

Leidapharm Ibuprofen 400mg Liquid Caps, capsules, zacht	Module 1.3.1.1
RVG 112443	SPC
Version 2401	Page 1 of 15

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leidapharm Ibuprofen 400mg Liquid Caps, capsules, 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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik en uitsluitend voor kortdurend gebruik.

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.

	Leidapharm Ibuprofen 400mg Liquid Caps, capsules, zacht RVG 112443 Version 2401	Module 1.3.1.1 SPC Page 2 of 15
--	--	---------------------------------------

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

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:

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).

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.

Het eerder optreden van gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van NSAID gebruik. Actief, of eerder herhaaldelijk optredend maagzweer/bloeding (twee of meer duidelijke periodes 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).

	Leidapharm Ibuprofen 400mg Liquid Caps, capsules, zacht RVG 112443 Version 2401	Module 1.3.1.1 SPC Page 3 of 15
--	--	---------------------------------------

Patiënten met niet-opgehelderde stoornissen in de bloedaanmaak.

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

Het derde 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)
- 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 (zogenoeten 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.

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven. (zie rubriek 4.2, en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

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

Gastrointestinale effecten

Het gebruik van Leidapharm Ibuprofen met andere NSAIDs inclusief selectieve COX-2 remmers dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Ouderen: ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAID's, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, welke fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie:

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie, welke fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van alle NSAIDs gedurende ieder moment van de behandeling, met of zonder waarschuwende symptomen of eerder optreden van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen.

	Leidapharm Ibuprofen 400mg Liquid Caps, capsules, zacht RVG 112443 Version 2401	Module 1.3.1.1 SPC Page 4 of 15
--	--	---------------------------------------

Het risico van gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie is groter bij hogere doseringen, het eerder optreden van ulceratie, met name indien gecompliceerd door bloeding en perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling te starten met de laagst beschikbare dosering. Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijv. misoprostol of protonpomp-remmers) dient bij deze patiënten overwogen te worden, alsmede ook bij patiënten die tegelijkertijd lage doseringen acetylsalicylzuur nodig hebben of andere geneesmiddelen gebruiken die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie rubriek 4.5).

Patiënten die eerder last hadden van gastro-intestinale toxiciteit, met name ouderen, dienen ieder ongebruikelijk abdominaal symptoom (met name bloeding) te melden, met name bij het begin van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico van ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropname-remmers en middelen die de plaatjesaggregatie tegengaan zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Wanneer gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die Leidapharm Ibuprofen 400 mg capsules, zacht krijgen, dient behandeling gestopt te worden.

NSAIDs dienen met terughoudendheid gebruikt te worden bij patiënten met gastro-intestinale ziekten in de anamnese (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

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen is voorzichtigheid geboden (overleg met arts of apotheker) voorafgaand aan de behandeling. Vochtretentie, hypertensie en oedeem zijn gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's.

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.

	Leidapharm Ibuprofen 400mg Liquid Caps, capsules, zacht RVG 112443 Version 2401	Module 1.3.1.1 SPC Page 5 of 15
--	--	---------------------------------------

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

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)

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).

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.

Overige 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.

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.

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 NSAIDs 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.

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

Langdurig gebruik van elk type pijnstiller bij hoofdpijn kan bestaande hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of vermoed wordt, moet men een arts raadplegen en moet de behandeling worden stopgezet. Bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of tengevolge van) het regelmatig gebruik van medicatie bij hoofdpijn, dient men rekening te houden met de diagnose hoofdpijn als gevolg van overmatig gebruik van medicatie.

	Leidapharm Ibuprofen 400mg Liquid Caps, capsules, zacht RVG 112443 Version 2401	Module 1.3.1.1 SPC Page 6 of 15
--	--	---------------------------------------

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 (meer dan 75 mg per dag), aangezien dit het risico op bijwerkingen kan vergroten (zie rubriek 4.3).
- 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 trombocytenuitstroomremmer, omdat dit het risico op een gastro-intestinale bloeding kan verhogen en daarmee het voordeel om acetylsalicylzuur te gebruiken kan verlagen.
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).
- Plaatjesaggregatie-remmers en selectieve serotonine-heropname-remmers (SSRIs): toegenomen risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
- Corticosteroïden: toegenomen risico op gastro-intestinale ulceratie en 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. gedehydrateerde 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.

	Leidapharm Ibuprofen 400mg Liquid Caps, capsules, zacht RVG 112443 Version 2401	Module 1.3.1.1 SPC Page 7 of 15
--	--	---------------------------------------

- Anticoagulantia: NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine en ticlopidine versterken (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 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.
- 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.

Experimentele data geven aan dat ibuprofen het effect van een lage dosis aspirine op de trombocytenuitstrooming kan remmen, wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. Echter, de beperktheid van deze gegevens en de onzekerheden met betrekking tot extrapolatie van *ex-vivo* data naar de klinische situatie houden in dat er geen harde conclusies kunnen worden getrokken in geval van regelmatig ibuprofen gebruik, en een klinisch relevant effect onwaarschijnlijk wordt geacht in geval van incidenteel ibuprofen gebruik (zie rubriek 5.1).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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.

Zwangerschap:

	Leidapharm Ibuprofen 400mg Liquid Caps, capsules, zacht RVG 112443 Version 2401	Module 1.3.1.1 SPC Page 8 of 15
--	--	---------------------------------------

Remming van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden.

Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen op en cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandinesyntheseremmer in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling.

Het toedienen van prostaglandine synthesesremmer in dieren, resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandine synthesesremmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese.

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.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers

- de foetus blootstellen aan:
 - cardiopulmonale toxiciteit (voortijdig vernauwing/sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
 - renale disfunctie (zie hierboven)
- en kunnen de moeder en neonaat aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:
 - mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect wat zelfs bij zeer lage dosering kan voorkomen
 - remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Tengevolge hiervan is ibuprofen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie 4.3).

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 Leidapharm Ibuprofen 400 mg capsules, zacht met de aanbevolen dosis.

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

	Leidapharm Ibuprofen 400mg Liquid Caps, capsules, zacht	Module 1.3.1.1
	RVG 112443	SPC
	Version 2401	Page 9 of 15

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.

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.

Oedeemvorming, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in associatie met behandeling met NSAID's.

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 ($< 1/10.000$).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en infestaties

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

	Leidapharm Ibuprofen 400mg Liquid Caps, capsules, zacht	Module 1.3.1.1
	RVG 112443	SPC
	Version 2401	Page 10 of 15

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

Overgevoelighedsreacties 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 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.

Psychische stoornissen

Zeer zelden

Psychotische reacties, depressie, zenuwachtigheid.

Zenuwstelsel-aandoeningen

Soms

Stoornissen van het centrale zenuwstelsel zoals hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid.

	Leidapharm Ibuprofen 400mg Liquid Caps, capsules, zacht	Module 1.3.1.1
	RVG 112443	SPC
	Version 2401	Page 11 of 15

Oogaandoeningen	Soms	Visusstoornissen
Evenwichtsorganen ooraandoeningen	Zelden	Tinnitus
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Hartkloppingen, hartfalen, myocardinfarct
	Niet bekend	Kounis syndroom
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Arteriële hypertensie
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	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, 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"). Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS)

	Leidapharm Ibuprofen 400mg Liquid Caps, capsules, zacht	Module 1.3.1.1
	RVG 112443	SPC
	Version 2401	Page 12 of 15

	Niet bekend	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Fotosensitiviteitsreacties
Nier- en urineweg-aandoeningen	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.
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).

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.

Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden.

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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

	Leidapharm Ibuprofen 400mg Liquid Caps, capsules, zacht RVG 112443 Version 2401	Module 1.3.1.1 SPC Page 13 of 15
--	--	--

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ontstekingsremmende en antireumatische geneesmiddelen, niet-steroiden; 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 trombocytenuitstrooming.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstrooming, 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 trombocytenuitstrooming 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 maag-darmkanaal, piekplasmaconcentraties worden na 1-2 uur bereikt na toediening van conventionele filmomhulde tabletten met ibuprofen. Ibuprofen wordt echter sneller opgenomen uit het maag-darmkanaal 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 maag-darmkanaal.

	Leidapharm Ibuprofen 400mg Liquid Caps, capsules, zacht RVG 112443 Version 2401	Module 1.3.1.1 SPC Page 14 of 15
--	--	--

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 gedehydreerd (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

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

Leidapharm Ibuprofen 400mg Liquid Caps, capsules, zacht	Module 1.3.1.1
RVG 112443	SPC
Version 2401	Page 15 of 15

Elk doosje bevat 4, 10 of 20 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

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/HERNIEUWING 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 de rubrieken 4.4 en 4.8; 8 februari 2024