprofen kan de plaatjesaggregatie remmen, wat leidt tot een verlenging van de bloedingstijd.

#### Ademhalingsstelselaandoeningen

Voorzichtigheid is geboden als ibuprofen wordt toegediend aan patiënten met (een voorgeschiedenis van) bronchiale astma, chronische rinitis of allergische aandoeningen omdat gemeld werd dat ibuprofen de oorzaak kan zijn van bronchospasme, netelroos of angio-oedeem bij deze patiënten.

#### Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's)

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) gaande tot exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom (SJS), syndroom van Lyell (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute generaliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden gemeld in verband met behandelingen met ibuprofen (zie rubriek 4.8). De meeste van deze reacties traden op binnen de eerste maand.

Als er zich tekenen en symptomen voordoen die op deze reacties wijzen, moet de behandeling met ibuprofen onmiddellijk stopgezet en (zo nodig) moet een alternatieve behandeling overwogen worden.

#### Infecties en parasitaire aandoeningen

In uitzonderlijke gevallen kunnen wind- of waterpokken de oorzaak zijn van ernstige infectieuze complicaties aan huid en zachte weefsels. Tot op heden kan niet uitgesloten worden dat NSAID's een rol spelen in de verergering van deze infecties. Het is dus raadzaam om het gebruik van ibuprofen te vermijden in geval van wind- of waterpokken.

#### Verhulling van symptomen van onderliggende infecties

Ibuprofen kan symptomen van infectie verhullen, en dit kan leiden tot uitstel van de geschikte behandeling en daardoor de verergering van de gevolgen van de infectie. Dit werd waargenomen bij bacteriële niet-nosocomiale pneumonie en bacteriële complicaties van windpokken. Wanneer ibuprofen wordt toegediend tegen koorts of pijnverlichting als gevolg van een infectie, is opvolging van de infectie aangeraden. In een extramurale situatie moet de patiënt een arts raadplegen als de symptomen aanhouden of verergeren.

#### Aseptische meningitis

Aseptische meningitis werd in zeldzame gevallen waargenomen bij patiënten die met ibuprofen werden behandeld. Hoewel de kans hierop groter is bij patiënten met systemische lupus erythematosus en aanverwante bindweefselaandoeningen, werd dit ook gemeld bij patiënten die geen onderliggende chronische aandoening hebben.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met gastro-intestinale problemen, SLE, hematologische of coagulatiestoornissen en astma. Ze moeten nauwlettend worden opgevolgd tijdens de behandeling met NSAID, omdat hun toestand kan verergeren door de NSAID.

#### Verstoorde vrouwelijke vruchtbaarheid

Er zijn aanwijzingen dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase / prostaglandinesynthese inhiberen de vrouwelijke vruchtbaarheid kunnen verstoren door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.6).

#### Hulpstoffen

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

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

#### De volgende combinaties met ibuprofen moeten vermeden worden

##### *De dicumarolgroep*

NSAID's kunnen het effect van anticoagulantia zoals warfarine versterken. Uit experimenteel onderzoek blijkt dat ibuprofen de effecten van warfarine op de bloedingstijd versterkt. NSAID's en de dicumarolgroep worden gemetaboliseerd door hetzelfde enzym, CYP2C9.

##### *Antitrombotische stoffen*

NSAID's mogen niet gecombineerd worden met antitrombotische stoffen zoals ticlopidine met het oog op de additieve inhibitie van de trombocytfunctie (zie hieronder).

##### *Methotrexaat*

NSAID's remmen de tubulaire uitscheiding van methotrexaat en het gevolg kan enige metabolische interactie met een verminderde klaring van methotrexaat zijn. Bij behandelingen met hoge doses methotrexaat moet dan ook altijd vermeden worden om NSAID's voor te schrijven (zie hieronder).

##### *Acetylsalicylzuur*

Gelijktijdige toediening van ibuprofen en acetylsalicylzuur is over het algemeen niet aanbevolen vanwege de kans op versterkte bijwerkingen.

Experimentele gegevens wijzen erop dat ibuprofen op competitieve wijze het effect van lage doses acetylsalicylzuur op de trombocyttaggregatie kan inhiberen bij gelijktijdige toediening. Hoewel er nog onzekerheid is over de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid niet uitgesloten worden dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van laag gedoseerd acetylsalicylzuur kan verminderen. Er werd geen klinisch relevant effect waarschijnlijk geacht bij occasioneel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 5.1).

##### *Hartglycosiden*

NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de glomerulaire filtratie verminderen en de concentraties van hartglycosiden verhogen (bv. digoxine).

##### *Mifepriston*

Theoretisch kan de werkzaamheid van het geneesmiddel verminderd zijn door de prostaglandinewerende eigenschappen van niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca (NSAID), waaronder acetylsalicylzuur. Beperkte gegevens wijzen erop dat de gelijktijdige toediening van NSAID's op de dag van de toediening van prostaglandinen geen nadelige invloed heeft op de effecten van mifepriston of prostaglandine op de rijping van de cervix of de uteriene contractiliteit en de klinische werkzaamheid van medische stopzetting van de zwangerschap niet vermindert.

##### *Sulfonylurea*

Er zijn zeldzame meldingen van hypoglykemie bij patiënten op sulfonylureum die ibuprofen krijgen.

##### *Zidovudine*

Er zijn aanwijzingen voor een hoger risico op hemartrose en hematoom bij hiv-positieve hemofiele patiënten die tegelijk behandeld worden met zidovudine en ibuprofen.

De volgende combinaties met ibuprofen kunnen een dosisaanpassing vereisen  
NSAID's kunnen het effect verzwakken van diuretica en andere antihypertensiva.  
Diuretica kunnen ook het risico verhogen op nefrotoxiciteit van NSAID's.

NSAID's kunnen de uitscheiding van aminoglycosiden verminderen. *Kinderen*: voorzichtigheid is geboden tijdens gelijktijdige behandeling met ibuprofen en aminoglycosiden.

Lithium: ibuprofen vermindert de nierklaring van lithium, waardoor de serumconcentratie van lithium kan stijgen. De combinatie moet vermeden worden, tenzij de serumspiegel van lithium vaak gecontroleerd kan worden en de lithiumdosis verlaagd kan worden.

#### *ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten en diuretica*

Er is een hoger risico op acuut nierfalen, gewoonlijk omkeerbaar, bij patiënten met nierinsufficiëntie (bv. gedehydrateerde en/of oudere patiënten) bij behandeling met ACE-remmers of angiotensine II-antagonisten tegelijk met NSAID's, ook bij selectieve cyclooxygenase 2-remmers. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de combinatie voor de verzorging van patiënten met nierinsufficiëntie, vooral oudere patiënten. De patiënten moeten adequaat gehydrateerd worden en een controle van de nierfunctie moet overwogen worden na de aanvang van de combinatietherapie en op regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4).

#### *Bètablokkers*

NSAID's werken het antihypertensieve effect tegen van bèta-adrenoceptorblokkers.

#### *Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)*

SSRI's en NSAID's houden elk een hoger risico op bloedingen in, bv. in het maagdarmkanaal. Dit risico is verhoogd bij een combinatietherapie. Het mechanisme kan verband houden met een verminderde opname van serotonine in de trombocyten (zie rubriek 4.4).

#### *Ciclosporine*

Verondersteld wordt dat de gelijktijdige toediening van NSAID's en ciclosporine het risico op nefrotoxiciteit kan verhogen door een verminderde synthese van prostacycline in de nier. In geval van een combinatietherapie moet de nierfunctie dan ook nauwlettend worden opgevolgd.

#### *Captopril*

Experimenteel onderzoek wijst erop dat ibuprofen het effect tegengaat van captopril op de uitscheiding van natrium.

#### *Colestyramine*

De gelijktijdige toediening van ibuprofen en colestyramine vertraagt en vermindert de absorptie van ibuprofen (met 25 %). Deze geneesmiddelen moeten met een interval van ten minste 2 uur toegediend worden.

#### *Thiaziden, aan thiazide gerelateerde preparaten en lisdiuretica*

NSAID's kunnen het diuretische effect van furosemide en bumetanide tegenwerken, waarschijnlijk door de inhibitie van de prostaglandinesynthese. Ze kunnen ook het antihypertensieve effect van thiaziden tegengaan.

#### *Tacrolimus*

Verondersteld wordt dat de gelijktijdige toediening van NSAID's en tacrolimus het risico op nefrotoxiciteit kan verhogen door een verminderde synthese van prostacycline in de nier. In geval van een combinatietherapie moet de nierfunctie dan ook nauwlettend worden opgevolgd.

### *Methotrexaat*

Er moet ook rekening gehouden worden met het risico op een mogelijke interactie tussen een NSAID en methotrexaat bij laag gedoseerde behandelingen met methotrexaat, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij een combinatietherapie moet de nierfunctie opgevolgd worden. Voorzichtigheid is geboden als er zowel een NSAID als methotrexaat wordt gegeven binnen 24 uur, omdat de plasmaconcentratie van methotrexaat verhoogd kan zijn, wat een versterkte toxiciteit oplevert (zie eerder).

### *Corticosteroïden*

Gelijktijdige behandeling levert een hoger risico op gastro-intestinale ulceratie of bloedingen op.

### *Antitrombotische geneesmiddelen*

Verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie eerder).

### *Remmers van CYP2C9*

Gelijktijdige toediening van ibuprofen met remmers van CYP2C9 kan de blootstelling aan ibuprofen versterken (substraat van CYP2C9). In een onderzoek met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers) werd een ongeveer 80-100% sterkere blootstelling aan S(+)-ibuprofen aangetoond. Er moet overwogen worden om de ibuprofendosis te verlagen als krachtige CYP2C9-remmers gelijktijdig worden toegediend, vooral wanneer ibuprofen in hoge doses wordt toegediend met ofwel voriconazol of fluconazol.

Interactiestudies werden enkel uitgevoerd bij volwassenen.

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

### Zwangerschap

De inhibitie van de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of het embryo/de foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologische studies wijzen op een hoger risico van miskramen en van hartmisvorming en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvorming steeg van minder dan 1 % tot ongeveer 1,5 %. Verondersteld wordt dat het risico stijgt met de dosis en de behandelingsduur. Bij dieren bleek de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer te leiden tot een hoger verlies pre- en post-implantatie en tot embryo-foetale sterfte. Bovendien werd een stijging gemeld van de incidentie van uiteenlopende misvormingen, ook cardiovasculaire, bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen tijdens de organogenese.

Vanaf de 20<sup>e</sup> week van de zwangerschap kan het gebruik van ibuprofen oligohydrannie veroorzaken als gevolg van foetale nierdisfunctie. Dit kan kort na het begin van de behandeling optreden en is gewoonlijk omkeerbaar na stopzetting. Bovendien zijn er meldingen van constrictie van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, die meestal overgaat na stopzetting van de behandeling. Daarom mag ibuprofen niet worden toegediend in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, tenzij duidelijk noodzakelijk. Als ibuprofen wordt gebruikt door een vrouw die zwanger probeert te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moeten de dosis zo laag mogelijk en behandelingsduur zo kort mogelijk gehouden worden. Antenatale opvolging gedurende verschillende dagen voor oligohydrannie en constrictie van de ductus arteriosus moet overwogen worden na blootstelling aan ibuprofen vanaf de 20ste zwangerschapsweek. Ibuprofen moet stopgezet worden als oligohydrannie of constrictie van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

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

- cardiopulmonaire toxiciteit (met premature sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);

- nierdisfunctie (zie eerder);

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

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie-effect dat zich bij heel lage doses al kan voordoen;
- inhibitie van baarmoedercontracties met vertraagde of verlengde bevalling als gevolg.

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

#### Borstvoeding

Ibuprofen wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische doses tijdens een kort durende behandeling lijkt het risico van een invloed op het kind onwaarschijnlijk. Als er echter een langdurigere behandeling wordt voorgeschreven, moet overwogen worden om de baby te spenen.

#### Vruchtbaarheid

Het gebruik van ibuprofen kan de vruchtbaarheid verstoren en is niet aanbevolen voor vrouwen die proberen om zwanger te worden. Vrouwen die moeilijkheden hebben om zwanger te worden of die onderzoek ondergaan voor onvruchtbaarheid moeten overwegen om het ibuprofengebruik af te bouwen.

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

Na een behandeling met ibuprofen kan de reactietijd van sommige patiënten aangetast zijn. Hiermee moet rekening gehouden worden waar verhoogde waakzaamheid is vereist, bv. bij het besturen van een voertuig. Dit is nog sterker bij combinatie met alcohol.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het patroon van ongewenste voorvallen gemeld voor ibuprofen is vergelijkbaar met dat voor andere NSAID's.

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

De vaakst waargenomen bijwerkingen treffen het maagdarmstelsel. Misselijkheid, braken, diarree, winderigheid, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, bloedbraken, stomatitis ulcerosa, gastro-intestinale bloedingen en exacerbatie van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) werden gemeld na toediening van ibuprofen. Minder vaak werden gastritis, duodenumulcus en maagulcus en gastro-intestinale perforatie waargenomen.

Gastro-intestinale ulcera, perforatie of bloedingen kunnen soms fataal zijn, vooral bij oudere personen (zie rubriek 4.4).

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

In uitzonderlijke gevallen traden ernstige infectieuze complicaties van de huid en weke delen op tijdens een varicella-infectie. Exacerbatie van ontstekingen als gevolg van infectie (bv. ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) die samenviel met het gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire producten werd beschreven.

#### *Hart- en bloedvataandoeningen*

Klinische onderzoeken wijzen erop dat gebruik van ibuprofen, vooral bij hoge doses (2.400 mg/dag) gepaard kan gaan met een iets hoger risico op arteriële trombotische voorvallen zoals myocardinfarct of beroerte (zie rubriek 4.4).

Oedeem en hartfalen werden gemeld als gevolg van behandeling met NSAID's.

#### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Ibuprofen kan de bloedingstijd verlengen door de omkeerbare inhibitie van de trombocytenuitstrooming.

#### *Infecties en parasitaire aandoeningen*

In de meeste gevallen waar aseptische meningitis werd gemeld, was er een vorm van onderliggende auto-immuunaandoening (vooral systemische lupus erythematosus en aanverwante bindweefselaandoeningen).

#### Tabel met lijst van bijwerkingen

Ongewenste voorvallen die ten minste mogelijks verband houden met ibuprofen worden weergegeven volgens de frequentieconventie van MedDRA en systeem/orgaanklassen. De volgende frequentieclassen werden gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<b><i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i></b>	Soms	Rhinitis.
	Zelden	Aseptische meningitis (zie rubriek 4.4).
<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>	Soms	Leukopenie, trombocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie en hemolytische anemie.
<b><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></b>	Soms	Overgevoeligheid.
	Zelden	Anafylactische reactie.
<b><i>Psychische stoornissen</i></b>	Soms	Slapeloosheid, angst.
	Zelden	Depressie, toestand van verwarring.
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid.
	Soms	Paresthesie, slaperigheid.
	Zelden	Neuritis optica.
<b><i>Oogaandoeningen</i></b>	Soms	Visusstoornissen.
	Zelden	Toxische optische neuropathie.
<b><i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i></b>	Soms	Gehoorstoorissen.
	Zelden	Oorsuizen, duizeligheid.
<b><i>Hartaandoeningen</i></b>	Niet bekend	Hartfalen, myocardinfarct (zie rubriek 4.4), Kounis-syndroom.
<b><i>Bloedvataandoeningen</i></b>	Niet bekend	Hypertensie.
<b><i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i></b>	Soms	Astma, bronchospasme, dyspneu.
<b><i>Maagdarmstelselaandoeningen</i></b>	Vaak	Dyspepsie, diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, winderigheid,

		constipatie, melena, bloedbraken, gastro-intestinale bloedingen.
	Soms	Gastritis, duodenumulcus, maagulcus, mondzweren, gastro-intestinale perforatie.
	Zeer zelden	Pancreatitis.
	Niet bekend	Exacerbatie van colitis en ziekte van Crohn.
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Soms	Hepatitis, geelzucht, leverfunctieafwijking.
	Zelden	Leverletsel.
	Zeer zelden	Leverfalen.
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Vaak	Uitslag.
	Soms	Netelroos, jeuk, purpura, angio-oedeem, gevoeligheid voor licht.
	Zeer zelden	Ernstige huidreacties, waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom en syndroom van Lyell.
	Niet bekend	Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acute generaliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP)
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Soms	Nefrotoxiciteit in verschillende vormen, bv. tubulo-interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom en nierfalen.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Vaak	Vermoeidheid.
	Zelden	Oedeem.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

#### **België:**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie : Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

#### **Luxemburg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## **4.9 Overdosering**

### Toxiciteit

Risico op symptomen bij doses > 80–100 mg/kg. Bij doses > 200 mg/kg is er een risico op ernstige symptomen, hoewel er aanzienlijke variaties zijn tussen personen. Een dosis van 560 mg/kg bij een kind van 15 maanden zorgde voor een ernstige intoxicatie, 3,2 g bij een 6-jarige lichte tot matige intoxicatie, 2,8–4 g bij een kind van 1½ jaar en 6 g bij een 6-jarige zorgden voor ernstige intoxicatie, zelfs na maagspoeling, 8 g bij een volwassene zorgde voor een matige intoxicatie en > 20 g leverde bij een volwassene een zeer ernstige intoxicatie op. De nieren werden aangedaan door 8 g toegediend aan een 16-jarige en 12 g in combinatie met alcohol toegediend aan een tiener leverde een acute tubulaire necrose op.

### Symptomen

De symptomen van overdosering treden gewoonlijk 4 tot 6 uur na inname op. De dominante symptomen worden waargenomen in het maagdarmkanaal, bv. misselijkheid, buikpijn, braken (ook met bloed), en hoofdpijn, oorsuizen, verwardheid en nystagmus. Bij hoge doses bewustzijnsverlies, convulsies (voornamelijk bij kinderen). Bradycardie, daling in bloeddruk. Metabole acidose, hypernatriëmie, effecten op de nieren, hematurie. Mogelijks effecten op de lever. Hypothermie en ARDS werden soms gemeld.

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

### Beleid

Indien gerechtvaardigd: maagspoeling, koolstof. In geval van gastro-intestinale problemen, antacida. In geval van hypotensie, intraveneuze toediening van vocht en zo nodig inotropische ondersteuning. Zorg voor een adequate diurese. Bijsturing van zuur-base- en elektrolytstoornissen. Verdere symptomatische therapie.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-inflammatoire en antireumatische producten, niet-steroïdale; propionzuurderivaten.

ATC-code: M01AE01

### Werkingsmechanisme

Ibuprofen behoort tot de groep van de niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID). Het bevat het propionzuurderivaat p-isobutyl-hydratropinezuur met de generische naam ibuprofen. Ibuprofen heeft ontstekingsremmende, pijnstillende en koortswerende effecten. Het anti-flogistische effect is vergelijkbaar met dat van acetylsalicylzuur en indometacine. Het farmacologische effect van ibuprofen houdt waarschijnlijk verband met het vermogen om de prostaglandinesynthese te inhiberen. Ibuprofen verlengt de bloedingstijd door omkeerbare inhibitie van de trombocyt aggregatie.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Experimentele gegevens wijzen erop dat ibuprofen op competitieve wijze het effect van lage doses acetylsalicylzuur op de trombocyt aggregatie kan inhiberen bij gelijktijdige toediening. Uit een aantal farmacodynamische onderzoeken blijkt dat wanneer eenmalige doses van 400 mg ibuprofen werden ingenomen binnen 8 uur vóór of binnen 30 minuten na acetylsalicylzuur met onmiddellijke afgifte (81 mg), het effect van acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of de trombocyt aggregatie was verzwakt. Hoewel er nog onzekerheid is over de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid niet uitgesloten worden dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect

van laag gedoseerd acetylsalicylzuur kan verminderen. Er werd geen klinisch relevant effect waarschijnlijk geacht bij occasioneel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.5).

Ibuprofen inhibeert de renale prostaglandinesynthese. Bij patiënten met een normale nierfunctie heeft dit effect geen beduidend belang. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, gedecompenseerde hart of leverinsufficiëntie alsook aandoeningen met veranderingen in plasmavolume, kan de geremde prostaglandinesynthese leiden tot acute nierinsufficiëntie, vochtretentie en hartfalen (zie rubriek 4.3).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Ibuprofen wordt snel geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal met een biobeschikbaarheid van 80-90 %. De piekserumconcentraties treden één tot twee uur na toediening op. Bij toediening samen met voedsel is de piekserumconcentratie lager en wordt deze trager bereikt dan wanneer deze op een lege maag wordt ingenomen. Voedsel heeft geen beduidend effect op de totale biobeschikbaarheid.

### Distributie

Ibuprofen bindt sterk aan plasmaproteïnen (99 %). Ibuprofen heeft een klein distributievolume van ongeveer 0,12-0,2 l/kg bij volwassenen.

### Biotransformatie

Ibuprofen wordt in de lever snel gemetaboliseerd door cytochroom P450, voornamelijk CYP2C9, naar twee primaire inactieve metabolieten, 2-hydroxyibuprofen en 3-carboxyibuprofen. Na orale inname van het geneesmiddel kan iets minder dan 90 % van een orale dosis van ibuprofen teruggevonden worden in de urine als oxidatieve metabolieten en hun glucuronconjugaten. Zeer weinig ibuprofen wordt in onveranderde vorm uitgescheiden in de urine.

### Eliminatie

De eliminatie via de nieren voltrekt zich snel en volledig. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 2 uur. De uitscheiding van ibuprofen is 24 uur na de laatste dosis nagenoeg volledig.

## ***Speciale populaties***

### *Ouderen*

Wanneer er geen bestaande nieraandoening is, zijn er slechts kleine, klinisch onbeduidende verschillen in het farmacokinetisch profiel en de urinaire uitscheiding tussen jongeren en ouderen.

### *Pediatrische populatie*

De systemische blootstelling van ibuprofen lijkt na uitlijning op de therapeutische dosering voor het gewicht (5 mg/kg tot 10 mg/kg lichaamsgewicht) bij kinderen vanaf 1 jaar vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Kinderen van 3 maanden tot 2,5 jaar leken een hoger distributievolume (l/kg) en snellere klaring (l/kg/uur) te vertonen van ibuprofen dan kinderen > 2,5 tot 12 jaar.

### *Nieraandoeningen*

Voor patiënten met licht nierfalen werden er verhoogde waarden gemeld voor ongebonden (S)-ibuprofen, hogere AUC-waarden voor (S)-ibuprofen en verhoogde waarden voor de AUC-ratio's van de (S/R) enantiomeren ten opzichte van de gezonde controles.

Bij patiënten met een terminale nieraandoening die gedialyseerd werden, was de gemiddelde vrije fractie van ibuprofen ongeveer 3 % ten opzichte van ongeveer 1 % bij gezonde vrijwilligers. Ernstige stoornis van de nierfunctie kan leiden tot de stapeling van metabolieten

van ibuprofen. De betekenis van dit effect is onbekend. De metabolieten kunnen verwijderd worden door hemodialyse (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

#### *Leveraandoeningen*

Alcoholische leveraandoening met licht tot matig leverfalen leidde niet tot aanzienlijk veranderde farmacokinetische parameters.

Bij cirrotische patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child Pugh-score 6-10) behandeld met racemisch ibuprofen werd een gemiddelde verdubbeling van de halfwaardetijd waargenomen en de AUC-verhouding van de (S/R)-enantiomeren was beduidend lager dan bij gezonde controlepersonen, wat wijst op een stoornis van de metabolische inversie van (R)-ibuprofen naar de actieve (S)-enantiomer (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

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

Er zijn geen relevante preklinische gegevens voor de veiligheidsevaluatie, behalve die waarmee al rekening gehouden is in deze samenvatting van de productkenmerken.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460)

Zetmeel, voorverstijfseld (maïszetmeel)

Povidon

Natriumlaurylsulfaat (E487)

Croscarmellosenatrium (E468)

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Magnesiumstearaat (E572)

Buitenlaag van de tablet

Titaandioxide (E 171)

Hypromellose (E464)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Macrogol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/alu blisterpak in een buitenste doos met 10 of 12 tabletten per blisterverpakking of geperforeerde eenheidsblisterverpakking.

## Verpakkingsgrootten:

600 mg: PVC/alu blisterverpakkingen met 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 tabletten.  
PVC/alu geperforeerde eenheidsblisterverpakking gebruik met 10x1, 20x1, 30x1, 40x1, 50x1, 60x1, 70x1, 80x1, 90x1, 100x1 tabletten

800 mg: PVC/alu blisterverpakkingen met 20, 30, 50, 60 tabletten.  
PVC/alu geperforeerde eenheidsblisterverpakking gebruik met 20x1, 30x1, 50x1, 60x1 tabletten.

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.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
B-1020 Brussel

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

600 mg : BE : BE665684 / LU : xxxxxxxxxxx

800 mg : BE : BE665685 / LU : xxxxxxxxxxx

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/02/2026

Datum van laatste verlenging: xx/xx/xxxx

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

Datum van goedkeuring: 02/2026