

### **Bijlage III**

#### **Wijzigingen die zijn aangebracht aan relevante delen van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter**

*Opmerking:*

Deze wijzigingen aan de relevante delen van de Samenvatting van de productkenmerken en de Bijsluiter zijn het resultaat van de verwijzingsprocedure.

De productinformatie kan daarna worden bijgewerkt door competente autoriteiten van de Lidstaten, in samenwerking met het Referentie Lidstaat, in overeenstemming met de procedures die staan vermeld in hoofdstuk 4 van titel III van Richtlijn 2001/83/EC.

## Voor alle Ibuprofen-bevattende producten

### A. Samenvatting van de productkenmerken

#### Rubriek 4.2 - Dosering en wijze van toediening

*[De rubriek moet worden aangepast om de volgende tekst weer te geven]*

[...]

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).

[...]

#### Rubriek 4.3 - Contra-indicaties

*[De rubriek moet worden aangepast om de volgende tekst weer te geven]*

[...]

Ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV)

[...]

#### Rubriek 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

*[De rubriek moet worden aangepast om de volgende tekst weer te geven]*

[...]

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.

[...]

#### Rubriek 4.5 - Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

*[De rubriek moet worden aangepast om de volgende tekst weer te geven]*

[...]

##### 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 trombocytenuitstroom, 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).

[...]

#### **Rubriek 4.8 - Bijwerkingen**

*[De rubriek moet worden aangepast om de volgende tekst weer te geven]*

[...]

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).

[...]

#### **Rubriek 5.1 - Farmacodynamische eigenschappen**

*[De rubriek moet worden aangepast om de volgende tekst weer te geven]*

[...]

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstroom, 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 trombocytenuitstroom 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).

[...]

### **B. Bijsluiter**

#### **Rubriek 2 - Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

[...]

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

*[De rubriek moet worden aangepast om de volgende tekst weer te geven]*

[...]

Ontstekingsremmers/pijnstillers zoals ibuprofen kunnen in verband worden gebracht met een klein verhoogd risico op hartaanval of beroerte, met name bij hoge doses. U mag de aanbevolen dosis of duur van de behandeling niet overschrijden.

Bespreek uw behandeling met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als u:

- hartproblemen heeft, inclusief hartfalen, angina (pijn op de borst), of als u een hartaanval, een bypass-operatie, perifere arteriële ziekte (slechte circulatie in benen of voeten als gevolg van nauwe of geblokkeerde aders) of een beroerte (inclusief 'mini-beroerte' of transiënte ischemische attack 'TIA') heeft gehad.
- hoge bloeddruk, diabetes of hoog cholesterol heeft, een familiegeschiedenis met hartproblemen of beroerte heeft, of als u rookt.

[...]

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

*[De rubriek moet worden aangepast om de volgende tekst weer te geven]*

[...]

[Fantasiernaam] kan invloed hebben op of beïnvloed worden door andere medicijnen. Bijvoorbeeld:

[...]

- bloedverdunners (dat zijn middelen die bloedstolling voorkomen, bijv. aspirine/acetylsalicylzuur, warfarine, ticlopidine)
- bloeddrukverlagers (ACE-remmers zoals captopril, bèta-blokkers zoals atenolol, angiotensine-II receptor-antagonisten, zoals losartan)

[...]

Enkele andere geneesmiddelen kunnen ook invloed hebben op, of beïnvloed worden door, de behandeling met [Fantasiernaam]. Raadpleeg daarom altijd uw arts of apotheker voordat u [Fantasiernaam] in combinatie met andere medicijnen gebruikt.

[...]

## Voor alle dexibuprofen-houdende producten

### A. Samenvatting van de productkenmerken

#### Rubriek 4.2 - Dosering en wijze van toediening

*[De rubriek moet worden aangepast om de volgende tekst weer te geven]*

[...]

De dosering moet worden aangepast aan de ernst van de aandoening en de klachten van de patiënt. 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).

[...]

#### Rubriek 4.3 - Contra-indicaties

*[De rubriek moet worden aangepast om de volgende tekst weer te geven]*

[...]

Ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV)

[...]

#### Rubriek 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

*[De rubriek moet worden aangepast om de volgende tekst weer te geven]*

[...]

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). 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. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar omtrent het arteriële trombotisch risico van dexibuprofen, maar het is redelijk aan te nemen dat het risico bij hoge doses dexibuprofen (1200 mg/dag) gelijk is aan het risico dat overeenkomt met hoge doses ibuprofen (2400 mg/dag).

Patiënten met hypertensie die niet onder controle is gebracht, congestief hartfalen (NYHA II-III), vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte, en/of cerebrovasculaire ziekte mogen alleen met dexibuprofen worden behandeld na zorgvuldige overweging. Hoge doses (1200 mg/dag) dienen te worden vermeden.

Ook moet zorgvuldige overweging plaatsvinden voor de aanvang van langdurige behandeling van patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire gebeurtenissen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken), met name wanneer hoge doses dexibuprofen (1200 mg/dag) nodig zijn.

[...]

#### Rubriek 4.5 - Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

*[De rubriek moet worden aangepast om de volgende tekst weer te geven (als er subrubrieken zijn, moet deze tekst worden opgenomen in de relevante subrubriek, bijv. gebruik in combinatie met andere medicijnen wordt afgeraden)]*

[...]

### Acetylsalicylzuur

Gelijktijdig gebruik van dexibuprofen en acetylsalicylzuur wordt meestal niet aangeraden omdat het de kans op bijwerkingen vergroot.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect remt 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. Voor incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen klinisch relevante effecten verwacht (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor dexibuprofen, maar men kan redelijkerwijs aannemen dat een gelijksoortige interactie optreedt tussen dexibuprofen (= S(+)-ibuprofen) (dat is het farmacologisch actieve enantiomeer van ibuprofen) en lage doses acetylsalicylzuur.

[...]

### **Rubriek 4.8 - Bijwerkingen**

*[De rubriek moet worden aangepast om de volgende tekst weer te geven]*

[...]

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). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar omtrent het arteriële trombotisch risico van dexibuprofen, maar het is redelijk om aan te nemen dat het risico bij hoge doses dexibuprofen (1200 mg/dag) gelijk is aan het risico dat geassocieerd wordt met hoge doses ibuprofen (2400 mg/dag).

[...]

### **Rubriek 5.1 - Farmacodynamische eigenschappen**

*[De rubriek moet worden aangepast om de volgende tekst weer te geven]*

[...]

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect remt van lage doseringen acetylsalicylzuur op 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 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. Voor incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen klinische relevante effecten verwacht (zie rubriek 4.5). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor dexibuprofen, maar men kan redelijkerwijs aannemen dat een gelijksoortige interactie optreedt tussen dexibuprofen (= S(+)-ibuprofen) (dat is het farmacologisch actieve enantiomeer van ibuprofen) en lage doses acetylsalicylzuur.

[...]

## **B. Bijsluiter**

### **Rubriek 2 - Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

[...]

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

*[De rubriek moet worden aangepast om de volgende tekst weer te geven]*

[...]

Ontstekingsremmers/pijnstillers zoals dexibuprofen kunnen in verband worden gebracht met een klein verhoogd risico op hartaanval of beroerte, met name bij hoge doses. U mag de aanbevolen dosis of duur van de behandeling niet overschrijden.

Bespreek uw behandeling met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als u:

- hartproblemen heeft, inclusief hartfalen, angina (pijn op de borst), of als u een hartaanval, een bypass-operatie, perifere arteriële ziekte (slechte circulatie in benen of voeten als gevolg van nauwe of geblokkeerde aders) of een beroerte (inclusief 'mini-beroerte' of transiënte ischemische attack 'TIA') heeft gehad.
- hoge bloeddruk, diabetes of hoog cholesterol heeft, een familiegeschiedenis met hartproblemen of beroerte heeft, of als u rookt.

[...]

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

*[De rubriek moet worden aangepast om de volgende tekst weer te geven]*

[...]

[Fantasiennaam] kan invloed hebben op of beïnvloed worden door andere medicijnen. Bijvoorbeeld:

[...]

- bloedverdunners (dat zijn middelen die bloedstolling voorkomen, bijv. aspirine/acetylsalicylzuur, warfarine, ticlopidine)
- bloeddrukverlagers (ACE-remmers zoals captopril, bèta-blokkers zoals atenolol, angiotensine-II receptor-antagonisten zoals losartan)

[...]

Enkele andere medicijnen kunnen ook invloed hebben op, of beïnvloed worden door de behandeling met [Fantasiennaam]. Raadpleeg daarom altijd uw arts of apotheker voordat u [Fantasiennaam] in combinatie met andere medicijnen gebruikt.

[...]