1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leidapharm Ibuprofen 400mg Liquid Caps, capsules, zacht

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.

Lichtgele, transparante, ovale, zachte gelatine capsules met een logo bedrukt in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Leidapharm Ibuprofen 400 mg capsules, zacht is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten met een lichaamsgewicht van ≥40 kg (12 jaar of ouder) voor de kortdurende symptomatische verlichting van lichte tot matige pijn, zoals hoofdpijn, acute migraine met of zonder aura, spierpijn, menstruatiepijn, koorts en pijn bij een gewone verkoudheid.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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).

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

Adolescenten (12 jaar of ouder): Indien dit geneesmiddel langer dan 3 dagen moet worden gebruikt door adolescenten, of indien symptomen verergeren dient een arts geraadpleegd te worden.

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.

Als Leidapharm Ibuprofen kort na de maaltijd wordt ingenomen, kan de werking vertraagd zijn. Als dit gebeurt, neem dan niet meer ibuprofen dan wordt aangeraden in rubriek 4.2 (dosering) en wacht tot het juiste interval tussen 2 doses voorbij is.

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

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

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

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

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).

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik en uitsluitend voor kortdurend gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, pinda of soja of voor een 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 episodes 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 jonger dan 12 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bepaalde aandoeningen die kunnen verslechteren bij gebruik van ibuprofen:
- systemische lupus erythematosus en gemengde bindweefselziekte, vanwege een verhoogd risico van aseptische meningitis (zie rubriek 4.8)
- congenitale stoornis van het porfyrinemetabolisme (bijv. acute intermitterende porfyrie)
- maag-darmstelselaandoeningen en chronische inflammatoire darmziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) (zie rubriek 4.8)
- hypertensie en/of hartfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 4.8)
- 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 Leidapharm Ibuprofen 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 (zogeheten analgetisch astma), Quincke's 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.
- 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).

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties
Leidapharm Ibuprofen kan symptomen van infectie maskeren, hetgeen kan leiden tot een vertraagde start van een passende behandeling, waardoor het resultaat van de infectie wordt verergerd. Dit is waargenomen bij community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer dit middel 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.

Gastro-intestinale effecten

Gelijktijdig gebruik van Leidapharm Ibuprofen 400 mg capsules, zacht met andere NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2 remmers, verhoogt het risico van bijwerkingen en moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Ouderen
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 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 en 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 protonpomp-remmers) moet worden overwogen bij deze patiënten en bij patiënten bij wie gelijktijdige toediening noodzakelijk is van acetylsalicylzuur in lage dosering of andere middelen gebruiken die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

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

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

Indien een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die Leidapharm Ibuprofen 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).

Ernstige huidreacties
Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) zijn gemeld, waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndroom (SJS). toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn in samenhang met het gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.8). De meeste van deze reacties traden op binnen de eerste maand.

Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet het gebruik van ibuprofen onmiddellijk worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien nodig).

In uitzonderlijke gevallen kan varicella aanleiding geven tot besmettelijke ernstige complicaties van de huid en weke delen. Tot op heden kan de bijdragende rol van NSAID's bij de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Daarom wordt geadviseerd het gebruik van Leidapharm Ibuprofen 400 mg capsules, zacht te vermijden indien sprake is van varicella.

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 van ibuprofen (bijv. ≤ 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.

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 Leidapharm Ibuprofen 400 mg capsules, zacht moet de behandeling worden gestaakt. Afhankelijk van de symptomen moet gespecialiseerd personeel de medisch noodzakelijke maatregelen nemen.

Ibuprofen kan tijdelijk de trombocytenaggregatie remmen. Daarom wordt aanbevolen om patiënten met stollingsstoornissen zorgvuldig te controleren.

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

Bij langdurig gebruik van elk type pijnstiller voor hoofdpijn kan de hoofdpijn verergeren. Als deze situatie optreedt of wordt vermoed, moet medisch advies worden ingewonnen en moet de behandeling worden gestaakt. De diagnose van Medication Overuse Headache (MOH) moet worden vermoed 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.

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).

Er zijn enkele aanwijzingen dat middelen die de cyclo-oxygenase/prostaglandine synthese remmen, de vruchtbaarheid van vrouwen verminderen door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar door het staken van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Er bestaat een risico op een nierfunctiestoornis bij adolescenten die uitgedroogd zijn.

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

Acetylsalicylzuur (lage dosis)
Gelijktijdige behandeling van ibuprofen met acetylsalicylzuur wordt meestal niet aangeraden, omdat het de kans op bijwerkingen kan vergroten (zie rubriek 4.3).

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
Gelijktijdig gebruik van verschillende NSAID's kan het risico op gastro-intestinale ulcera en bloeding verhogen, als gevolg van een synergistisch effect. Het gelijktijdig gebruik van ibuprofen met andere NSAID's dient dan ook te worden vermeden (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.

Corticosteroïden
Verhoogd risico op een gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).

Trombocytenaggregatieremmers en selectieve serotonine-heropname-remmers (SSRIs)
Verhoogd risico op een gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia

NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine en ticlopidine versterken (zie rubriek 4.4).

Probenecide en sulfinpyrazon
Geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten kunnen de uitscheiding van ibuprofen vertragen.

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. gedehydreerde 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.

Kaliumsparende diuretica
Met name het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica kan het risico op hyperkaliëmie verhogen.

Methotrexaat
De toediening van Leidapharm Ibuprofen 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. Verhoogd risico van hematologische toxiciteit bij gelijktijdige toediening van NSAID's en zidovudine.

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.

Mifepriston
Na toediening van mifepriston mogen 8-12 dagen lang geen NSAID's gebruikt worden, omdat deze het effect van mifepriston kunnen verminderen.

CYP2C9-remmers
Gelijktijdige toediening van ibuprofen met CYP2C9-remmers kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9-substraat). In een studie met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers), is een verhoogde S(+)-ibuprofenblootstelling aangetoond van ongeveer 80 tot 100%. Verlaging van de ibuprofendosering moet worden overwogen wanneer krachtige CYP2C9-remmers gelijktijdig worden gebruikt, met name wanneer een hoge dosering ibuprofen gelijktijdig wordt gebruikt met voriconazol of fluconazol.

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 malformaties 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 voor 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 prostaglandine toegediend hadden gekregen.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van dit middel leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in de tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom, tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap moet ibuprofen niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als ibuprofen wordt gebruikt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren. Vanaf week

20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan dit middel worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en ductus arteriosus vernauwing uit te voeren. De behandeling met dit middel moet worden stopgezet als er oligohydramnion of ductus arteriosus vernauwing wordt vastgesteld.

In het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers
- de foetus blootstellen aan:
  - cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
  - renale disfunctie (zie hierboven)
- Bovendien kunnen de moeder en het pasgeboren kind aan het eind van de zwangerschap worden blootgesteld aan:
  - mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een aggregatie effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden
  - remming van de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

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

Borstvoeding
Ibuprofen en zijn metabolieten kunnen in lage concentraties in de moedermelk worden uitgescheiden. 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 Leidapharm Ibuprofen 400 mg capsules, zacht met de aanbevolen dosis voor bestrijding van pijn en koorts.

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 (zie rubriek 4.4).

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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
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.

Gastro-intestinaal: de meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen voorkomen (zie speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting, haematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen.
Vooral het risico van gastro-intestinale bloeding is afhankelijk van de dosering en de duur van het gebruik.

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

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).

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.

De patiënten wordt geadviseerd om direct contact op te nemen met de arts en te stoppen met het gebruik van ibuprofen, als zij symptomen opmerken van een van bovenstaande aandoeningen.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm
Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie waarmee ze optreden. Hierbij wordt de volgende conventie gebruikt:
zeer vaak (≥ 1/10);
vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)
soms (≥ 1/1000 tot < 1/100)
zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)
zeer zelden (< 1/10.000).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden	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. Als er tekenen van een infectie optreden of als deze verergeren tijdens het gebruik van Leidapharm Ibuprofen 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. 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.
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zeer zelden	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 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. Bij langdurige behandeling moet het bloedbeeld regelmatig worden gecontroleerd.
Immuunsysteem-aandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties met huiduitslag en jeuk, 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 Leidapharm Ibuprofen 400 mg capsules, zacht meer te gebruiken.
	Zeer zelden	Ernstige algehele overgevoeligheidsreacties. 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.
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Psychotische reacties, depressie, zenuwachtigheid.

Zenuwstelsel-aandoeningen	Soms	Stoornissen van het centrale zenuwstelsel zoals hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid.
Oogaandoeningen	Soms	Visusstoornissen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	Tinnitus, slechter horen
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Hartkloppingen, hartfalen, myocardinfarct
	Niet bekend	Kounis syndroom
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Arteriële hypertensie, vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Zeer zelden	Astma, bronchospasme, dyspnoe en piepend ademen.
Maagdarmstelsel-aandoeningen	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.
Lever- en gal-aandoeningen	Zeer zelden	Leverfunctiestoornis, leverbeschadiging, in het bijzonder bij langdurige behandeling, leverfalen, acute hepatitis.
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Soms	Verschillende huiduitslagen.
	Zeer zelden	Bulleuze reacties inclusief Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), alopecia. In uitzonderlijke gevallen kunnen zich tijdens

		een varicella-infectie ernstige huidinfecties en complicaties van de weke delen voordoen (zie ook "Infecties en parasitaire aandoeningen").
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS-syndroom); Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Fotosensitiviteitsreacties
Nier- en urineweg-aandoeningen	Zelden	Nierweefselbeschadiging (papilnecrose) en verhoogde urinezuurconcentraties in het bloed kunnen in zeldzame gevallen optreden. Verhoogd ureumconcentraties in het bloed.
	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.
Onderzoeken	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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

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 hoeveelheden 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. Acuut 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.
Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Ibuprofen is een fenylpropionzuurderivaat 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

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 Leidapharm Ibuprofen 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.

De eiwitbinding van ibuprofen is ongeveer 99%. 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

Inhoud capsule
Macrogol 600
Kaliumhydroxide
Gezuiverd water

Capsule wand
Gelatine
Vloeibaar sorbitol, gedeeltelijk gedehydreerd (E420)
Kan sporen van middellange keten triglyceriden en lecithine (sojabonen) bevatten.

Inkt
Opacode WB zwart NS-78-17821 *

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

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

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

Elk doosje bevat 4, 10 of 20 capsules in blisterverpakkingen.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Leidapharm B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

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

RVG 112443

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 december 2012
Datum van laatste verlenging: 04 december 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft: 3, 4.1 t/m 4.6, 4.8, 4.9 en 6.1: 02 januari 2025.