

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibucaps 200 mg zachte capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 200 mg ibuprofen.

Hulpstoffen met bekend effect:

- Vloeibare sorbitol, gedeeltelijk gedehydroreerd (E420): 55,63 mg/capsule.
- De bron van lecithine is soja-olie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, zacht.

Een lichtgele, ovale (maat 8,5) transparante, zachte gelatine capsule bedrukt met "I200" in witte inkt.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Voor de kortdurende symptomatische behandeling van lichte tot matige pijn zoals hoofdpijn, pijn bij de menstruatie, tandpijn, koorts en pijn bij een verkoudheid.

Ibucaps is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 20 kg (rond de 6 jaar oud).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Voor oraal gebruik en uitsluitend voor kortdurend gebruik.

Bijwerkingen kunnen beperkt worden door de laagste dosis in te nemen gedurende de kortste periode die nodig is om de symptomen te verlichten (zie rubriek 4.4).

Geschikt voor volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 20 kg (rond de 6 jaar oud).

##### Wijze van toediening

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

##### **Volwassenen en adolescenten $\geq 40$ kg:**

Startdosis, 200 mg of 400 mg ibuprofen. Indien nodig mag een extra dosis van 1 tot 2 capsules (200 mg tot 400 mg) worden ingenomen. Het overeenstemmende toedieningsinterval hangt af van de symptomen en de aanbevolen maximale dagdosering. Het moet minstens 6 uur bedragen met een dosis van 400 mg en niet minder dan 4 uur met een dosis van 200 mg. Neem niet meer dan 1.200 mg ibuprofen binnen een periode van 24 uur in.

Lichaamsgewicht	Enmalige dosis in aantal	Maximale dagdosering in
-----------------	--------------------------	-------------------------

	<b>capsules</b>	<b>aantal capsules</b>
≥40 kg Adolescenten, volwassenen en ouderen	1 of 2 capsules (gelijk aan 200 mg of 400 mg ibuprofen)	6 capsules (gelijk aan 1.200 mg ibuprofen)

### **Kinderen ≤ 39 kg:**

Ibucaps mag alleen worden gebruikt bij kinderen met een lichaamsgewicht van minstens 20 kg. De maximale dagdosering van ibuprofen is 20 mg – 30 mg ibuprofen per kg lichaamsgewicht, verdeeld over 3 tot 4 innames met een toedieningsinterval van 6 tot 8 uur. De aanbevolen maximale dagdosering mag niet worden overschreden. Een maximale dosering van 30 mg/kg ibuprofen binnen een periode van 24 uur mag niet worden overschreden. Wat Ibucaps voor kinderen betreft, is de volgende informatie over de toediening van toepassing:

<b>Lichaamsgewicht</b>	<b>Enmalige dosis in aantal capsules</b>	<b>Maximale dagdosering in aantal capsules</b>
Kinderen 20 kg – 29 kg	1 capsule (gelijk aan 200 mg ibuprofen)	3 capsules (gelijk aan 600 mg ibuprofen)
Kinderen 30 kg – 39 kg	1 capsule (gelijk aan 200 mg ibuprofen)	4 capsules (gelijk aan 800 mg ibuprofen)

Als het product langer nodig is dan 3 dagen voor koorts of meer dan 4 dagen voor een behandeling tegen pijn, of als de symptomen verergeren, moet de patiënt geadviseerd worden om een arts te raadplegen.

Indien kinderen of adolescenten dit geneesmiddel langer nodig hebben dan 3 dagen, of als de symptomen verergeren, dient een arts te worden geraadpleegd.

Voor patiënten met een gevoelige maag wordt aanbevolen om Ibucaps samen met voedsel in te nemen.

Inname van Ibucaps 200 mg capsule, zacht, kort na een maaltijd kan de beginactie worden uitgesteld. In dat geval mag geen extra dosis van Ibucaps worden ingenomen dan wat er in rubriek 4.2 (Dosering) staat of tot het overeenstemmende toedieningsinterval verstreken is.

### **Speciale patiëntengroepen**

#### *Pediatrische patiënten*

Voor het gebruik bij kinderen, zie ook rubriek 4.3.

#### *Ouderen*

Een speciale aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk. Oudere patiënten moeten zorgvuldig worden gevolgd gezien het profiel van mogelijke bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Een verlaging van de dosering is niet vereist bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie (patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

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

Een verlaging van de dosering is niet vereist bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie (patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Kauw de tabletten niet.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof 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 (ASZ), ibuprofen of andere niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's).

- Actieve maagzweer/-bloeding of voorgeschiedenis van recidiverende maagzweer/-bloeding (twee of meer afzonderlijke episoden van bewezen ulceratie of bloeding).
- Voorgeschiedenis van maagdarmbloedingen of –perforatie gerelateerd aan eerdere behandeling met NSAID's.
- Patiënten met ernstig leverfalen, ernstig nierfalen of ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV) (zie rubriek 4.4).
- Kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 20 kg.
- Patiënten met cerebrovasculaire of andere actieve bloeding.
- Patiënten met onopgehelderde stoornissen in de bloedaanmaak.
- Patiënten met een ernstige uitdroging (veroorzaakt door braken, diarree of onvoldoende vochtinname).
- Tijdens de laatste drie maanden van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen kunnen worden geminimaliseerd door de laagste doeltreffende dosering gedurende een zo kort mogelijke tijd te gebruiken, de tijd nodig om de symptomen te controleren (zie hieronder effecten op het maag-darmkanaal en het cardiovasculaire systeem).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bepaalde aandoeningen, omdat die zouden kunnen verergeren:

- 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) (zie rubriek 4.8).
- Hypertensie en/of hartfunctiestoornis, aangezien de nierfunctie kan verslechteren (zie rubrieken 4.3 en 4.8).
- Nierfunctiestoornis (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 overgevoelighedsreacties bij gebruik van Ibucaps.
- 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.
- Bij kinderen en adolescenten die uitgedroogd zijn, bestaat er een risico op nierinsufficiëntie.

#### Gastro-intestinale (GI) veiligheid

Gelijktijdig gebruik met NSAID's, waaronder selectieve cyco-oxygenase-2 remmers moet worden vermeden (zie rubriek 4.5) omdat die aandoeningen kunnen verergeren.

#### Ouderen

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

#### Respiratoir

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

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

GI bloeding, ulceratie of perforatie, die fataal kunnen zijn, werden gerapporteerd met alle NSAID's om het even wanneer tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of voorgeschiedenis van ernstige GI evenementen.

Indien een GI bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die ibuprofen gebruiken, moet de behandeling worden gestaakt.

Het risico op een GI bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij verhoging van de NSAID dosering 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 GI toxiciteit, in het bijzonder ouderen, moeten elke ongebruikelijke buikklachten (vooral GI bloeding) melden, in het bijzonder in de beginfasen van de behandeling.

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

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).

#### Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) zijn gemeld, waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson (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).

In uitzonderlijke gevallen kan varicella ernstige infectieuze complicaties van de huid en de 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 niet te gebruiken.

#### Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Ibucaps 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 Ibucaps 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.

#### Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Voorzichtigheid (overleg 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 suggereren dat het gebruik van ibuprofen, in het bijzonder bij hoge doseringen (2400 mg per dag) geassocieerd kan worden met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). In het algemeen suggereren epidemiologische studies niet dat lage doseringen van ibuprofen (bijv.  $\leq 1200$  mg per dag) geassocieerd zijn met een toegenomen risico 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 en 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.

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

#### Andere opmerkingen

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

Ibuprofen, de werkzame stof van Ibucaps kan de functie van de bloedplaatjes (plaatjesaggregatie) tijdelijk remmen. Daarom wordt er aanbevolen patiënten met stollingsstoornissen zorgvuldig te volgen.

Bij langdurig gebruik van elk type pijnstiller 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 medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH) moet worden vermoed bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of wegens) het regelmatig gebruik van geneesmiddelen voor hoofdpijn.

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.

Bij concomiterend gebruik van alcohol met NSAID's, kunnen de bijwerkingen van de werkzame stof, vooral de bijwerkingen op het maag-darmkanaal of the centrale zenuwstelsel, toenemen.

#### Ibucaps bevat sorbitol

Dit geneesmiddel bevat 55,63 mg sorbitol per capsule. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

#### Ibucaps bevat lecithine (van oorsprong sojaolie)

Dit geneesmiddel bevat sojalecithine. Patiënten die allergisch zijn voor pinda of soja mogen dit geneesmiddel niet innemen.

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

#### **Concomiterend gebruik met ibuprofen: Mogelijke bijwerkingen:**

Andere NSAID's met inbegrip van salicylaten: Concomiterend gebruik van meerdere NSAID's kan het risico op gastro-intestinale ulcera en bloeding verhogen door een synergetisch effect. Daarom moet een concomiterend gebruik van ibuprofen met andere NSAID's vermeden worden (zie rubriek 4.4).

Digoxine: NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de GFR verlagen en de plasmaglycosidespiegel verhogen. Concomiterend gebruik van Ibucaps met digoxine-preparaten kan de serumspiegel van digoxine verhogen. Bij correct gebruik (gedurende hoogstens 4 dagen) is een controle van de serumspiegel van digoxine in de

	regel niet vereist.
<u>Corticosteroiden:</u>	Hoger risico op bijwerkingen, vooral op het maag-darmkanaal (gastro-intestinale ulceratie of bloeding) (zie rubriek 4.4).
<u>Plaatjesremmers:</u>	Hoger risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
<u>Acetylsalicylzuur dosering:</u>	<u>(lage</u> 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 trombocytenuitstrooming, 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).
<u>Anticoagulantia:</u>	NSAID's kunnen het effect van anticoagulantia zoals warfarine verhogen (zie rubriek 4.4).
<u>Fenytoïne:</u>	Concomiterend gebruik van Ibucaps met fenytoïnepreparaten kan de serumspiegel van fenytoïne verhogen. Bij correct gebruik (gedurende hoogstens 4 dagen) is een controle van de serumspiegel van fenytoïne in de regel niet vereist.
<u>Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):</u>	Hoger risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
<u>Lithium:</u>	Concomiterend gebruik van Ibucaps met lithiumpreparaten kan de serumspiegel van lithium verhogen. Bij correct gebruik (gedurende hoogstens 4 dagen) is een controle van de serumspiegel van lithium in de regel niet vereist.
<u>Probenecide en sulfinpyrazon:</u>	Geneesmiddelen die probenecide en sulfinpyrazon bevatten, kunnen de excretie van ibuprofen vertragen.
<u>Diuretica, ACE-remmers, bètablokkers en angiotensine II-receptorantagonisten:</u>	NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. Uitgedroogde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan gelijktijdige toediening van ACE-remmers, een bètablokker of een angiotensine II-receptorantagonist en geneesmiddelen die het cyclo-oxygenase remmen, resulteren in een verdere verslechtering van de nierfunctie met mogelijk een acute nierinsufficiëntie, die gewoonlijk reversibel is. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van de combinatie, vooral bij ouderen. De patiënten moeten voldoende vocht innemen en na de start van een concomitante behandeling en periodiek daarna moet worden overwogen om de nierfunctie te monitoren. Diuretica kunnen het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen.
<u>Kaliumsparende diuretica:</u>	Concomiterende toediening van Ibucaps en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie (controle van het serumkalium wordt aanbevolen).
<u>Methotrexaat:</u>	Er zijn aanwijzingen van een mogelijke stijging van de

plasmaconcentraties van methotrexaat. Toediening van Ibucaps binnen 24 uur voor of na toediening van methotrexaat kan de concentratie van methotrexaat en de toxiciteit ervan verhogen.

Ciclosporine: Het risico op een nierbeschadiging door ciclosporine neemt toe bij concomiterende toediening van bepaalde niet-steroidale ontstekingsremmende middelen. Dat effect kan evenmin worden uitgesloten met een combinatie van ciclosporine en ibuprofen.

Tacrolimus: Mogelijk hoger risico op nefrotoxiciteit als beide geneesmiddelen samen worden toegediend.

Zidovudine: Er zijn aanwijzingen van een verhoogd risico op hemartrose en hematoom bij HIV (+) hemofiliepatiënten die een gelijktijdige behandeling krijgen met zidovudine en ibuprofen.

Sulfonylureumderivaten: In klinische studies werden interacties vastgesteld tussen niet-steroidale anti-inflammatoire middelen en antidiabetica (sulfonylureumderivaten). Hoewel er tot nog toe geen interacties werden beschreven tussen ibuprofen en sulfonylureumderivaten, wordt veiligheidshalve aanbevolen om de bloedglucosewaarden te checken bij concomiterende inname.

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.

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 dosering 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 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 implantatie en een hogere embryofetale 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 (zie rubriek 5.3).

Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van ibuprofen oligohydramnion veroorzaken als gevolg van foetale nierdysfunctie. Dit kan kort na de start van de behandeling optreden en is meestal omkeerbaar na stopzetting. Bovendien zijn er meldingen geweest van ductus arteriosusvernauwing na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling.

Daarom mag ibuprofen niet worden toegediend tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap 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. Prenatale monitoring voor oligohydramnion en ductus arteriosusvernauwing moet worden overwogen na blootstelling aan ibuprofen gedurende enkele dagen vanaf zwangerschapsweek 20. Ibuprofen dient te worden gestaakt als oligohydramnion of ductus arteriosusvernauwing wordt gevonden.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers

- de foetus blootstellen aan:
  - cardiopulmonale toxiciteit (premature constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
  - nierfunctiestoornis (zie hierboven)
  
- de moeder en de pasgeborene op het einde van de zwangerschap blootstellen aan:
  - mogelijke verlenging van de bloedingsdij, een aggregatieremmend effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
  - remming van de baarmoedercontracties, wat leidt tot een uitgestelde of verlengde bevalling.

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

#### Borstvoeding

Ibuprofen en zijn metabolieten verschijnen in 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 pijn en koorts doorgaans niet nodig de borstvoeding te onderbreken.

#### Vruchtbaarheid

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**

Bij een kort gebruik heeft ibuprofen geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Hoewel centrale zenuwstelsel bijwerkingen zoals slaperigheid en duizeligheid, kunnen optreden tijdens het gebruik van Ibucaps aan een hoge dosering kunnen, in individuele gevallen, de mogelijkheid om te reageren en de mogelijkheid om actief deel te nemen aan het wegverkeer en het vermogen om machines te bedienen, verminderen. Dat effect wordt versterkt door gelijktijdige consumptie van alcohol.

### **4.8      Bijwerkingen**

De lijst van de onderstaande 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 ook zeer zeldzame rapporten omvatten, hebben betrekking op een kort gebruik van dagdoseringen tot hoogstens 1.200 mg ibuprofen per os en hoogstens 1.800 mg in de vorm van suppositoria.

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 meest waargenomen bijwerkingen zijn van gastro-intestinaal aard. Peptische ulcera, perforatie of GI bloeding, soms met fatale afloop, vooral bij ouderen, zijn mogelijk (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, bloedbraken, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) werden na toediening gerapporteerd. Minder vaak werd gastritis waargenomen. Vooral het risico op gastro-intestinale bloeding is afhankelijk van het dosisbereik en de gebruiksduur.



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

Klinische studies wijzen erop dat het gebruik van ibuprofen, met name hoge doses (2.400 mg per dag), geassocieerd kan worden met een licht verhoogde kans op arteriële trombotische evenementen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst: 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>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-immuunziekten (SLE, gemengde bindweefselziekte) lijken hiervoor gevoelig te zijn.</p>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Zeer zelden	<p>Stoornissen van de bloedaanmaak (anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytose, aplastische anemie, hematolytische anemie). De eerste tekenen kunnen koorts zijn, keelpijn, oppervlakkige wonden in de mond, griepachtige klachten, ernstige vermoeidheid, neusbloedingen, huidbloeding en blauwe plekken. 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-aandoeningen</b>	Soms	<p>Overgevoelighedsreacties met huiduitslag en jeuk, evenals astma-aanvallen (mogelijk met een daling van de bloeddruk). De patiënt moet worden aangeraden om onmiddellijk een arts te waarschuwen en in dit geval geen Ibucaps meer te gebruiken.</p>
	Zeer zelden	<p>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.</p>
<b>Psychische stoornissen</b>	Zeer zelden	Psychotische reacties, depressie, zenuwachtigheid.
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Soms	Stoornissen van het centrale zenuwstelsel zoals hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid.

	Zeer zelden	Aseptische meningitis
<b>Oogaandoeningen</b>	Soms	Visusstoornissen
<b>Evenwichtsorgaan - en ooraandoeningen</b>	Zelden	Tinnitus
<b>Hartaandoeningen</b>	Zeer zelden	Hartkloppingen, hartfalen, oedeem, myocardinfarct
	Niet bekend	Kounis-syndroom
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Zeer zelden	Arteriële hypertensie, vasculities
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Vaak	Gastro-intestinale klachten zoals, pyrose, buikpijn, misselijkheid, dyspepsie, 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 diafragmachtige vernauwingen. De patiënt moet worden aangeraden om 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 onderhuidaandoeningen</b>	Soms	Verschillende huiduitslagen.
	Zeer zelden	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) zoals bulleuzereacties waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, alopecie. 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 gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), fotosensitiviteitsreacties.
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</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	Gedaald hemoglobinegehalte.

### 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

[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**

### Pediatrische patiënten

Bij kinderen kan ingestie van meer dan 400 mg/kg ibuprofen symptomen veroorzaken.

Bij volwassenen is het dosis-responseeffect minder duidelijk. De halfwaardetijd bij een overdosering is 1,5 - 3 uur.

### Symptomen van een intoxicatie

De meeste patiënten die klinisch belangrijke hoeveelheden NSAID's hebbeningeslikt, zullen enkel nausea, braken, buikpijn en minder vaak diarree ontwikkelen. Nystagmus, wazig zicht, tinnitus, hoofdpijn en maag-darmbloeding zijn ook mogelijk. Bij een ernstigere intoxicatie wordt toxiciteit van het centrale zenuwstelsel gezien met vertigo, duizeligheid, sufheid, af en toe opwindings, desoriëntatie (bij kinderen ook myoclonische aanvallen ) of coma. Af en toe ontwikkelen patiënten convulsies. Bij een ernstige vergiftiging kan hyperkaliëmie en metabole acidose optreden en kan de protrombintijd/INR toenemen, waarschijnlijk door interferentie met de effecten van circulerende stollingsfactoren.

Acuut nierfalen en leverbeschadiging kan optreden. Exacerbatie van astma is mogelijk bij astmapatiënten. Verder kan er sprake zijn van hypotensie, ademhalingsdepressie en cyanose .

### Therapeutische maatregelen bij een intoxicatie

Er bestaat geen specifiek antidotum.

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. Overweeg orale toediening van actieve kool of een maagspoeling als de patiënt zich aanmeldt binnen 1 uur na inname van een potentieel toxische hoeveelheid. Als ibuprofen al is geabsorbeerd, kunnen alkalische substanties worden toegediend om de excretie van ibuprofenzuur in de urine te verhogen. Indien frequent of langdurig, moeten convulsies worden behandeld met intraveneus diazepam of lorazepam. Geef bronchodilatoren voor astma. 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.

Ibuprofen bezit analgetische, antipyretische en anti-inflammatoire eigenschappen.

### Werkingsmechanisme

Ibuprofen is een niet-steroidaal ontstekingsremmend middel (NSAID) dat in de klassieke diersmodellen van experimentele ontsteking efficiënt is gebleken via remming van de prostaglandinesynthese. Bij de mens vermindert ibuprofen door ontsteking veroorzaakte pijn, zwelling en koorts. Bovendien remt ibuprofen de door ADP en collageen opgewekte plaatjesaggregatie en die remming is reversibel.

Experimentele gegevens wijzen erop 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 één enkele dosis ibuprofen 400 mg werd ingenomen binnen de 8 uur voor of binnen 30 minuten na inname van acetylsalicylzuur met onmiddellijke 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).

De klinische werkzaamheid van ibuprofen is aangetoond voor pijn zoals hoofdpijn, kiespijn en menstratiepijn en koorts; en verder bij patiënten met pijn en koorts door griep en verkoudheid en bij pijnmodellen zoals keelpijn, spierpijn of blauwe plekken en rugpijn.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening wordt ibuprofen gedeeltelijk in de maag geabsorbeerd en daarna volledig in de dunne darm.

### Distributie

Piekplasmaconcentraties worden bereikt 1-2 uur na orale toediening van een farmaceutische vorm (tablet) met normale afgifte. Ibuprofen wordt echter sneller opgenomen uit het maagdarmkanaal na toediening van Ibucaps 200 mg capsule, zacht. In 2 farmacokinetische studies, werden de piekplasmaconcentraties (T<sub>max</sub>) voor ibuprofenzuur tabletten bereikt na 60 en 90 min, vergeleken met respectievelijk 35 en 40 min voor Ibucaps 200 mg capsule, zacht. C<sub>max</sub> wordt tweemaal sneller bereikt met Ibucaps 200 mg capsule, zacht in vergelijking met een farmaceutische vorm (tablet) met normale afgifte. Ibuprofen wordt meer dan 8 uur na toediening van Ibucaps 200 mg capsule, zacht in het plasma gedetecteerd.

### Biotransformatie / Eliminatie

Na metabolisatie in de lever (hydroxylering, carboxylering) worden de farmacologisch inactieve metabolieten volledig geëlimineerd, hoofdzakelijk via de nieren (90%), maar ook via de gal. De eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde mensen en patiënten met lever- en nierlijden is respectievelijk 1.8 – 3.5 uur; de plasma-eiwitbinding is ongeveer 99%.

In beperkte studies verschijnt ibuprofen in zeer lage concentraties in de moedermelk.

## 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 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. Toediening van prostaglandinesynthese inhibitoren bij dieren resulteert in een toename van pre- en postimplantatie verlies en van het embryofoetaalfsterven

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Vulling:

Macrogol 600

Kaliumhydroxide (E525)  
Gezuiverd water

Capsule wand:

Gelatine (E441)  
Vloeibaar sorbitol, gedeeltelijk gedehydreerd (E420)  
Gezuiverd water

Drukinkt:

Opacode NS-78-18011  
Namen van de drukinkt onderdelen  
Gezuiverd water  
Titaandioxide (E171)  
Propyleenglycol (E1520)  
Isopropyl alcohol  
HPMC 2910/Hypromellose 3cP

Sporenelementen:

Isopropyl alcohol  
Middenlange keten triglyceriden  
Sojalecithine

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

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

Een blisterverpakking bestaande uit opake witte polyvinylchloride (PVC) / polyethyleen (PE) / polyvinylideenchloride (PVDC) laminaat, warmte verzegelde aluminiumfolie.  
De blisterverpakkingen zijn verpakt in kartonnen dozen.

Elk doosje bevat 10, 20 of 30 capsules.

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**

Aurobindo N.V.,  
E. Demunterlaan 5 box 8,  
1090 Brussel

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

BE472897

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 09/04/2015

Datum van hernieuwing van de vergunning : 04/11/2019

**10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst : 01/2024.

Datum van goedkeuring van de tekst : 03/2024.