

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibucaps 400mg capsule, zacht  
Ibuprofen

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 400 mg ibuprofen.

Hulpstof met bekend effect (per capsule):  
96 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht.

Een heldere ovale, transparante zachte gelatine capsule.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Ibucaps 400 mg capsules, zacht is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van  $\geq 40$  kg (12 jaar of ouder) voor de symptomatische verlichting van/

- lichte tot matige pijn;
- koorts.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Voor oraal gebruik.

Uitsluitend voor kortdurend gebruik.

Als het noodzakelijk is om het geneesmiddel meer dan 4 dagen voor pijn of meer dan 3 dagen voor koorts te gebruiken, of als de symptomen verergeren, dan dient de patiënt een arts te raadplegen.

Als mensen lichte indigestie krijgen wordt het aangeraden om dit geneesmiddel met voedsel of melk in te nemen om zo maagdarmlachten te voorkomen.

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

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel.

Volwassenen en adolescenten >40 kg (12 jaar of ouder):

400 mg (één capsule) met water innemen, zo nodig herhalen met intervallen van minstens 6 uur. Neem niet meer dan 1200 mg ibuprofen (drie capsules) in per 24 uur.

### **Speciale patiëntengroepen**

Ouderen en patiënten met een nierfunctiestoornis of leverfunctiestoornis moeten altijd starten met de laagste effectieve dosering.

#### Kinderen:

Ibucaps 400 mg capsules, zacht is gecontra-indiceerd in adolescenten met een lichaamsgewicht lager dan 40 kg en in kinderen, zie rubriek 4.3.

#### Bij adolescenten (leeftijdscategorie : > 12 jaar tot < 18 jaar) :

Als Ibucaps 400 mg bij adolescenten langer dan 3 dagen wordt gebruikt, of als de symptomen verergeren, dient een arts te worden geraadpleegd.

#### Oudere patiënten:

Er is geen speciale dosisaanpassing noodzakelijk. Vanwege het mogelijke bijwerkingenprofiel (zie rubriek 4.4) wordt geadviseerd ouderen bijzonder goed te controleren.

#### Patiënten met nierinsufficiëntie:

Er is geen dosisverlaging noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

#### Patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2):

Er is geen dosisverlaging noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, zie rubriek 4.3).

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties (bijv. bronchospasme, astma, rinitis, angio-oedeem of urticaria) gerelateerd aan de inname van acetylsalicylzuur of andere NSAID's.

Voorgeschiedenis van maagdarmbloedingen of –perforatie gerelateerd aan eerdere behandeling met NSAID's.

Actieve maagzweer/-bloeding of voorgeschiedenis van recidiverende maagzweer/-bloeding (twee of meer afzonderlijke episoden van bewezen ulceratie of bloeding).

Hemorragische diathese of coagulantiestoornissen.

Patiënten met ernstig leverfalen, ernstig nierfalen of ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV) (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een cerebrovasculaire of een andere actieve bloeding.

Tegelijkertijd gebruik van NSAID's, inclusief specifieke cyclo-oxygenase-2 remmers (zie rubriek 4.5).

Patiënten met niet-opgehelderde stoornissen in de bloedaanmaak.

Patiënten met ernstige dehydratie (ten gevolge van braken, diarree of onvoldoende vochtinname).

Het laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Adolescenten met een lichaamsgewicht lager dan 40 kg en kinderen.

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bepaalde aandoeningen:

- systemische lupus erythematosus en gemengde bindweefselziekte, vanwege een verhoogd risico van aseptische meningitis (zie rubriek 4.8);
- congenitale stoornis van het porfyrimetabolisme (bijv. acute intermitterende porfyrie);
- maag-darmstelselaandoeningen en chronische inflammatoire darmziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), omdat deze condities kunnen verergeren (zie rubriek 4.8);
- oedeem, hypertensie en/of hartfunctiestoornis, aangezien de nierfunctie kan verslechteren en/of er kan vochtretentie optreden (zie rubriek 4.5);
- nierfunctiestoornis, aangezien de nierfunctie verder kan verslechteren (zie rubrieken 4.3 en 4.8);
- leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 4.8);
- direct na een zware operatieve ingreep;
- bij patiënten die een allergische reactie vertonen op andere stoffen, aangezien er bij hen ook sprake is van een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties bij gebruik van Ibucaps 400 mg capsules, zacht (zie rubriek 4.3);
- bij patiënten die last hebben van hooikoorts, neuspoliepen of chronische obstructieve respiratoire aandoeningen, aangezien bij hen sprake is van een verhoogd risico op allergische reacties. Deze kunnen zich presenteren als astma-aanvallen (zogenoemd analgetisch astma), quincke-oedeem of urticaria (zie rubriek 4.3);
- bronchiaal astma (zie rubrieken 4.3 en 4.8);
- bronchospasmen kan zich voordoen bij patiënten die lijden of hebben geleden aan bronchiale astma of allergische aandoeningen (zie rubriek 4.6);
- Er zijn enkele aanwijzingen dat middelen die de cyclo-oxygenase / prostaglandine synthese remmen de vruchtbaarheid van vrouwen kunnen verminderen door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar door het staken van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Bijwerkingen kunnen worden geminimaliseerd door de laagste effectieve dosering te gebruiken gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen te verlichten (zie rubrieken 4.2 en Gastro-intestinale effecten en Cardiovasculaire effecten hieronder).

#### **Gastro-intestinale effecten**

Gelijktijdig gebruik van Ibucaps met NSAID's, waaronder selectieve cyco-oxygenase-2 remmers moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

#### Oudere patiënten

Ouderen hebben een verhoogde frequentie van bijwerkingen door NSAID's, vooral gastro-intestinale bloeding en perforatie die fataal kunnen aflopen (zie rubriek 4.2).

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

Mogelijk fatale gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is voor alle NSAID's op willekeurige momenten tijdens de behandeling gemeld, met of zonder waarschuwende verschijnselen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen.

Het risico op een gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij verhoging van de NSAID doses en bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, vooral in geval van complicaties met hemorragie of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling beginnen met de laagst beschikbare dosis. Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijv. misoprostol of protonpompremmers) moet worden overwogen bij deze patiënten, en bij patiënten bij

wie gelijktijdige toediening noodzakelijk is van acetylsalicylzuur in lage dosering of andere middelen die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, in het bijzonder ouderen, moeten elke ongebruikelijke buikklachten (vooral gastro-intestinale bloeding) melden, in het bijzonder in de beginfasen van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met comedicaatie die het risico van ulceratie of bloeding zouden kunnen verhogen, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of trombocytenuitstroomremmers als acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Indien een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die Ibucaps 400 mg capsules, zacht gebruiken, moet de behandeling worden gestaakt.

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

Bij gebruik van NSAID's kunnen door gelijktijdige alcoholconsumptie aan het werkzame bestanddeel gerelateerde bijwerkingen toenemen, in het bijzonder die van het maag-darmkanaal of het centrale zenuwstelsel (zie ook rubriek 4.7).

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

Voorzichtigheid (discussie met de arts of apotheker) is geboden voor aanvang van de behandeling bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen aangezien vochtretentie, hypertensie en oedeem zijn gerapporteerd gerelateerd aan een NSAID behandeling.

Klinische studies wijzen erop dat gebruik van ibuprofen, met name hoge doses (2400 mg/dag) geassocieerd kan worden met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Over het algemeen wijzen epidemiologische studies niet uit dat lage doseringen ibuprofen (bijv.  $\leq 1200$  mg/dag) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogde kans op arteriële trombotische gebeurtenissen.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen (NYHA II-III), vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte, en/of cerebrovasculaire ziekte mogen alleen met ibuprofen worden behandeld na zorgvuldige overweging. Hoge doses (2400 mg/dag) dienen te worden vermeden.

Ook moet zorgvuldige overweging plaatsvinden vóór aanvang van langdurige behandeling van patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire gebeurtenissen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken), met name wanneer hoge doses ibuprofen (2400 mg/dag) nodig zijn.

#### **Ernstige huidreacties**

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

In uitzonderlijke gevallen kan varicella ernstige infectieuze complicaties van huid en weke delen veroorzaken. Tot op heden kan de bijdragende rol van NSAID's bij de verergering van deze infecties

niet worden uitgesloten. In geval van varicella wordt dan ook aanbevolen Ibucaps 400 mg capsules, zacht niet te gebruiken.

Er is een risico op nierstoornissen bij uitgedroogde adolescenten.

### **Andere opmerkingen**

In zeer zeldzame gevallen zijn ernstige acute overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoelighedsreactie na inname/toediening van Ibucaps 400 mg capsules, zacht moet de behandeling worden gestaakt. Afhankelijk van de symptomen moet gespecialiseerd personeel de medisch noodzakelijke maatregelen nemen.

In geval van langdurige toediening van Ibucaps 400 mg capsules, zacht moeten de leverwaarden, de nierfunctie en het bloedbeeld regelmatig worden gecontroleerd.

Bij langdurig gebruik van elk type pijnstillers voor hoofdpijn kan de hoofdpijn verergeren. Als deze situatie optreedt of wordt vermoedt, moet medisch advies worden ingewonnen en moet de behandeling worden gestaakt. De diagnose van Medication Overuse Headache (MOH) moet worden vermoedt bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of juist door) het regelmatig gebruik van hoofdpijnmedicatie.

In het algemeen kan regelmatig gebruik van pijnstillers, in het bijzonder bij de combinatie van een aantal pijnverlichtende werkzame bestanddelen, leiden tot permanente nierbeschadiging met het risico op nierfalen (analgetisch nefropathie). Dit risico kan toenemen bij lichamelijke overbelasting met zoutverlies en dehydratie. Daarom moet dit worden vermeden.

Het gebruik van NSAID's kan de symptomen van infectie maskeren.

Dit geneesmiddel bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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

### **Ibuprofen mag niet worden gebruikt 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 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).

Andere NSAID's, inclusief cyclo-oxygenase-2 remmers, aangezien deze middelen het risico op bijwerkingen kunnen vergroten (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

### **Ibuprofen moet met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met:**

- Acetylsalicylzuur, als het gebruikt wordt als een trombocytenaggregatieremmer, omdat dit het risico op een gastro-intestinale bloeding kan verhogen en daarmee het voordeel om acetylsalicylzuur te gebruiken kan verlagen.
- Trombocytenaggregatieremmers en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): verhoogd risico op een gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
- Corticosteroiden: verhoogd risico op een gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).

- Diuretica, ACE-remmers, bètablokkers en angiotensine-II-antagonisten: NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensieve geneesmiddelen verminderen. Bij sommige patiënten met nierfunctiestoornis (bijv. gedehydrerde patiënten of ouderen met nierfunctiestoornis) kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer, bètablokker of angiotensine-II-antagonisten en middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot verdere verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, die gewoonlijk omkeerbaar is. De combinatie moet dan ook met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende worden gehydrateerd en overwogen moet worden de nierfunctie te controleren na het starten van gelijktijdige behandeling en daarna met regelmatige tussenpozen.
- Met name het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica kan het risico op hyperkaliëmie verhogen.
- Anticoagulantia: NSAID's kunnen het effect versterken van anticoagulantia, zoals warfarine en ticlopidine (zie rubriek 4.4).
- Lithium, digoxine en fenytoïne: er zijn aanwijzingen dat de plasmaspiegels van deze geneesmiddelen mogelijk kunnen worden verhoogd bij gelijktijdig gebruik met ibuprofen. Bij correct gebruik (de maximale dosering gedurende 4 dagen) is controle van de plasmaspiegels van lithium, digoxine en fenytoïne doorgaans niet nodig.
- Probenecide en sulfinpyrazon: geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten kunnen de uitscheiding van ibuprofen vertragen.
- Methotrexaat: de toediening van Ibucaps 400 mg capsules, zacht binnen 24 uur voor of na toediening van methotrexaat kan leiden tot verhoogde methotrexaatconcentraties en een toename van het toxisch effect ervan.
- Ciclosporine: remming van de renale prostaglandine activiteit door NSAID's kan leiden tot een verhoging van de plasmaconcentratie van ciclosporine en tot een verhoging van het risico op ciclosporine geïnduceerde nefrotoxiciteit.
- Tacrolimus: het risico op nefrotoxiciteit is verhoogd als ibuprofen en tacrolimus gelijktijdig worden toegediend.
- Zidovudine: er is bewijs voor een verhoogd risico op gewrichtsbloedingen en hematoom bij hiv-positieve hemofiliepatiënten die gelijktijdig met zidovudine en ibuprofen worden behandeld.
- Sulfonylureumderivaten: er is bewijs voor interacties tussen NSAID's en antidiabetica (sulfonylureumderivaten). Hoewel er geen specifieke interacties zijn beschreven tussen ibuprofen en sulfonylureumderivaten, moeten de bloedglucosewaarden worden gecontroleerd bij gelijktijdige toediening van ibuprofen en sulfonylureumderivaten.
- Chinolonantibiotica: gegevens uit onderzoek met dieren tonen aan dat NSAID's het risico van convulsies met chinolonantibiotica kunnen verhogen. Bij patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken, kan sprake zijn van een verhoogd risico op het ontstaan van convulsies.
- Cholestyramine: gelijktijdige behandeling met cholestyramine en ibuprofen resulteert in verlengde en gereduceerde (25%) absorptie van ibuprofen. Deze geneesmiddelen moeten worden toegediend met een interval van minimaal één uur.
- Aminoglycosiden: NSAID's kunnen de uitscheiding van aminoglycosiden vertragen en hun toxiciteit verhogen.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap:

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of de ontwikkeling van het embryo/de foetus. Gegevens afkomstig van epidemiologische onderzoeken suggereren een verhoogd risico op een miskraam en malformatie van het hart en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie was verhoogd van minder dan 1% naar ongeveer 1,5%. Het risico zou toenemen met de dosis en de duur van de behandeling.

Aangetoond is dat bij dieren toediening van een prostaglandinesyntheseremmer leidt tot een toename van verlies van de vrucht vóór en na implantatie en van embryo-foetale letaliteit. Daarnaast is melding gemaakt van een verhoogde incidentie van verschillende malformaties, waaronder cardiovasculaire,

bij dieren die tijdens de periode van organogenese een prostaglandinesyntheseremmer toegediend hadden gekregen.

Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap mag ibuprofen niet worden toegediend tenzij dit 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, dient de dosis zo laag mogelijk en de behandeling zo kort mogelijk te worden gehouden.

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

- cardiopulmonale toxiciteit (met premature sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- nierfunctiestoornis die kan verergeren tot nierfalen met oligohydroamniose.

de moeder en de neonaat aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een aggregatieremmend effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden
- remming van uteruscontracties, wat leidt tot een uitgestelde of verlengde bevalling.

In verband hiermee is ibuprofen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

#### Borstvoeding:

In een beperkt aantal studies zijn ibuprofen en zijn metabolieten aangetoond in zeer lage concentraties in de moedermelk. Aangezien hiervan tot op heden geen schadelijke effecten op zuigelingen bekend zijn, is het in het algemeen niet nodig om de borstvoeding te onderbreken tijdens kortdurend gebruik van Ibucaps 400 mg capsules, zacht met de aanbevolen dosis.

#### Vruchtbaarheid (zie rubriek 4.4):

Er zijn enkele aanwijzingen dat middelen die de cyclo-oxygenase / prostaglandine synthese remmen de vruchtbaarheid van vrouwen kunnen verminderen door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar door het staken van de behandeling.

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

Patiënten die duizeligheid, slaperigheid, vertigo of visuele stoornissen ervaren tijdens het gebruik van ibuprofen, mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen. Dit is nog sterker het geval in combinatie met alcohol (zie rubriek 4.4). Bij éénmalige toediening of kortdurend gebruik van ibuprofen is het meestal niet nodig om speciale voorzorgsmaatregelen in acht te nemen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De lijst van de onderstaande bijwerkingen omvat alle bijwerkingen die bekend zijn geworden bij behandeling met ibuprofen, inclusief die met hooggedoseerde langdurige behandeling bij reumapatiënten. De vermelde frequenties, die hoger zijn dan die van zeer zeldzame meldingen, hebben betrekking op het kortdurende gebruik van dagdoses tot maximaal 1200 mg ibuprofen voor orale toedieningsvormen en tot maximaal 1800 mg voor zetpillen.

Voor de onderstaande bijwerkingen geldt dat ze overwegend dosisafhankelijk zijn en per persoon kunnen verschillen.

De meest waargenomen bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard. Er kan sprake zijn van maagulcera, perforatie of gastro-intestinale bloeding, soms fataal, in het bijzonder bij ouderen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, obstipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena,

bloedbraken, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn na toediening gemeld. Minder vaak werd gastritis waargenomen.

Oedeem, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in associatie met behandeling met een NSAID.

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld en deze kunnen bestaan uit:

- a) anafylaxie en niet-specifieke allergische reacties
- b) reactiviteit van het ademhalingsstelsel bestaande uit bronchospasmen, astma, verergerde astma of dyspnoe
- c) verschillende huidreacties, bijv. zeldzaam voorkomende exfoliatieve en bulleus dermatose (inclusief toxische epidermale necrolyse en erythema multiforme), angio-oedeem, pruritis en urticaria.

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie waarmee ze optreden. Hierbij wordt de volgende conventie gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  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).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>Infecties en infestaties</b>	Zeer zelden	<p>Er is melding gemaakt van exacerbatie van infectiegerelateerde ontstekingen (bijv. de ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) die samenvalt met gebruik van niet-steroïde ontstekingsremmers. Dit hangt mogelijk samen met het werkingsmechanisme van de niet-steroïde ontstekingsremmers.</p> <p>Als er tekenen van een infectie optreden of als deze verergeren tijdens het gebruik van Ibucaps 400 mg capsules, zacht, wordt de patiënt dan ook aangeraden onmiddellijk een arts te raadplegen. Onderzocht moet worden of er een indicatie is voor anti-infectieuze/antibiotische behandeling.</p> <p>Met ibuprofen zijn de verschijnselen van aseptische meningitis met nekstijfheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of bewustzijnsvermindering waargenomen. Patiënten met auto-immunziekten (SLE, gemengde bindweefselziekte) lijken hiervoor gevoelig te zijn.</p>
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>	Zeer zelden	<p>Stoornissen van de bloedaanmaak (anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytose, aplastische anemie, hemolytische anemie). De eerste tekenen kunnen koorts zijn, keelpijn, oppervlakkige wonden in de mond, griepachtige klachten, ernstige vermoeidheid, neusbloedingen en huidbloeding. In dergelijke gevallen moet de patiënt worden aangeraden om onmiddellijk het gebruik van het geneesmiddel te staken, om elke zelfmedicatie te vermijden en een arts te raadplegen.</p> <p>Bij langdurige behandeling moet het bloedbeeld regelmatig worden gecontroleerd.</p>
<b>Immuunsysteem-</b>	Soms	Overgevoeligheidsreacties met huiduitslag en jeuk,



<b>aandoeningen</b>			evenals astma-aanvallen (mogelijk met een daling van de bloeddruk). De patiënt moet worden geïnstrueerd onmiddellijk een arts te waarschuwen en in dit geval geen Ibucaps 400 mg capsules, zacht meer te gebruiken.
		Zeer zelden	Ernstige algehele overgevoelighedsreacties. Deze kunnen zich presenteren als gezichtsoedeem, zwelling van de tong, zwelling van het inwendige van het strottenhoofd met vernauwing van de luchtwegen, ademnood, snelle hartslag, bloeddrukdaling tot een levensbedreigende shock. Als één van deze verschijnselen optreedt, wat zelfs bij het eerste gebruik mogelijk is, is onmiddellijke hulp van een arts noodzakelijk.
<b>Psychische stoornissen</b>		Zeer zelden	Psychotische reacties, depressie, zenuwachtigheid.
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>		Soms	Stoornissen van het centrale zenuwstelsel zoals hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid.
<b>Oogaandoeningen</b>		Soms	Visusstoornissen
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>		Zelden	Tinnitus
<b>Hartaandoeningen</b>		Zeer zelden	Hartkloppingen, hartfalen, myocardinfarct
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Zeer zelden	Arteriële hypertensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		Zeer zelden	Astma, bronchospasme, dyspnoe en piepend ademen.
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>		Vaak	Gastro-intestinale klachten zoals dyspepsie, pyrose, buikpijn, misselijkheid, braken, flatulentie, diarree, obstipatie en licht gastro-intestinaal bloedverlies dat in uitzonderlijke gevallen anemie kan veroorzaken.
		Soms	Maag-darmulcera, mogelijk met bloeding en perforatie. Ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4), gastritis.
		Zeer zelden	Oesofagitis, pancreatitis, vorming van intestinale diafragma-achtige vernauwingen. De patiënt moet worden geïnstrueerd het gebruik van het geneesmiddel te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van hevig pijn in de bovenbuik, melaena of bloedbraken.
<b>Lever- en gal-aandoeningen</b>		Zeer zelden	Leverfunctiestoornis, leverbeschadiging, in het bijzonder bij langdurige behandeling, leverfalen, acute hepatitis.
<b>Huid- en onderhuid-</b>		Soms	Verschillende huiduitslagen.

## aandoeningen

	Zeer zelden	Bulleuze reacties inclusief Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse. In uitzonderlijke gevallen kunnen zich tijdens een varicella-infectie ernstige huidinfecties en complicaties van de weke delen voordoen (zie ook “Infecties en infestaties”).
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS), acute generaliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP).
<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>	Zelden	Ook nierweefselbeschadiging (papilnecrose) en verhoogde urinezuurconcentraties in het bloed kunnen in zeldzame gevallen optreden.
	Zeer zelden	Oedeemvorming, in het bijzonder bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die gepaard kan gaan met acute nierinsufficiëntie. Daarom moet de nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd.
<b>Onderzoeken</b>	Zeer zelden	Verminderde hematocriet en hemoglobine concentraties.

Klinische studies wijzen erop dat gebruik van ibuprofen, met name hoge doses (2400 mg/dag), geassocieerd kan worden met een licht verhoogde kans op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

### 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 :

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
EUROSTATION II  
Victor Hortaplein, 40/ 40  
B-1060 Brussel  
Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)  
e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Bij adolescenten en volwassenen is het dosis-respons effect niet geheel duidelijk. De halfwaardetijd bij een overdosering is 1,5 tot 3 uur.

### Symptomen

De meeste patiënten die een klinisch relevante hoeveelheid van NSAID's hebben ingenomen zullen alleen maar misselijkheid, braken, buikpijn, of meer zelden diarree krijgen. Tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloeding zijn ook mogelijk. Bij meer ernstige vergiftiging uit de toxiciteit zich in het centraalzenuwstelsel, zichtbaar als duizeligheid, sufheid, en af en toe excitatie en disoriëntatie of coma. Af en toe ontwikkelen patiënten convulsies. Bij ernstige vergiftiging kan metabole acidose optreden en de protrombine tijd/INR kan zijn verlengd, waarschijnlijk door interferentie met de acties

van circulerende stollingsfactoren. Acut nierfalen en leverbeschadiging kan optreden. Exacerbatie van astma is mogelijk in astma patiënten.

### **Therapeutische maatregelen**

Het management moet symptomatisch en ondersteunend zijn, inclusief het onderhouden van het openhouden van de luchtwegen en het controleren van hartklachten en vitale functies totdat de patiënt stabiel is. Overweeg orale toediening van actieve kool als de patiënt zich binnen 1 uur na inname van een potentieel toxische hoeveelheid presenteert.

Als convulsies vaak voorkomen of verlengd zijn moeten ze worden behandeld met intraveneus diazepam of lorazepam. Geef bij astma middelen die de bronchiën verwijden.

Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: ontstekingsremmende en antireumatische geneesmiddelen, niet-steroiden; propionzuurderivaat. ATC-code: M01A E01.

#### Werkingsmechanisme

Ibuprofen is een fenypropionzuurderivaat NSAID dat zijn effectiviteit heeft aangetoond door inhibitie van de prostaglandine synthese. In mensen vermindert ibuprofen ontstekingspijn, zwelling en koorts.

Verder remt ibuprofen reversibel de trombocytenaggregatie.

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**

#### Absorptie

Ibuprofen wordt snel opgenomen uit het maagdarmkanaal, piekplasmaconcentraties worden na 1-2 uur bereikt na toediening van conventionele filmomhulde tabletten met ibuprofen. Ibuprofen wordt echter sneller opgenomen uit het maagdarmkanaal na toediening van Ibrucaps 400 mg capsules, zacht, met piekplasmaconcentraties die worden bereikt na ongeveer 46 minuten na inname zonder voedsel.

Indien ibuprofen met voedsel wordt ingenomen, worden piekplasmaconcentraties waargenomen 1-2 uur na toediening van conventionele filmomhulde tabletten.

#### Distributie

De eiwitbinding van ibuprofen is ongeveer 99%.

#### Eliminatie

Na een orale dosis wordt 75-85% van de ibuprofen uitgescheiden via de nieren tijdens de eerste 24 uur (met name in de vorm van twee metabolieten). Het restant wordt uitgescheiden in de feces na excretie door de gal. De excretie is volledig binnen 24 uur.

De halfwaardetijd van ibuprofen is ongeveer 2 uur.

In een beperkt aantal studies is ibuprofen in de moedermelk aangetoond in zeer lage concentraties.

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

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen in dierexperimenten bestond voornamelijk uit laesies en ulceraties in het maagdarmkanaal.

*In-vitro* en *in-vivo* studies gaven geen klinisch relevant bewijs voor mutagene effecten van ibuprofen. Bij studies in ratten en muizen werd geen bewijs gevonden voor carcinogene effecten van ibuprofen.

Ibuprofen leidde tot inhibitie van de ovulatie bij konijnen alsook tot verstoring van implantaties bij verscheidene diersoorten (konijn, rat, muis). Experimentele studies in ratten en konijnen hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert. Na toediening van voor de moeder toxische doseringen werd een verhoogde incidentie van misvormingen (ventriculair septum defecten) waargenomen bij de nakomelingen van ratten.

In dierstudies is waargenomen dat het gebruik van NSAID's, die bekend staan om het remmen van de prostaglandine synthese, de incidentie van dystocia en vertraagde bevalling kan verhogen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Macrogol 600  
Kaliumhydroxide  
Gezuiverd water

#### Capsule wand

Gelatine  
Vloeibaar sorbitol, gedeeltelijk gedehydrateerd (E420)

#### Inkt

Opacode WB zwart NS-78-17821 \*

\*de inkt bevat: zwart ijzeroxide, HPMC 2910/Hypromellose 6cP

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Bewaren beneden 25°C.

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

Blisterverpakking van PVC/PE/PVdC/Al, verpakt in kartonnen doosjes.

Elk doosje bevat 4, 10, 20 of 30 capsules in blisters.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Apotex Europe BV  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nederland

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

BE461591

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 29/08/2014  
Datum van hernieuwing van de vergunning : 12/06/2017 (CRD)

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

Datum van herziening van de tekst : 11/2019.  
Datum van laatste goedkeuring van de tekst : 01/2020.