

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibuprofen Sandoz 600 mg, granulaat voor drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke granulaat bevat 768,0 mg ibuprofen natriumdihydraat (overeenkomend met 600 mg ibuprofen).

Hulpstoffen met bekend effect:

Ibuprofen Sandoz 600 mg bevat 2.588 mg sucrose per sachet.

Ibuprofen Sandoz 600 mg bevat 200 mg sorbitol per sachet.

Ibuprofen Sandoz 600 mg bevat 20 mg aspartaam per sachet.

Ibuprofen Sandoz 600 mg bevat 66,89 mg natrium per sachet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor drank.

Wit tot gebroken wit granulaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Inflammatoire gewrichtsaandoeningen:
 - reumatoïde artritis
 - spondylitis ankylopoetica.
- Degeneratieve gewrichtsaandoeningen:
 - artrosen met inbegrip van spondylartrose.
- Extra-articulaire aandoeningen:
 - periartitis humeroscapularis
 - tendovaginitis
 - epicondylitis
 - bursitis
 - synovitis
 - tendinitis.
- Postoperatieve pijn, pijn na tandheelkundige of mondchirurgische ingrepen.
- Primaire dysmenorroe.
- Koorts en pijn bij griep en verkoudheid of na vaccinatie, kiespijn, hoofdpijn, spierpijn en reumatische pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Niet alle aanvangs- of onderhoudsdoseringen zijn uitvoerbaar met Ibuprofen Sandoz 600 mg, hiervoor dienen andere producten gebruikt te worden.

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

- Reumatoïde artritis, artrosen en spondylitis ankylopoetica

De dosering dient te worden aangepast aan de ernst van de aandoening en de symptomen van de patiënt. Het verdient aanbeveling te streven naar de laagste onderhoudsdosering waarbij een optimaal therapeutisch resultaat wordt bereikt. De aanbevolen dosering bedraagt 1200 tot 1600 mg per dag.

In ernstige gevallen kan het aangewezen zijn de dosis tijdelijk te verhogen tot een maximum van 2400 mg per dag tot de acute fase onder controle is gebracht.

Doseringen vanaf 1200 mg per dag dienen over 3-4 giften te worden verdeeld; de dosering van 2400 mg over 4 giften. Deze dosering kan desgewenst ook over 3 giften van 800 mg worden verdeeld, maar de kans op bijwerkingen is hierbij verhoogd.

Reumapatiënten die last hebben van ochtendstijfheid, kunnen de eerste dosis direct na het ontwaken innemen met wat thee of een andere drank. Door inname op de nuchtere maag wordt het middel snel geabsorbeerd, waardoor snelle verlichting van pijn en stijfheid wordt verkregen. Het is gebleken dat de meeste patiënten ibuprofen op de nuchtere maag kunnen innemen zonder dat dit maagklachten ten gevolge heeft. Patiënten met een gevoelige maag wordt geadviseerd ibuprofen in te nemen met voedsel.

De volgende doses dienen na de maaltijd genomen te worden, zodat de absorptie geleidelijker verloopt.

- Extra-articulaire aandoeningen, postoperatieve pijn en primaire dysmenorroe

De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt in deze gevallen 1200 mg per dag. In ernstige gevallen kan deze dosis worden verhoogd tot 1600 mg per dag tot de acute fase onder controle is gebracht.

- Tandheelkundige ingrepen

Het verdient aanbeveling de eerste dosis voor de ingreep te geven.

- Koorts en pijn bij griep en verkoudheid of na vaccinatie, kiespijn, hoofdpijn, spierpijn en reumatische pijn

De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt 400 mg, zo nodig gevolgd door 400 mg per keer; de maximale dagdosering bedraagt 1200 mg.

Bijwerkingen kunnen tot een minimum beperkt blijven wanneer gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden (zie rubriek 4.4).

De laagste werkzame dosis moet worden gebruikt voor de kortste periode die nodig is om de symptomen te verlichten (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

De inhoud van een sachet dient in een glas water te worden gestrooid. Er ontstaat een vloeistof met een lichte sinaasappel/munt-zoethoutsmak. Na roeren dient het mengsel geheel te worden opgedronken.

4.3 Contra-indicaties

Ibuprofen Sandoz is gecontra-indiceerd bij:

- Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een geschiedenis van astma, bronchospasme, urticaria of allergische reacties geassocieerd met acetylsalicylzuur of andere NSAID's.
- Geschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van NSAID-gebruik.
- Actieve maag- zweer/bloeding of geschiedenis van terugkerende maag- zweer/bloeding (twee of meer afzonderlijke periodes van bewezen ulceratie of bloeding).

- Actieve of geschiedenis van cerebrovasculaire bloedingen en colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn.
- Patiënten met ernstig leverfalen of ernstig nierfalen (glomerulaire filtratie minder dan 30 ml/min) of ernstig hartfalen (NYHA klasse IV).
- Patiënten met aandoeningen waarbij zich een verhoogde bloedingsneiging voordoet.
- Het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6 Zwangerschap en borstvoeding).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Door gelijktijdige consumptie van alcohol bij het gebruik van NSAID's kunnen bijwerkingen toenemen, die gerelateerd zijn aan het werkzame bestanddeel, met name die bijwerkingen die betrekking hebben op het maagdarmkanaal of het centraal zenuwstelsel.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of een lichte of matige vorm van congestief hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming zijn gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's.

Gegevens uit klinisch onderzoek suggereren dat het gebruik van ibuprofen, in het bijzonder bij hoge doseringen (2400 mg per dag), gepaard kan gaan met een klein toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). In het algemeen suggereren epidemiologische studies niet dat lage doseringen ibuprofen (bijv. ≤ 1200 mg per dag) gepaard gaan met een toegenomen risico op trombose in de arteriën.

Patiënten met hypertensie die niet onder controle is, congestief hartfalen (NYHA klasse II-III), vastgestelde ischemische hartziekte, perifere ziekte van de arteriën en/of cerebrovasculaire ziekte dienen alleen behandeld te worden met ibuprofen na zorgvuldige afweging en hoge doses (2400 mg/dag) moeten vermeden worden.

Voordat een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken), moet ook een zorgvuldig afweging gemaakt worden, vooral als hoge doses ibuprofen (2400 mg/dag) vereist zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met systemische lupus erythematosus of gemengde bindweefselziekten (mixed connective tissue disease) aangezien er een vergrote kans kan zijn op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).

Hoewel dit waarschijnlijk vaker voorkomt bij patiënten met systemische lupus erythematosus en daarmee verwante bindweefselziekten, is het ook gerapporteerd bij patiënten zonder onderliggende chronische aandoening.

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met ibuprofen. Het Kounis-syndroom wordt omschreven als cardiovasculaire symptomen als gevolg van een allergische of overgevoelighedsreactie, die kunnen leiden tot vernauwing van de kransslagaders en mogelijk tot een myocardinfarct.

Gastro-intestinale effecten

Het gebruik van Ibuprofen Sandoz 600 mg met andere NSAID's, waaronder selectieve COX-2-remmers, dient te worden vermeden.

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

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie: gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie, die fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van alle NSAID's gedurende ieder moment van de behandeling, met of zonder waarschuwend symptomen of eerder optreden van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie is groter bij hogere doseringen, bij patiënten die eerder ulceratie hebben gehad, met name als die gecompliceerd werd door bloeding en perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Bij deze patiënten dient de behandeling gestart te worden met de laagste beschikbare dosering. Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpompremmers) dient bij deze patiënten overwogen te worden, evenals bij patiënten die tegelijkertijd lage doses acetylzuur 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 (in het bijzonder bloeding) te melden, met name aan het begin van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en trombocytenaggregatieremmers zoals acetylsalicylzuur.

Wanneer gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die Ibuprofen Sandoz 600 mg krijgen, dient de behandeling gestopt te worden.

NSAID's dienen met terughoudendheid gebruikt te worden bij patiënten met een geschiedenis van gastro-intestinale ziekten (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn) aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Allergische reacties

Ernstige acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) zijn zeer zelden waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoeligheidsreactie na het innemen of toedienen van ibuprofen, moet met de behandeling worden gestopt. Medisch noodzakelijke maatregelen moeten op geleide van de symptomen door specialistisch personeel worden begonnen.

Voorzichtigheid is vereist bij patiënten die overgevoeligheid of allergische reacties hebben gehad, omdat zij een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties met ibuprofen kunnen hebben.

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

Ibuprofen Sandoz 600 mg 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 Ibuprofen Sandoz 600 mg 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.

Nieren

Over het algemeen kan dagelijks gebruik van pijnstillers, met name de combinatie van verschillende pijnstillers, leiden tot blijvende schade aan de nieren met het risico op nierfalen (analgetische nefropathie).

Er bestaat een risico op een nierfunctiestoornis bij gedehydrateerde kinderen, adolescenten en ouderen.

Nauwkeurige controle van diurese en nierfunctie moet worden overwogen bij de behandeling van patiënten met hartfalen, nier- of leverinsufficiëntie, patiënten die diuretica krijgen of recentelijk een zware chirurgische ingreep hebben ondergaan die gepaard ging met vochtverlies.

Overige opmerkingen

Het gebruik van ibuprofen kan de vruchtbaarheid van de vrouw verminderen en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, dient te worden overwogen het gebruik van ibuprofen te staken.

In uitzonderlijke gevallen kan varicella leiden tot besmettelijke ernstige complicaties van de huid en weke delen. Tot op heden kan een bijdragende rol van NSAID's bij de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Daarom wordt geadviseerd het gebruik van Ibuprofen Sandoz 600 mg te vermijden bij patiënten met varicella.

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

Voorzichtigheid is geboden wanneer ibuprofen wordt toegediend aan patiënten die lijden aan of een geschiedenis hebben van bronchiaal astma, chronische neusslijmvliesontsteking, sinusitis, neuspoliepen of allergische aandoeningen, omdat gerapporteerd is dat bij dergelijke patiënten een verhoogd risico op allergische reacties kan voorkomen. Deze allergische reacties kunnen zich voordoen als astma aanvallen (analgetisch astma genaamd), Quincke's oedeem of urticaria.

Speciale medische supervisie is nodig bij patiënten die dit geneesmiddel onmiddellijk na een zware chirurgische ingreep gebruiken.

Ibuprofen, de werkzame stof in Ibuprofen Sandoz, kan tijdelijk de bloedplaatjesfunctie (trombocytenaggregatie) remmen. Patiënten met stollingsstoornissen moeten daarom zorgvuldig gemonitord worden.

Bij langere therapieduur is aan te raden regelmatig bloedbeeld, lever- en nierfunctie te controleren.

Door het hoge suikergehalte is Ibuprofen Sandoz 600 granulaat voor orale oplossing niet geschikt voor diabetici.

Ibuprofen Sandoz 600 mg bevat sucrose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Ibuprofen Sandoz 600 mg bevat sorbitol

Dit middel bevat 200 mg sorbitol per sachet. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding. Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

Ibuprofen Sandoz 600 mg bevat aspartaam

Dit middel bevat 20 mg aspartaam per sachet. Aspartaam wordt gehydrolyseerd in het maagdarmkanaal na orale inname. Een van de belangrijkste hydrolyse producten is fenylalanine.

Ibuprofen Sandoz 600 mg bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 66,89 mg natrium per sachet, overeenkomend met 3,3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Controle van klinische en biologische parameters moet overwogen worden bij patiënten die ibuprofen gelijktijdig gebruiken met de hieronder genoemde geneesmiddelen.

Gelijktijdig gebruik met de volgende geneesmiddelen wordt afgeraden:

- Acetylsalicylzuur. Gelijktijdige toediening van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt over het algemeen niet aangeraden wegens het potentieel van toegenomen bijwerkingen.

Experimentele data geven aan dat ibuprofen het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstrooming competitief kan remmen, wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. Hoewel het onzeker is of deze gegevens naar de klinische situatie geëxtrapoleerd kunnen worden, kan de mogelijkheid niet worden uitgesloten dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het beschermende effect op het hart van lage doses acetylsalicylzuur vermindert. Een klinisch relevant effect wordt onwaarschijnlijk geacht in geval van incidenteel ibuprofengebruik (zie rubriek 5.1).

- NSAID's. Deze kunnen het risico op bijwerkingen van het maagdarmkanaal verhogen.
- Anticoagulantia: NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4).
- Corticosteroïden: toegenomen risico op gastro-intestinale ulceratie en bloeding (zie rubriek 4.4).
- Selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers. Deze kunnen leiden tot additieve effecten.
- Trombocytenuitstroomingsremmers en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's). Toegenomen risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

Ibuprofen moet (evenals andere NSAID's) met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met:

- Aminoglycosiden. NSAID's kunnen de uitscheiding van aminoglycosiden verminderen.

- Antihypertensiva, bètablokkers en diuretica. NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva, zoals ACE-remmers, bètablokkers en diuretica, verminderen. Er is een mogelijk verhoogd risico op niereffecten, zoals hyperkaliëmie. Ook kunnen diuretica het risico op nefrotoxiciteit door NSAID's verhogen. Patiënten moeten geïnstrueerd worden voldoende te drinken.
- Colestyramine. Gelijktijdige behandeling met colestyramine en ibuprofen leidt tot een verlengde en verminderde (25%) absorptie van ibuprofen. De geneesmiddelen dienen met een tussenpoze van minimaal een uur te worden ingenomen.
- Ciclosporine. Er zijn beperkte aanwijzingen voor een mogelijke interactie die kan leiden tot een verhoogd risico op nefrotoxiciteit.
- CYP2C9-remmers. Gelijktijdig gebruik van ibuprofen en CYP2C9-remmers kan de blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9-substraat) vergroten. Een studie met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers) toonde een toename van ongeveer 80-100% in blootstelling aan S (+) - ibuprofen. Verlaging van de dosis ibuprofen moet worden overwogen wanneer sterke CYP2C9-remmers gelijktijdig worden toegediend, met name wanneer een hoge dosis ibuprofen gelijktijdig met voriconazol of fluconazol wordt toegediend.
- Ginkgo biloba (plantextract). Ginkgo biloba kan de kans op bloedingen bij het gebruik van NSAID's verhogen.
- Hartglycosiden. NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de glomerulaire filtratiesnelheid verminderen en plasmaspiegels van hartglycosiden verhogen.
- Lithium. Er zijn aanwijzingen voor een mogelijke verhoging van de plasmaspiegel van lithium.
- Methotrexaat. NSAID's kunnen mogelijk de tubulaire secretie van methotrexaat remmen en de klaring ervan verminderen, wat kan leiden tot een verhoging van de methotrexaatplasmaspiegel. Patiënten met een verminderde nierfunctie lopen een verhoogd risico op toxiciteit door de combinatie, zelfs wanneer lage doses methotrexaat worden gebruikt (≤ 20 mg/week).
- Mifepriston. Door de prostaglandineremmende eigenschappen van NSAID's zou de werkzaamheid van het geneesmiddel in theorie verminderd kunnen zijn. Beperkt bewijs uit onderzoek suggereert dat wanneer NSAID's op dezelfde dag worden toegediend als het prostaglandine, het effect van mifepriston of het prostaglandine op de rijping van de cervix of de contractiliteit van de baarmoeder niet negatief beïnvloed wordt en de klinische werkzaamheid van medicinale beëindiging van de zwangerschap niet vermindert.
- Chinolonen. Gegevens uit dierexperimenteel onderzoek tonen aan dat NSAID's het risico op convulsies door gebruik van chinolon antibiotica kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken, kunnen een verhoogd risico op het ontstaan van convulsies hebben.
- Sulfonylurea. NSAID's kunnen het effect van sulfonylurea potentiëren. Zeldzame gevallen van hypoglykemie zijn gemeld bij patiënten die ibuprofen gebruikten terwijl zij met sulfonylurea werden behandeld.
- Tacrolimus. Het risico op nefrotoxiciteit is verhoogd als beide geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven.
- Zidovudine. Het risico op hematologische toxiciteit is verhoogd wanneer NSAID's gelijktijdig met zidovudine worden gebruikt. Het is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van zidovudine en ibuprofen het risico op hemartrosen en hematomen in hiv-positieve hemofiliepatiënten kan

verhogen. Aanbevolen wordt om 1-2 weken na gelijktijdig gebruik van deze middelen een bloedtelling uit te voeren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie steeg van minder dan 1% naar ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandinesyntheseremmers aan dieren resulteerde in verhoogd pre- en post-implantatieverlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, waaronder cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer hadden gekregen gedurende de organogenetische periode.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van ibuprofen 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 het tweede trimester, meestal verdwenen die na stopzetting van de behandeling. Daarom mag tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap ibuprofen niet worden gebruikt tenzij dit strikt noodzakelijk is. Als ibuprofen wordt gebruikt door vrouwen die zwanger proberen te raken, of zich in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap bevinden, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan ibuprofen worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met ibuprofen 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:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)
- renale disfunctie (zie hierboven)

Aan het eind van de zwangerschap kunnen de moeder en het pasgeboren kind blootgesteld zijn aan:

- mogelijke verlenging van de bleedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden
- remming van de uteruscontracties, met een vertraagde of verlengde bevalling tot gevolg.

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

Borstvoeding

Ibuprofen en zijn metabolieten kunnen in zeer lage concentraties worden uitgescheiden in de moedermelk. Tot nu toe zijn er geen schadelijke effecten bij zuigelingen bekend. Daarom is het gewoonlijk niet nodig om de borstvoeding te onderbreken bij kortdurend gebruik van ibuprofen in de aanbevolen doses voor pijn en koorts.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van ibuprofen kan de vruchtbaarheid van de vrouw verminderen en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of

vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, dient te worden overwogen het gebruik van ibuprofen te stoppen (zie rubriek 4.4).

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

Behandeling met ibuprofen kan de reactiesnelheid van patiënten nadelig beïnvloeden. Hiermee dient rekening te worden gehouden wanneer een verhoogde mate van oplettendheid vereist is, zoals bij het besturen van motorrijtuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting, haematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen.

Bijwerkingen zijn meestal dosisafhankelijk. In het bijzonder de kans op het voorkomen van maagdarmbloedingen hangt af van de doseringsbereik en de duur van de behandeling. Zie rubriek 4.4 voor andere bekende risico's.

Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij de behandeling met NSAIDs. Deze kunnen bestaan uit (a) niet-specifieke allergische reacties en anafylaxie, anafylactische shock, (b) reacties op het ademhalingsstelsel waaronder astma, verergering van astma, bronchospasmen of dyspnoe, of (c) bepaalde huidreacties, waaronder verschillende soorten huiduitslag, pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem en zeer zelden erythema multiforme, bulleuze dermatose (waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Erger worden van infectie-gerelateerde ontstekingen (bijvoorbeeld ontwikkeling van necrotiserende fasciitis), samengaand met het gebruik van NSAIDs, is beschreven. Als verschijnselen van een infectie vóórkomen of erger worden tijdens het gebruik met ibuprofen wordt de patiënt geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

In uitzonderlijke gevallen kunnen ernstige huisinfecties en weke delen complicaties voorkomen tijdens een varicella infectie.

Hart- en bloedvataandoeningen

Klinische studies wijzen erop dat gebruik van ibuprofen, met name bij hoge doseringen (2400 mg/dag) geassocieerd kan worden met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocard infarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Oedeemvorming, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in samenhang met behandeling met een NSAID.

Bijwerkingen kunnen voorkomen in de volgende frequenties:

Zeer vaak:	($\geq 1/10$)
Vaak:	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Soms:	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Zelden:	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Zeer zelden:	($< 1/10.000$)
Niet bekend:	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: rinitis.

Niet bekend: aseptische meningitis.

Zeer zelden: Exacerbatie van infectie gerelateerde ontstekingen (bijvoorbeeld de ontwikkeling van necrotiserende fasciitis), in uitzonderlijke gevallen kunnen zich tijdens een varicella-infectie ernstige huidinfecties en complicaties van de weke delen voordoen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: leukopenie, trombocytopenie, aplastische anemie, neutropenie.

Niet bekend: verlengde bloedingstijd, hemolytische anemie, agranulocytose. De eerste tekenen of symptomen kunnen zijn: koorts, zere keel, oppervlakkige zweren in de mond, griepachtige symptomen, ernstige vermoeidheid, onverklaarbaar bloeden en blauwe plekken. Ibuprofen kan de bloedingstijd verlengen in doseringen boven 1000 mg/dag.

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: overgevoeligheidsreacties zoals urticaria, pruritus, purpura en exantheem.

Soms: angio-oedeem.

Zeer zelden: anafylactische reactie. Symptomen kunnen zijn: gezichtsoedeem, zwelling van de tong, zwelling van het inwendige van de luchtwegen, dyspneu, tachycardie, bloeddrukdaling tot levensgevaarlijke shock.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: natrium- en vochtretentie.

Niet bekend: anorexie.

Psychische stoornissen

Soms: slapeloosheid, angst.

Zelden: depressie, verwardheid, lethargie.

Zeer zelden: Psychotische reacties

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn en duizeligheid.

Soms: paresthesie, slaperigheid, prikkelbaarheid

Zelden: optische neuritis.

Oogaandoeningen

Soms: visusstoornissen bijvoorbeeld wazig zien en verandering in de kleurperceptie, toxische amblyopie.

Zelden: toxische optische neuropathie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: verminderd gehoor.

Zelden: tinnitus, vertigo.

Hartaandoeningen

Zeer zelden: hartfalen, palpitaties en myocard infarct.

Niet bekend: Kounis-syndroom.

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: hypertensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: astma, bronchospasmen, dyspnoe.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: dyspepsie, diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, winderigheid, obstipatie, bloed in de ontlasting, hematemesis, gastro-intestinale bloeding, pyrose.

Soms: gastritis, ulcus duodeni, maagzweren, mondzweren, gastro-intestinale perforatie.

Zeer zelden: pancreatitis, vorming van intestinale diafragma-achtige vernauwingen.

Niet bekend: verslechtering van colitis en ziekte van Crohn.

Lever- en galaandoeningen

Soms: hepatitis, icterus, abnormale leverfunctie.

Zelden: hepatotoxische reacties op ibuprofen zelf zijn tot nu toe niet gerapporteerd, maar leverbeschadiging kan, net als effecten op de nieren en het centrale zenuwstelsel, optreden in het kader van generaliseerde overgevoelighedsreacties.

Zeer zelden: leverfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: huiduitslag, fotosensibiliteit, urticaria, pruritus, purpura.

Zeer zelden: ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse), alopecia.

Niet bekend: geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acute generaliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), fotosensitiviteitsreacties.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: verschillende vormen van nefrotoxiciteit, waaronder tubulointerstitiële nefritis, nefrotisch syndroom en nierfalen, acuut nierfalen.

Zelden: Nierweefselbeschadiging (papilnecrose)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden: stoornissen in de menstruatiecyclus.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid.

Zelden: oedeem.

Onderzoeken

Zelden: Verminderde 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Toxiciteit

Symptomen van toxiciteit zijn over het algemeen niet waargenomen bij doses lager dan 100 mg/kg bij kinderen en volwassenen. Desalniettemin kunnen ondersteunende maatregelen in sommige gevallen nodig zijn. Bij kinderen zijn symptomen van toxiciteit waargenomen na inname van 400 mg/kg of meer.

Verschijnselen

Bij de meeste patiënten die een significante hoeveelheid ibuprofen hebben ingenomen, zullen symptomen zich binnen 4 tot 6 uur manifesteren.

De meest gemelde symptomen van overdosering zijn misselijkheid, maagpijn, buikpijn, braken (bloed) en diarree (bloed), lethargie en slaperigheid. Effecten op het centrale zenuwstelsel omvatten duizeligheid, incidenteel excitatie en desoriëntatie, convulsies, bewustzijnsverlies of coma, hoofdpijn en tinnitus. Zeldzame gevallen zijn bekend van nystagmus, metabole acidose, effecten op de nieren, maagdarmbloeding, coma, apnoe en depressie van het centrale zenuwstelsel en het ademhalingsstelsel. Toxische effecten op het cardiovasculaire systeem, waaronder hypotensie, bradycardie en tachycardie, zijn gemeld. Bij gevallen van ernstige overdosering is nierfalen en leverschade mogelijk. Hypothermie en hyperkaliëmie kan optreden en de prothrombinetijd/INR kan toenemen, waarschijnlijk door interferentie met de effecten van circulerende stollingsfactoren.

Grote overdoseringen worden in het algemeen goed verdragen wanneer geen andere geneesmiddelen zijn gebruikt.

Behandeling

Wanneer de ingenomen hoeveelheid meer dan 400 mg/kg is en behandeling binnen een uur na inname gestart wordt, wordt het ledigen van de maag, gevolgd door ondersteunende maatregelen, aanbevolen. Geactiveerde kool en natriumsulfaat kunnen worden toegediend.

Indien bewustzijnsverlies is opgetreden, dient maagspoeling plaats te vinden, waarna geactiveerde kool en natriumsulfaat toegediend kunnen worden.

Toediening hiervan kan meerdere malen herhaald worden.

Geforceerde diurese en hemodialyse zijn niet zinvol omdat ibuprofen sterk wordt gemetaboliseerd en aan eiwit is gebonden.

Verder symptomatisch behandelen.

Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: propionzuurderivaten, ATC-code: M01AE01.

Ibuprofen is een prostaglandinesynthetaseremmer met analgetische, anti-inflammatoire en antipyretische eigenschappen.

Experimentele data geven aan dat ibuprofen het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstrooming competitief kan remmen wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. Sommige farmacodynamische studies tonen aan dat wanneer eenmalige doses ibuprofen 400 mg werden ingenomen binnen 8 uur vóór of 30 minuten na toediening van een dosis aspirine met onmiddellijke afgifte (81 mg), er een verminderd effect van acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of trombocytenuitstrooming optrad. Hoewel het onzeker is of deze gegevens naar de klinische situatie geëxtrapoleerd kunnen worden, kan de mogelijkheid niet worden uitgesloten dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het beschermende effect op het hart van lage doses acetylsalicylzuur vermindert. Een klinisch relevant effect wordt onwaarschijnlijk geacht in geval van incidenteel ibuprofengebruik (zie rubriek 4.5).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt ibuprofen snel geabsorbeerd; de maximale plasmaconcentratie wordt na 1 tot 2 uur bereikt.

Distributie

Ibuprofen wordt voor 99% aan plasma-eiwitten gebonden; bij gebruikelijke plasmaconcentraties is echter slechts een fractie van de totale bindingsplaatsen bezet. Ibuprofen verdeelt zich hoofdzakelijk over het plasmacompartiment; het verdelingsvolume bedraagt ongeveer 0,15 l/kg lichaamsgewicht. Het diffundeert langzaam naar de synoviale ruimtes; van hieruit wordt ibuprofen trager geëlimineerd dan uit het plasma. Uit dierexperimentele gegevens is bekend dat de moederstof en haar metabolieten vrijelijk de placenta passeren.

Biotransformatie

Hydroxylering en carboxylering van de isobutylgroep vinden voornamelijk in de lever plaats. De metabolieten bezitten geen detecteerbare activiteit.

Eliminatie

Meer dan 90% van een dosis wordt in de urine uitgescheiden als metabolieten en hun conjugaten. Minder dan 1% wordt als onveranderd ibuprofen uitgescheiden via de urine. De plasmahalfwaardetijd bedraagt 1,5 tot 2,5 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, anders dan reeds beschreven in andere rubrieken van deze SmPC. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogene potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Kaliumwaterstofcarbonaat
Sorbitol (E 420)
Sinaasappelsmaakstof (draagstof: smaakpreparaten en -stoffen, natuurlijke smaakstoffen, maltodextrine, arabische gom (E 414), ascorbinezuur (E 300) en gebutyleerd hydroxyanisol (E 320))
Munt-zoethoutsmakstof (draagstof: smaakpreparaten en -stoffen, natuurlijke smaakstoffen, maltodextrine, arabische gom (E 414), triacetine (E 1518))
Acesulfaam-kalium
Aspartaam (E 951)
Sucralose
Colloïdaal siliciumdioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Papier-polyethyleen-aluminium-polyethyleen of papier-aluminium-polyethyleen sachets.
Doosje met 20, 30 en 50 sachets.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 116489

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 maart 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 1 februari 2024