SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg, zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 200 mg ibuprofen.

Hulpstoffen met bekend effect:
- Vloeibaar sorbitol, gedeeltelijk gedehydreerd (E420): 55,63 mg per 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 gelatinecapsule met "I200" geprint in witte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de symptomatische kortetermijnbehandeling van lichte tot matige pijn, zoals hoofdpijn, menstruatiepijn, kiespijn en koorts en pijn bij verkoudheid.

Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen met een lichaamsgewicht vanaf 20 kg (rond 6 jaar oud).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Wijze van toediening:

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

Volwassenen en adolescenten ≥ 40 kg:
Aanvangsdosis, 200 mg of 400 mg ibuprofen. Indien nodig kunnen extra doses van l of 2 capsules (200 mg of 400 mg ibuprofen) worden genomen. Het betreffende doseringsinterval dient in lijn met de waargenomen symptomen en de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis te worden gekozen. Voor de dosis van 400 mg dient het doseringsinterval niet minder dan 6 uur te zijn en voor de dosis van 200 mg dient het doseringsinterval niet minder dan 4 uur te zijn. Neem in totaal niet meer dan 1200 mg ibuprofen in per 24 uur.

Lichaamsgewicht	**Enkele dosis in aantal capsules**	**Maximale dagelijkse dosis in aantal capsules**
≥ 40 kg Adolescenten, volwassenen en ouderen	1 of 2 capsules (equivalent aan 200 mg of 400 mg ibuprofen)	6 capsules (equivalent aan 1200 mg ibuprofen)

Kinderen ≤ 39 kg:
Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg dient uitsluitend te worden gebruikt voor kinderen met ten minste 20 kg lichaamsgewicht. De maximale totale dagelijkse dosis ibuprofen is 20-30 mg per kg lichaamsgewicht, verdeeld in 3 tot 4 enkele doses met doseringsintervallen van 6 tot 8 uur. De maximale aanbevolen dagelijkse dosis mag niet worden overschreden. Een totale dosis van 30 mg/kg ibuprofen dient in geen enkele periode van 24 uur te worden overschreden. Voor Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg zijn de volgende instructies voor dosering van toepassing op kinderen:

Lichaamsgewicht	**Enkele dosis in aantal capsules**	**Maximale dagelijkse dosis in aantal capsules**
Kinderen 20 kg – 29 kg	1 (equivalent aan 200 mg ibuprofen)	3 (equivalent aan 600 mg ibuprofen)
Kinderen 30 kg – 39 kg	1 (equivalent aan 200 mg ibuprofen)	4 (equivalent aan 800 mg ibuprofen)

Als dit geneesmiddel meer dan 3 dagen voor het behandelen van koorts of meer dan 4 dagen voor het behandelen van pijn nodig is, of als de symptomen verergeren wordt de patiënt geadviseerd een arts te raadplegen.
Wanneer dit product langer dan 3 dagen nodig is voor kinderen en adolescenten of wanneer symptomen verergeren dient een arts te worden geraadpleegd.

Voor patiënten met een gevoelige maag is het raadzaam Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg met voedsel in te nemen.

Wanneer het kort na het eten wordt ingenomen kan de werking van Leidapharm Ibuprofen Liquid

Caps 200 mg vertraagd worden. Neem wanneer dit gebeurt niet meer Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg dan de in rubriek 4.2 (dosering) aanbevolen hoeveelheid of tot het correcte herdoseringsinterval is verstreken.

Speciale patiëntengroepen
Pediatrische patiënten:
Voor gebruik bij kinderen, zie ook 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.

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

Patiënten met leverfunctiestoornis (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).

De capsules dienen niet gekauwd te worden.

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 het innemen van acetylsalicylzuur, ibuprofen of andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (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 ook rubriek 4.4)
- Kinderen met een lichaamsgewicht lager dan 20 kg
- Bij patiënten met cerebrovasculaire of andere actieve bloeding
- Bij patiënten met niet-opgehelderde stoornissen in de bloedaanmaak
- Bij patiënten met ernstige dehydratie (ten gevolge van braken, diarree of onvoldoende vochtinname)
- Het laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door het gebruik van de laagste effectieve dosis voor de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen te verlichten (zie onderstaande maagdarm- en cardiovasculaire risico's).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bepaalde aandoeningen die verergerd kunnen worden:
- Systemische lupus erythematosus en gemengde bindweefselziekte - vanwege een verhoogd risico op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8)
- Congenitale stoornis van porfyrinemetabolisme (bijv. acute intermitterende porfyrie)
- Maagdarmstelselaandoeningen en chronische inflammatoire intestinale ziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) (zie rubriek 4.8)
- Hypertensie en/of hartfunctiestoornis aangezien de nierfunctie kan verslechteren (zie rubriek 4.3 en 4.8)
- Nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 4.8)
- Leverfunctiestoornis (zie rubriek 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 Liquid Caps 200 mg
- 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-oedeem of urticaria.
- Er bestaat een risico op nierfunctiestoornis bij kinderen en adolescenten met dehydratie.

Gastro-intestinale (GI) veiligheid
Gelijktijdig gebruik met NSAID's, waaronder specifieke cyclo-oxygenase-2 remmers, verhoogt het risico op bijwerkingen (zie rubriek 4.5) en moet worden vermeden.

Oudere patiënten:
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 verhoogd risico op de gevolgen van bijwerkingen.

Ademhaling
Bronchospasme kan worden versneld bij patiënten die lijden aan of een voorgeschiedenis hebben van bronchiale astma of allergische aandoeningen.

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 GI-voorvallen.

Indien een GI-bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die ibuprofen ontvangen, is het raadzaam de behandeling te staken.

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

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

Patiënten met een voorgeschiedenis van GI-toxiciteit, in het bijzonder ouderen, worden geadviseerd alle ongebruikelijke buikklachten (vooral GI-bloeding) te 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 corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of antibloedplaatjesmiddelen zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5). NSAID's dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCARs)
Ernstige bijwerkingen van de huid (SCARs) 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 ernstige infectieuze complicaties van huid en weke delen veroorzaken. Tot op heden kan de bijdragende rol van NSAID's bij de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. In geval van varicella wordt dan ook aanbevolen Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg niet te gebruiken.

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.

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

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

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.

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 Liquid Caps 200 mg moet de behandeling worden gestaakt. Afhankelijk van de symptomen moet gespecialiseerd personeel de medisch noodzakelijke maatregelen nemen.

Ibuprofen, de werkzame stof van Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg, kan de bloedplaatjesfunctie tijdelijk remmen (trombocytenaggregatie). Daarom wordt geadviseerd patiënten met coagulatiestoornissen zorgvuldig te controleren.

In geval van langdurige toediening van Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg 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 vermoedt, moet medisch advies worden ingewonnen en moet de behandeling worden gestaakt. De diagnose van Medication Overuse Headache (MOH) moet worden vermoedt bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of juist door) het regelmatig gebruik van hoofdpijnmedicatie.

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

Door gelijktijdig gebruik van alcohol, kunnen actieve substantie-gerelateerde bijwerkingen, met name de bijwerkingen die betrekking hebben op het maagdarmkanaal of het centrale zenuwstelsel, worden verhoogd bij het gebruik van NSAID's.

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

Leidapharm Ibuprofen bevat lecithine (oorsprong sojaolie)
Dit geneesmiddel bevat sojalecithine. Patiënten die allergisch zijn voor pinda's of soja mogen dit

geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van ibuprofen met:	**Mogelijke effecten:**
Andere NSAID's, inclusief salicylaten:	De gelijktijdige toediening van verscheidene NSAID's kan als gevolg van een synergistisch effect het risico op gastro-intestinale zweren en bloeding verhogen. Het gelijktijdige gebruik van ibuprofen met andere NSAID's dient daarom te worden vermeden (zie rubriek 4.4).
Digoxine:	NSAID's kunnen hartfalen verergeren, GFR verlagen en plasmadigoxinespiegels verhogen. Het gelijktijdige gebruik van Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg met digoxinepreparaten kan de serumspiegel van digoxine verhogen. Een controle van serum-digoxine wordt in de regel niet vereist bij correct gebruik (maximaal gedurende 4 dagen).
Corticosteroïden:	Corticosteroïden daar deze het risico op bijwerkingen kunnen verhogen, met name van het maagdarmkanaal (gastro-intestinale ulceratie of bloeding) (zie rubriek 4.4)
Antibloedplaatjesmiddelen:	Verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
Acetylsalicylzuur:	Gelijktijdige behandeling van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt meestal niet aangeraden omdat het de kans op bijwerkingen vergroot. Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op trombocytenaggregatie, wanneer deze gelijktijdig worden toegediend. Er zijn nog onzekerheden met betrekking tot de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, maar de mogelijkheid dat normaal, langdurig gebruik van ibuprofen de cardioprotectieve werking van lage doseringen acetylsalicylzuur kan verlagen, kan niet worden uitgesloten. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen klinisch relevante effecten verwacht (zie rubriek 5.1).
Anticoagulantia:	NSAID’s kunnen het effect versterken van

	anticoagulantia, zoals warfarine (zie rubriek 4.4).
Fenytoïne:	Het gelijktijdige gebruik van Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg met fenytoïnepreparaten kan de serumspiegel van fenytoïne verhogen. Een controle van serum-fenytoïnespiegels wordt in de regel niet vereist bij correct gebruik (maximaal gedurende 4 dagen).
Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):	Verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
Lithium:	Het gelijktijdig gebruik van Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg met lithiumpreparaten kan de serumspiegel van lithium verhogen. Een controle van serum-lithium wordt in de regel niet vereist bij correct gebruik (maximaal gedurende 4 dagen).
Probenecide en sulfinpyrazon:	Geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten kunnen de uitscheiding van ibuprofen vertragen.
Diuretica, ACE-remmers, bètareceptorblokkers en angiotensine-II antagonisten:	NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensieve geneesmiddelen verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer, bètareceptorblokker of angiotensine-II-antagonist en middelen die cyclo-oxygenase remmen leiden tot een verdere achteruitgang van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, die meestal reversibel is. Daarom dient men voorzichtig te zijn met het toedienen van de combinatie, met name bij ouderen. Patiënten dienen adequaat te worden gehydrateerd en na aanvang van gelijktijdige behandelingen en daarna periodiek dient men controle van de nierfunctie te overwegen. Diuretica kunnen het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen.
Kaliumsparende diuretica:	De gelijktijdige toediening van Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie (controleer of serumkalium wordt aanbevolen).

Methotrexaat:	Er zijn aanwijzingen voor de mogelijke verhoging van de plasmaspiegels van methotrexaat. De toediening van Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg binnen 24 uur voor of na toediening van methotrexaat kan leiden tot verhoogde methotrexaatconcentraties en een toename van het toxisch effect ervan.
Ciclosporine:	Het risico op een nierbeschadigend effect als gevolg van ciclosporine wordt verhoogd door de gelijktijdige toediening van bepaalde niet-steroïde anti inflammatoire geneesmiddelen. Dit effect kan ook niet worden uitgesloten voor een combinatie van ciclosporine met ibuprofen.
Tacrolimus:	Het risico op nefrotoxiciteit wordt verhoogd wanneer de twee geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend.
Zidovudine:	Er is bewijs van een verhoogd risico op haemarthros en hematoom bij HIV (+) hemofiliepatiënten die gelijktijdige behandeling ontvangen met zidovudine en ibuprofen.
Sulfonylureumverbindingen:	Klinische onderzoeken hebben interacties aangetoond tussen niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen en antidiabetica (sulfonylureumverbindingen). Hoewel interacties tussen ibuprofen en sulfonylureumverbindingen tot op heden niet zijn beschreven wordt een controle van bloedglucosewaarden aanbevolen als voorzorgsmaatregel bij gelijktijdige inname.
Chinolon-antibiotica:	Gegevens uit dierproeven geven aan dat NSAID's het risico op convulsies in verband met chinolon-antibiotica kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's en chinolonen nemen kunnen een verhoogd risico op het ontwikkelen van convulsies hebben.
CYP2C9-remmers:	Gelijktijdige toediening van ibuprofen met CYP2C9-remmers kan de blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9-substraat) verhogen. In een onderzoek met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers) is een verhoogde blootstelling aan S(+)-ibuprofen met ongeveer 80 tot 100 % aangetoond. Men dient een verlaging van de ibuprofen-dosis te overwegen wanneer potente CYP2C9-remmers gelijktijdig worden toegediend,

met name wanneer ibuprofen in hoge doses wordt toegediend met hetzij 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 ontwikkeling van het embryo/de foetus. Gegevens afkomstig van epidemiologische onderzoeken suggereren een verhoogd risico op een miskraam en malformatie van het hart en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvormingen nam toe van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Het risico zou toenemen met de dosis en de duur van de behandeling.

Aangetoond is dat bij dieren toediening van een prostaglandinesyntheseremmer leidt tot een toename van verlies van de vrucht vóór en na implantatie en van embryo-foetale letaliteit. Daarnaast is melding gemaakt van een verhoogde incidentie van verschillende malformaties, waaronder cardiovasculaire, bij dieren die tijdens de periode van organogenese een prostaglandinesyntheseremmer toegediend hebben gekregen (zie rubriek 5.3).

Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van ibuprofen oligohydramnion veroorzaken als gevolg van foetale nierdisfunctie. Dit kan kort na de start van de behandeling optreden en is meestal omkeerbaar na stopzetting. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom mag ibuprofen tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden gegeven, tenzij strikt noodzakelijk. Als ibuprofen wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden, of zich in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap bevindt, moet de dosis zo laag en de duur van de behandeling zo kort mogelijk worden gehouden. Prenatale controle op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus moet worden overwogen na blootstelling aan ibuprofen gedurende meerdere dagen vanaf zwangerschapsweek 20. Ibuprofen moet worden stopgezet als oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt gevonden.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers

- de foetus blootstellen aan:
  - cardiopulmonale toxiciteit (met premature sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
  - renale disfunctie (zie hierboven);

- de moeder en de neonaat aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:
  - mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een aggregatieremmend effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
  - remming van uteruscontracties, wat leidt tot een uitgestelde of verlengde bevalling.

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

Borstvoeding

Ibuprofen en de metabolieten ervan kunnen in lage concentraties in de borstvoeding passeren. Geen schadelijke effecten op zuigelingen zijn tot op heden bekend. Voor kortdurend gebruik met de aanbevolen dosis voor pijn en koorts is daarom in het algemeen niet nodig om de borstvoeding te onderbreken.

Vruchtbaarheid

Er zijn enkele aanwijzingen dat middelen die de cyclo-oxygenase / prostaglandinesynthese 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

Ibuprofen heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, daar zich bij gebruik van Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg in hoge doses bijwerkingen in het centrale zenuwstelsel zoals vermoeidheid en duizeligheid kunnen voordoen, kan het reactievermogen en het vermogen actief deel te nemen aan het wegverkeer en machines te bedienen in geïsoleerde gevallen zijn aangetast. Dit is nog sterker het geval in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

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

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

De meest waargenomen bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard. Er kan sprake zijn van maagulcera, perforatie of GI-bloeding, soms fataal, in het bijzonder bij ouderen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, obstipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, bloedbraken, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn na toediening gemeld. Gastritis werd minder vaak waargenomen. Met name het risico op het optreden van gastro-intestinale bloeding is afhankelijk van het dosisbereik en de gebruiksduur.

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

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).

Wij willen erop wijzen dat binnen iedere frequentiegroep bijwerkingen worden gerangschikt naar afnemende ernst.

<Zeer vaak (≥1/10)>
<Vaak (≥1/100, <1/10)>
<Soms (≥1/1.000, <1/100)>
<Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)>
<Zeer zelden (<1/10.000)>
<niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Aandoening	Frequentie	Omschrijving
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden	Exacerbatie van ontstekingen die verband houden met infecties (bijv. ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) samenvallend met het gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen is beschreven. Dit houdt mogelijk verband met het werkingsmechanisme van de niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen. Bij het optreden van tekenen van een infectie of verergering tijdens gebruik van Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg wordt de patiënt daarom geadviseerd onmiddellijk naar een arts te gaan. Men dient te onderzoeken of er een indicatie voor een anti infectieuze/ antibiotische behandeling is. De symptomen van aseptische meningitis met een stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of vertroebeld bewustzijn zijn waargenomen onder ibuprofen. Patiënten met auto-immuunstoornissen (SLE, gemengde bindweefselziekte) schijnen vatbaar te zijn.
Bloed- en lymfestelsela-andoeningen	Zeer zelden	Verstoring van bloedvorming (anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytose). De eerste tekenen kunnen koorts, keelpijn, oppervlakkige wonden in de mond, griepachtige klachten, ernstige vermoeidheid, neusbloedingen, huidbloeding en blauwe plekken omvatten. In dergelijke gevallen dient de patiënt te worden geadviseerd te stoppen met dit geneesmiddel, elke zelfmedicatie te vermijden met analgetica of antipyretica en om een arts te raadplegen. Het bloedbeeld dient regelmatig te worden gecontroleerd bij langdurige behandeling.
Immuunsysteem-aandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties met huiduitslag en jeuk, evenals astma-aanvallen (mogelijk met een daling in de bloeddruk) Men dient de patiënt op te dragen een arts onmiddellijk te informeren en in dit geval Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg niet meer in te nemen.
	Zeer zelden	Ernstige algemene overgevoeligheidsreacties. Zij kunnen aanwezig zijn als gezichtsoedeem, zwelling

		van de tong, zwelling van de inwendige larynx met constrictie van de luchtwegen, respiratoire distress, snelkloppend hart, daling in bloeddruk tot maximaal levensbedreigende shock. Bij het optreden van een van deze symptomen, dat zelfs bij het eerste gebruik kan gebeuren, is de onmiddellijke hulp van een arts noodzakelijk.
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Psychotische reacties, depressie
Zenuwstelsel-aandoeningen	Soms	Stoornissen in het centrale zenuwstelsel zoals hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid
	Zeer zelden	Aseptische meningitis
Oogaandoeningen	Soms	Verstoord gezichtsvermogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	Tinnitus
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Palpitaties, hartfalen, oedeem, myocardinfarct
	Niet bekend	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Arteriële hypertensie, vasculitis
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Vaak	Gastro-intestinale klachten zoals pyrose, buikpijn, misselijkheid, dyspepsie, braken, flatulentie, diarree, constipatie en licht gastro-intestinaal bloedverlies dat in uitzonderlijke gevallen anemie kan veroorzaken.
	Zelden	Gastro-intestinale ulcera, 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 stricturen. De patiënt dient te worden opgedragen te stoppen met het geneesmiddel en onmiddellijk naar een arts te gaan indien ernstige pijn in de bovenbuik of melaena of haematemesis optreedt.
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Leverfunctiestoornis, leverbeschadiging, met name bij langdurige behandeling, leverfalen, acute hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Diverse huiduitslagen
	Zeer zelden	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCARs) (zoals bulleuze reacties inclusief het syndroom van Stevens-Johnson, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, en toxische epidermale

		necrolyse, alopecia). In exceptionele gevallen, kunnen ernstige huidinfecties en zacht-weefsel complicaties optreden tijdens een varicella infectie (zie ook "Infecties en parasitaire aandoeningen").
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS) Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Fotosensitiviteitsreacties
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	In zeldzame gevallen kunnen zich nierweefselbeschadiging (papillaire necrose) en verhoogde urinezuurconcentraties in het bloed voordoen.
	Zeer zelden	Vorming van oedemen, met name bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die vergezeld kan gaan van acute nierinsufficiëntie. De nierfunctie dient daarom regelmatig te worden gecontroleerd.
Onderzoeken	Zeer zelden	Verlaagde hemoglobinewaarden

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Pediatrische patiënten
Bij kinderen kan het innemen van meer dan 400 mg/kg ibuprofen symptomen veroorzaken.
Bij volwassenen is het dosisresponseffect minder duidelijk. De halfwaardetijd bij overdosering is 1,5-3 uur.

Symptomen van een overdosering:
De meeste patiënten die klinisch belangrijke hoeveelheden NSAID's hebben ingenomen, ontwikkelen niet meer dan misselijkheid, braken, epigastrische pijn of, in zeldzamere gevallen, diarree. Nystagmus, wazig zien, tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloedingen zijn ook mogelijk. Bij ernstigere vergiftiging wordt toxiciteit waargenomen in het centrale zenuwstelsel, wat zich manifesteert als duizeligheid, slaperigheid, soms excitatie en desoriëntatie, bewustzijnsverlies (bij kinderen ook myoclonische aanvallen) of coma. Af en toe ontwikkelen patiënten convulsies. Bij ernstige vergiftiging kunnen hyperkaliëmie en metabole acidose optreden en kan de protrombinetijd/INR verlengd zijn, waarschijnlijk als gevolg van interferentie met de werking van circulerende stollingsfactoren.

Acuut nierfalen en leverschade kunnen voorkomen. Exacerbatie van astma is mogelijk bij astmapatiënten. Bovendien kunnen zich hypotensie, respiratoire depressie en cyanose voordoen.

Langdurig gebruik in een hogere doses dan aanbevolen of overdosering kan leiden tot renale tubulaire acidose en hypokaliëmie.

Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden.

Therapeutische maatregelen bij overdosering:
Er bestaat geen specifiek antidotum.
De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn, waarbij een vrije luchtweg wordt gehandhaafd en cardiale en vitale functies worden bewaakt, tot stabiel zijn.
Overweeg orale toediening van actieve kool of maagspoeling als de patiënt zich binnen 1 uur na inname van een potentieel toxische hoeveelheid presenteert. Als ibuprofen al is opgenomen, dienen alkalische stoffen te worden toegediend om de uitscheiding van ibuprofen in de urine te bevorderen. Als convulsies frequent of langdurig zijn, moeten ze worden behandeld met intraveneus diazepam of lorazepam. Bronchusverwijders moeten worden gegeven voor astma.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-inflammatoire en antireumatische producten, niet-steroïden, propionzuurderivaat.
ATC-code: M01A E01

Ibuprofen heeft pijnstillende, koortswerende en ontstekingsremmende eigenschappen.

Werkingsmechanisme: Ibuprofen is een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) dat in conventionele experimentele inflammatiemodellen bij dieren zijn effectiviteit heeft aangetoond door inhibitie van de prostaglandinesynthese. Bij mensen vermindert ibuprofen ontstekingspijn, zwelling en koorts. Verder remt ibuprofen reversibel ADP- en collageen-geïnduceerde 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).

De klinische werkzaamheid van ibuprofen is aangetoond voor pijn zoals hoofdpijn, kiespijn en menstruatiepijn 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
Bij orale toepassing wordt ibuprofen gedeeltelijk in de maag geabsorbeerd en vervolgens volledig in de dunne darm.

Distributie
Piekplasmaspiegels na orale toediening van een farmaceutische vorm met normale afgifte (tablet) worden na 1 - 2 uur bereikt. Ibuprofen wordt sneller geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal na orale toediening van Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg, zachte capsules. In 2 farmacokinetische onderzoeken waren de tijden tot piekplasmaspiegels (Tmax) voor ibuprofenzuurtabletten 60 en 90 min in vergelijking met respectievelijk 35 en 40 min voor Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg, zachte capsules. Een gemiddelde Cmax wordt bereikt in de helft van de tijd die wordt gebruikt voor Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg, zachte capsules in vergelijking met een farmaceutische vorm met normale afgifte (tablet). Ibuprofen wordt gedurende meer dan 8 uur na toediening van Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 200 mg, zachte capsule in het plasma waargenomen.

Biologische transformatie / Eliminatie
Na levermetabolisering (hydroxylering, carboxylering), worden de farmacologisch inactieve metabolieten volledig geëlimineerd, voornamelijk via de nieren (90 %), maar ook met de gal. De eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde personen en personen met lever- en nierziekten is 1,8 - 3,5 uur, plasmaproteïnebinding ongeveer 99 %.

In beperkte onderzoeken komt ibuprofen in zeer lage concentraties in de moedermelk terecht.

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 (ventriculaire septum defecten) waargenomen. In dierstudies is waargenomen dat het gebruik van NSAID's, waarvan bekend is dat ze de prostaglandinesynthese remmen, de incidentie van dystokie en vertraagde partus kan verhogen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Vulling:
Macrogol 600
Kaliumhydroxide (E525)

Gezuiverd water

Capsule-omhulsel:
Gelatine (E441)
Vloeibaar sorbitol, gedeeltelijk gedehydreerd (E420)
Gezuiverd water

Drukinkt:
Opacode NS-78-18011
Namen van de componenten van de drukinkt
Gezuiverd water
Titaandioxide (E171)
Propyleenglycol (E1520)
Isopropylalcohol
HPMC 2910/Hypromellose 3cP

Sporensubstanties:
Isopropylalcohol
Triglyceriden met middellange keten
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 die opake, witte polyvinylchloride (PVC) / polyethyleen (PE) / polyvinylideenchloride (PVdC) laminaat, en dichtgelaste aluminiumfolie omvat. De blisterverpakkingen worden verpakt in kartonnen dozen.

Elke doos bevat 10 of 20 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

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 114961

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 augustus 2015
Datum van laatste verlenging: 18 maart 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 en 4.5: 12 augustus 2026