

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibuprofen Catalent 400 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 400 mg ibuprofen.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Sorbitol (E420). Elke capsule bevat 93,8 mg sorbitol, vloeibaar, gedeeltelijk gehydrateerd.

Ponceau 4R (E124)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule.

Ovale capsule met een transparante, rode gelatine huls bedrukt met een logo in witte inkt en met een transparante, vloeibare vulling.

Lengte: ongeveer: 15,0 mm tot 16,3 mm; diameter: ongeveer: 9,9 mm tot 10,7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ibuprofen Catalent 400 mg zachte capsules wordt gebruikt voor de kortdurende, symptomatische behandeling van milde tot matige pijn, zoals hoofdpijn, tandpijn, menstratiepijn, lichte pijnen en verstuikingen, koorts en pijn die gepaard gaat met een verkoudheid.

Ibuprofen Catalent 400 mg zachte capsules is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten met een lichaamsgewicht vanaf 40 kg en in de leeftijd van 12 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Uitsluitend voor orale toediening en kortdurend gebruik.

De laagste effectieve dosis dient voor de kortste duur die nodig is om de symptomen te verlichten, ingenomen te worden.

Volwassenen en adolescenten met een lichaamsgewicht vanaf 40 kg en in de leeftijd van 12 tot 18 jaar en ouder:

Neem maximaal driemaal per dag 1 capsule Ibuprofen Catalent 400 mg zachte capsules in, indien nodig.

Houd een periode van ten minste 4 uur aan tussen de doses.

Neem niet meer dan 3 capsules Ibuprofen Catalent 400 mg zachte capsules in (1200 mg) in een periode van 24 uur.

Indien kinderen en adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar het geneesmiddel langer dan 3 dagen moeten innemen of als de symptomen verergeren, dient een arts geraadpleegd te worden.

Indien volwassenen met koorts het product langer dan 3 dagen moeten innemen of meer dan 4 dagen in geval van pijn of als de symptomen verergeren, dient een arts geraadpleegd te worden.

Ouderen:

Geen speciale aanpassing van de dosis noodzakelijk. Vanwege het mogelijke bijwerkingenprofiel (zie rubriek 4.4), wordt aanbevolen ouderen extra zorgvuldig te monitoren.

Pediatrische patiënten

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij adolescenten met een lichaamsgewicht lager dan 40 kg en bij kinderen in de leeftijd jonger dan 12 jaar.

Nierinsufficiëntie

Er is geen verlaging van de dosis vereist voor patiënten met een milde tot matige nierfunctiestoornis (voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Er is geen verlaging van de dosis vereist voor patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis (voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Uitsluitend voor orale toediening en kortdurend gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Ibuprofen Catalent is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met een overgevoeligheid voor ibuprofen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen en voor andere niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's);
- die in het verleden overgevoelige reacties hebben vertoond (zoals netelroos, rinitis, angio-oedeem of bronchiale astma) na het innemen van acetylsalicylzuur of andere niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's);
- met actieve of een geschiedenis van terugkerende maagzweren/maagbloedingen (twee of meer duidelijk bevestigde voorvallen van zweervorming of bloeding);
- met een geschiedenis van perforatie of gastro-intestinale bloeding gerelateerd aan een eerdere behandeling met NSAID's (zie rubriek 4.4);
- met ernstige leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie of ernstig hartfalen (NYHA-klasse IV) (zie rubriek 4.4);
- in het laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6);
- met een hemorragische diathese;
- met ernstige dehydratatie veroorzaakt door braken, diarree of onvoldoende vochtinname.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen kunnen geminimaliseerd worden door de laagste effectieve dosis voor de kortste duur in te nemen die nodig is om de symptomen te bestrijden (zie rubriek 4.2 en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Voorzichtigheid moet worden betracht bij de behandeling van patiënten met:

- systemische lupus erythematosus en mixed connective tissue disease (gemengde bindweefselziekte): verhoogd risico op het ontwikkelen van steriele meningitis (zie rubriek 4.8);
- een geschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn): exacerbatie van de aandoening kan optreden (zie rubriek 4.8);
- een geschiedenis van hypertensie en/of hartstoornissen;
- nierfunctiestoornis: er bestaat een risico op verdere verslechtering van de nierfunctie (zie rubrieken 4.3 en 4.8);
- leverstoornis (zie rubrieken 4.3 en 4.8);
- stoornissen in de bloedstolling (ibuprofen kan de bloedingsijd verlengen).

Door de laagste effectieve dosis voor de kortste duur die nodig is om de symptomen te bestrijden in te nemen, wordt het risico op bijwerkingen verminderd (zie gastro-intestinale of cardiovasculaire gevolgen hieronder).

Ouderen: Oudere patiënten lopen een hoger risico op bijwerkingen als gevolg van het gebruik van het geneesmiddel dan jongere patiënten, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie wat fatale gevolgen kan hebben (zie rubriek 4.2).

Ademhalingssysteem: Bronchospasme kan worden geprecipiteerd bij patiënten die lijden aan of een eerdere geschiedenis hebben van bronchiale astma/chronische obstructieve ademhalingsziekten of geassocieerde allergische ziekten (zoals allergische rinitis, neuspoliepen).

Andere NSAID's: Het gebruik van ibuprofen met andere NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmers, dient vermeden te worden (zie rubriek 4.5).

Gastro-intestinale gevolgen: Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer het geneesmiddel wordt gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen en chronische inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn) omdat hun toestand kan verslechteren (zie rubriek 4.8).

Er bestaat een risico op gastro-intestinale bloeding, zweervorming of perforatie, met mogelijk fatale gevolgen, bij patiënten met of zonder waarschuwingssymptomen of eerdere gastro-intestinale voorvallen.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, zweervorming of perforatie neemt toe bij hogere NSAID-doses bij patiënten met een geschiedenis van zweervorming, met name wanneer dit is geassocieerd met bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling op de laagst mogelijke dosis te beginnen.

Patiënten met een geschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, met name ouderen, dienen geadviseerd te worden hun arts aan het begin van de behandeling te informeren over enige ongebruikelijke gastro-intestinale symptomen (vooral bloedingen).

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen van het geneesmiddel aan patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die het risico op gastro-intestinale aandoeningen, zweervorming of bloeding kunnen verhogen, zoals corticosteroiden of anticoagulantia, bijvoorbeeld warfarine (acenocoumarol), of anti-aggregatiemiddelen, bijvoorbeeld acetylsalicylzuur. Indien een gastro-intestinale bloeding of zweervorming zich voordoet, wordt stopzetting van het geneesmiddel aanbevolen.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire gevolgen: Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden (bespreking met uw arts of apotheker) alvorens een behandeling te starten bij patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of hartfalen, omdat vochtretentie en hypertensie zijn gerapporteerd in verband met NSAID-behandeling of zwelling.

Klinische trials tonen aan dat het gebruik van ibuprofen, met name in hoge doses (2400 mg/dag), geassocieerd kan worden met een klein verhoogd risico op arteriële trombo-embolische voorvallen (zoals myocardinfarct of beroerte).

Over het algemeen tonen epidemiologische studies geen verband aan tussen een lage dosis ibuprofen (bv. ≤ 1200 mg/dag) en een verhoogd risico op arteriële trombo-embolische voorvallen.

Bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen (NYHA II-III), bekende ischemische hartziekte, perifere vasculaire aandoening en/of cerebrovasculaire aandoening, dient ibuprofen alleen gebruikt te worden na een zorgvuldige afweging en dienen hoge doses (2400 mg/dag) vermeden te worden.

De inclusie van langdurige behandeling van patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (hypertensie, hyperlipidemie, diabetes, roken) dient eveneens zorgvuldig overwogen te worden, met name wanneer hoge doses ibuprofen (2400 mg/dag) noodzakelijk zijn.

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Ibuprofen Catalent 400 mg zachte capsules. 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.

Vermindering van de vruchtbaarheid bij vrouwen: Er is bewijs dat geneesmiddelen met een cyclo-oxygenase remmende werking (prostaglandinesynthese) vruchtbaarheidsproblemen bij vrouwen kunnen veroorzaken door de ovulatie aan te tasten. Dit effect is omkeerbaar na beëindiging van de behandeling.

Dermatologisch: Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) zijn gemeld, waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS syndroom) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, in samenhang met het gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.8). De meeste van deze reacties traden op binnen de eerste maand. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet het gebruik van ibuprofen onmiddellijk worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien nodig).

In uitzonderlijke gevallen kan varicella (waterpokken) de oorzaak zijn van ernstige cutane en infectieuze complicaties van de zachte weefsels. NSAID's kunnen de symptomen van een infectie maskeren; zie "Maskeren van symptomen van onderliggende infecties".

Adolescenten: Gedehydrateerde adolescenten lopen een risico op een nierfunctiestoornis.

Andere gevolgen:

Ernstige acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) zijn zeer zelden waargenomen. Na de eerste tekenen van een overgevoeligheidsreactie na het gebruik van ibuprofen dient de behandeling gestopt te worden. Medisch vereiste maatregelen dienen in lijn met de symptomen door gespecialiseerd personeel geïnitieerd te worden.

Ibuprofen kan de bloedplaatjesfunctie tijdelijk remmen (trombocyte aggregatie). Patiënten met stollingsstoornissen dienen daarom zorgvuldig gemonitord te worden.

Langdurig gebruik van elk soort pijnstiller voor hoofdpijn kan de pijn verergeren. Indien deze situatie zich voordoet of wordt vermoed, dient medisch advies ingewonnen te worden en moet de behandeling worden stopgezet. De diagnose van medicijnafhankelijke hoofdpijn (medication overuse headache, MOH) dient vermoed te worden bij patiënten die frequente of dagelijkse hoofdpijnen ervaren ondanks (of vanwege) het regelmatige gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn.

Over het algemeen kan het routinematige gebruik van pijnstillers, met name in combinatie met verschillende actieve pijnverlichtende stoffen, leiden tot permanente nierschade met een risico op nierfalen (pijnstillende nefropathie).

Door gelijktijdige consumptie van alcohol kunnen actieve substantie-gerelateerde bijwerkingen, met name bijwerkingen die betrekking hebben op het maag-darmkanaal of het centrale zenuwstelsel, toenemen bij het gebruik van NSAID's.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties:

Ibuprofen kan de symptomen van een infectie maskeren, wat kan leiden tot een vertraagde initiatie van de juiste behandeling en daardoor de gevolgen van de infectie verergeren. Dit effect is waargenomen bij bacteriële community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties van varicella. Wanneer Ibuprofen wordt toegediend tegen koorts of als pijnverlichting bij een infectie, wordt het monitoren van de infectie geadviseerd. In een niet-ziekenhuisomgeving dient de patiënt een arts te raadplegen wanneer de symptomen aanhouden of verslechteren.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat sorbitol (E420), als sorbitol, vloeibaar, gedeeltelijk gehydrateerd. Er moet rekening worden gehouden met het versterkende effect van gelijktijdig toegediende middelen die sorbitol (of fructose) bevatten en de inname van sorbitol via voedsel. Het gehalte sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan de biologische beschikbaarheid van andere geneesmiddelen voor oraal gebruik aantasten die gelijktijdig worden toegediend.

Dit geneesmiddel bevat ponceau 4R (E124). Dit kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gebruik van ibuprofen dient vermeden te worden in combinatie met:

- **Andere NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2 remmers:** Vermijd het gelijktijdige gebruik van twee of meer NSAID's aangezien dit het risico op bijwerkingen kan verhogen (zie rubriek 4.4).
- **Aspirine** (acetylsalicylzuur): Tenzij uw arts lage doses van acetylsalicylzuur (niet meer dan 75 mg/dag) heeft voorgeschreven, wordt het gelijktijdige gebruik van acetylsalicylzuur en ibuprofen niet aangeraden vanwege het verhoogde risico op bijwerkingen. Experimentele gegevens tonen aan dat ibuprofen het effect van lage doses acetylsalicylzuur kan aantasten door de bloedplaatjesaggregatie te onderdrukken wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend. Ondanks de onzekerheid of deze gegevens geëxtrapoleerd kunnen worden uit klinische situaties, kan niet worden uitgesloten dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van lage doses acetylsalicylzuur kan verminderen. Een incidentele inname van ibuprofen wordt niet als klinisch relevant beschouwd (zie rubriek 5.1).

Voorzichtigheid dient betracht te worden wanneer ibuprofen gelijktijdig met de volgende geneesmiddelen wordt gebruikt:

- **Aminoglycosiden:** NSAID's kunnen de excretie van aminoglycosiden verlagen.
- **Anticoagulantia:** NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia, zoals warfarine, versterken (zie rubriek 4.4).
- **Antihypertensiva (ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten) en diuretica:** NSAID's kunnen het effect van deze geneesmiddelen verminderen. Bij sommige patiënten met een geschade nierfunctie (bv. gedehydrateerde of oudere patiënten met een geschade nierfunctie) kan het gelijktijdige gebruik van angiotensine-converterende enzym (ACE)-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten en geneesmiddelen die cyclo-oxygenase (coxibs) remmen, leiden tot verdere verslechtering van de nierfunctie, waaronder acuut nierfalen, wat gewoonlijk echter omkeerbaar is. De interacties hierboven moeten in overweging worden genomen bij patiënten die coxibs samen met ACE-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten gebruiken. Daarom dient het gelijktijdige gebruik van deze geneesmiddelen met de nodige terughoudendheid plaats te vinden, met name bij ouderen. Patiënten dienen goed gehydrateerd te blijven en het monitoren van de nierfunctie na een combinatiebehandeling dient overwogen te worden, gevolgd door een periodieke controle. Diuretica kunnen het risico op NSAID-nefrotoxiciteit verhogen.
- **Bloedplaatjesaggregatieremmers en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):** Verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
- **Baclofen:** Baclofentoxiciteit kan zich na de initiatie van ibuprofen ontwikkelen.
- **Hartglycosiden:** NSAID's kunnen hartfalen verergeren, GFR verlagen en de plasmaglycosidespiegels verhogen. Het gelijktijdige gebruik van ibuprofen en geneesmiddelen die digoxine bevatten, kan het serumniveau van digoxine verhogen. Een controle van serumdigoxine is in de regel niet verplicht bij correct gebruik (maximaal over 4 dagen).
- **Colestyramine:** Bij een gelijktijdige toediening van ibuprofen en colestyramine wordt de opname van ibuprofen vertraagd en verlaagd (25%). De geneesmiddelen moeten met een interval van een paar uur worden toegediend.
- **Cyclosporine:** Verhoogd risico op nefrotoxiciteit.

- **Corticosteroiden:** Er wordt een verhoogd risico op gastro-intestinale bijwerkingen waargenomen (zie rubriek 4.4).
- **CYP2C9-remmers:** Gelijktijdige toediening van ibuprofen en CYP2C9-remmers kan de blootstelling aan ibuprofen verhogen (CYP2C9-substraat). In een studie met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers) werd een verhoogde blootstelling aan S (+)-ibuprofen met ongeveer 80 tot 100% aangetoond. Verlaging van de dosis ibuprofen dient overwogen te worden wanneer krachtige CYP2C9-remmers gelijktijdig worden toegediend, met name wanneer een hoge dosis ibuprofen met voriconazol of fluconazol wordt toegediend.
- **Kruidenextracten:** *Ginkgo biloba* kan het risico op bloedingen met NSAID's verhogen.
- **Lithium:** Er is bewijs van mogelijke verhogingen van de plasmaniveaus van lithium wanneer dit gelijktijdig met ibuprofen wordt toegediend. Een controle van serumlithium is in de regel niet verplicht bij correct gebruik (maximaal over 4 dagen).
- **Methotrexaat:** Er bestaat een risico op verhoging van plasmamethotrexaat. Het gebruik van ibuprofen binnen 24 uur voor of na de toediening van methotrexaat kan leiden tot verhoogde concentraties van methotrexaat en een verhoging van het toxische effect daarvan.
- **Mifepriston:** NSAID's mogen niet gebruikt worden binnen 8-12 dagen na toediening van mifepriston, omdat deze het effect van mifepriston kunnen verlagen.
- **Fenytoïne:** Het gelijktijdige gebruik van ibuprofen met geneesmiddelen die fenytoïne bevatten, kan het serumniveau van fenytoïne verhogen. Een controle van de serumfenytoïneniveaus is in de regel niet verplicht bij correct gebruik (maximaal over 4 dagen).
- **Probenecide en sulfinpyrazon:** Geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten, kunnen de excretie van ibuprofen vertragen.
- **Chinolonen:** Gegevens verkregen uit dierstudies geven aan dat NSAID's het risico op aanvallen in verband met het gebruik van chinolonen kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's en chinolonen innemen, kunnen een verhoogd risico op aanvallen lopen.
- **Ritonavir:** Ritonavir kan de plasmaconcentraties van NSAID's verhogen.
- **Sulfonylurea:** Klinische onderzoeken hebben interacties aangetoond tussen niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen en antidiabetica (sulfonylurea). Zeldzame gevallen van hypoglykemie werden gerapporteerd bij patiënten met een gelijktijdig gebruik van sulfonylureum en ibuprofen. Een controle van de bloedglucosewaarden wordt als voorzorg aanbevolen bij gelijktijdige inname.
- **Tacrolimus:** Mogelijk verhoogd risico op nefrotoxiciteit wanneer NSAID's worden toegediend samen met tacrolimus.
- **Zidovudine:** Het gebruik van NSAID's samen met zidovudine verhoogt het risico op hematopoëtische toxiciteit. Er zijn gegevens beschikbaar die een verhoogd risico op bloeding in de gewrichten en hematomen aantonen bij hiv-positieve hemofiliepatiënten die een gelijktijdige behandeling krijgen met zidovudine en ibuprofen. Er is ook bewijs van een langdurige bloedingstijd bij patiënten die gelijktijdig ibuprofen en zidovudine krijgen toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is bewijs dat geneesmiddelen met een cyclo-oxygenase remmende werking (prostaglandinesynthese) vruchtbaarheidsproblemen bij vrouwen kunnen veroorzaken door de ovulatie aan te tasten. Dit effect is omkeerbaar na stopzetting van de behandeling. Zie rubriek 4.4 inzake vruchtbaarheid bij vrouwen.

Zwangerschap:

Remming van de synthese van prostaglandine kan een nadelige invloed hebben op de zwangerschap en/of de ontwikkeling van het embryo/foetus.

Gegevens uit epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico op miskramen, hartafwijkingen en gastroschisis na het gebruik van een remmer van de synthese van prostaglandine in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op hartafwijkingen werd van minder dan 1% verhoogd tot ongeveer 1,5%. Aangenomen wordt dat het risico wordt verhoogd met de dosis en de duur van de behandeling.

Bij dieren werd aangetoond dat de toediening van een remmer van de synthese van prostaglandine leidde tot verhoogde implantatiefalen voor en na de implantatie en sterfte van de embryo-foetus. Daarnaast werden toegenomen incidenties van verschillende afwijkingen, waaronder cardiovasculaire, gerapporteerd bij dieren die een remmer van de synthese van prostaglandine kregen toegediend tijdens de organogenese periode.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van Ibuprofen Catalent 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 ibuprofen in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien 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 Catalent worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met Ibuprofen Catalent moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

In het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (vroegtijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven).

Bevondien kunnen de moeder en het pasgeborene kind aan het einde van de zwangerschap worden blootgesteld aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
- remming van baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

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

Borstvoeding:

Bij beperkte studies wordt ibuprofen in een zeer lage concentratie aangetroffen in de moedermelk en het is onwaarschijnlijk dat dit een negatieve invloed heeft op de zuigeling die borstvoeding krijgt. Zie rubriek 4.4 inzake vruchtbaarheid bij vrouwen.

Vruchtbaarheid:

Zie rubriek 4.4 inzake vruchtbaarheid bij vrouwen.

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

Ibuprofen Catalent heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om gereedschap of machines te bedienen. Omdat bij hogere doses echter bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel kunnen optreden, zoals vermoeidheid en duizeligheid, kan het reactievermogen en het

vermogen om actief deel te nemen aan het wegverkeer en om machines te bedienen in geïsoleerde gevallen worden aangetast. Dit is in hogere mate van toepassing in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande lijst is samengesteld uit alle bijwerkingen, inclusief bijwerkingen die bekend zijn geworden als gevolg van een langdurige behandeling met een hoge dosis ibuprofen. De vermelde frequenties, die zich uitstrekken tot zeer zeldzame meldingen, verwijzen naar het kortdurende gebruik van dagelijkse doses tot maximaal 1200 mg ibuprofen voor orale farmaceutische vormen en maximaal 1800 mg voor zetabletten.

De bijwerkingen verbonden aan het gebruik van ibuprofen worden hieronder per systeem/orgaanklasse en frequentie vermeld. De frequentie hiervan is als volgt vastgesteld:

- 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 $< 1/1000$)
- Zeer zelden: ($< 1/10.000$)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd op volgorde van afnemende ernst.

De meest gebruikelijke waargenomen bijwerkingen zijn gastro-intestinaal. De bijwerkingen zijn gewoonlijk afhankelijk van de dosis; met name het risico op optreden van gastro-intestinale bloeding is afhankelijk van de dosering en de gebruiksduur.

Klinische studies geven aan dat het gebruik van ibuprofen, vooral in hoge doses (2400 mg/dag), kan worden verbonden aan een klein verhoogd risico op arteriële trombo-embolische voorvallen (zoals myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden	Ernstige ontstekingsgerelateerde infecties (zoals de ontwikkeling van necrotiserende fasciitis), in uitzonderlijke gevallen complicaties van ernstige huidinfecties of infecties van het zachte weefsel, kan zich voordoen tijdens een infectie met de waterpokken.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Hematopoëse aandoeningen ⁽¹⁾
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties ⁽²⁾ Urticaria en pruritus
	Zeer zelden	Ernstige overgevoeligheidsreacties. Mogelijke symptomen zijn: zwelling van het gezicht, tong of strottenhoofd, dyspneu, tachycardie, daling van de bloeddruk (anafylaxie, angio-oedeem of ernstige shock). Exacerbatie van astma.
	Niet bekend	Respiratoire hyperactiviteit, zoals astma, exacerbatie van astma, bronchospasme, dyspneu.
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Psychotische stoornissen, depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Verstoringen van het centrale zenuwstelsel, zoals hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid.
	Zeer zelden	Aseptische meningitis ⁽³⁾
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	Tinnitus, slechthorend
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Hartfalen, hartkloppingen en oedeem, myocardinfarct.
	Niet bekend	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie, vasculitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, misselijkheid en dyspepsie, diarree, winderigheid, constipatie, maagzuur, braken en licht gastro-intestinaal bloedverlies dat in uitzonderlijke gevallen anemie kan veroorzaken.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	Soms	Gastro-intestinale zweren, perforatie of GI-bloeding, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4), gastritis.
	Zeer zelden	Oesofagitis en formatie van intestinale lintachtige stricturen, pancreatitis.
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Leverdysfunctie, leverschade, met name bij langdurige behandeling, leverfalen, acute hepatitis.
	Soms	Verschillende vormen van huiduitslag
	Zeer zelden	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse) ⁽²⁾ . Alopecia
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom). Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). Lichtgevoeligheid.
	Zelden	Nierweefselbeschadiging (papillaire necrose), verhoogde ureumconcentratie in het bloed, verhoogde urinezuurconcentraties in het bloed.
	Zeer zelden	Formatie van oedemen, met name bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die gepaard kan gaan met acute nierinsufficiëntie.
Onderzoeken	Zeer zelden	Daling van hemoglobineniveaus
Oogaandoeningen	Soms	Aangetast gezichtsvermogen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Reactiviteit van de luchtwegen, bestaande uit astma, bronchospasme of dyspneu ⁽²⁾

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

(1) Hematopoëse aandoeningen zijn anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie en agranulocytose. De eerste signalen zijn koorts, zere keel, oppervlakkige mondzweren, griepachtige symptomen, zware vermoeidheid, onverklaarbare bloeding en blauwe plekken. In dergelijke gevallen moet de patiënt worden geadviseerd het gebruik van het geneesmiddel stop te zetten om zelfmedicatie met pijnstillers of koortswerende middelen te vermijden en een arts te raadplegen.

(2) Overgevoelighedsreacties zijn gerapporteerd na een behandeling met ibuprofen. Deze reacties kunnen bestaan uit

(a) niet-specifieke allergische reacties en anafylaxie, (b) activiteit van de luchtwegen, bestaande uit astma, verergerde astma, bronchospasme, dyspneu of (c) diverse huidaandoeningen, waaronder uitslag van verschillende soorten pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem en, in zeldzamere gevallen, exfoliatieve en bulleuze dermatosen (waaronder epidermale necrolyse en erythema multiforme).

(3) Het pathogene mechanisme van door geneesmiddelen veroorzaakte aseptische meningitis is niet volledig bekend. De beschikbare gegevens over aan NSAID's gerelateerde aseptische meningitis wijzen echter in de richting van een overgevoelighedsreactie (vanwege een tijdelijke samenhang met de inname van geneesmiddelen en het verdwijnen van de symptomen nadat het gebruik van het geneesmiddel is stopgezet). Hierbij dient aangemerkt te worden dat individuele gevallen van aseptische meningitis (zoals een stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of desoriëntatie) zijn waargenomen tijdens een behandeling met ibuprofen bij patiënten met een bestaande auto-immuunziekte (zoals systemische lupus erythematosus (SLE), mixed connective tissue disease).

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

Een inname van meer dan 400 mg/kg kan bij kinderen symptomen van toxiciteit veroorzaken, hoewel een risico op toxische effecten niet mag worden uitgesloten bij een dosis die hoger is dan 100 mg/kg. Bij volwassenen is het dosis-respons effect minder duidelijk. De halfwaardetijd bij een overdosis is 1,5 tot 3 uur.

Symptomen:

De meeste patiënten die klinisch belangrijke hoeveelheden van NSAID's hebben ingenomen, zullen niet verdergaande symptomen ontwikkelen dan misselijkheid, braken, epigastrische pijn of in zeldzame gevallen diarree. Tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloedingen zijn ook mogelijk. Bij een ernstigere vergiftiging wordt toxiciteit in het centrale zenuwstelsel waargenomen, wat zich openbaart als slaperigheid, soms excitatie en desoriëntatie of coma. Soms ontwikkelen patiënten stuip trekkingen. Bij een ernstige vergiftiging kan een metabolische acidosis optreden en kan de protrombinetijd/INR worden verlengd, waarschijnlijk veroorzaakt door verstoring van de acties van circulerende stollingsfactoren. Acute nierfalen en leverbeschadiging kan optreden. Exacerbatie van astma is mogelijk bij astmapatiënten.

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

Behandeling:

Er is geen specifiek tegengif beschikbaar. De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn, en bestaan uit de handhaving van vrije luchtwegen en het monitoren van cardiale en vitale tekenen tot de patiënt stabiel is. Overweeg de toediening van geactiveerde koolstof indien de patiënt zich binnen 1 uur na inname van een mogelijke toxische hoeveelheid bij u meldt. Als de dosis ibuprofen al is geabsorbeerd, kunnen alkaline substanties worden gegeven om de excretie van ibuprofenzuur in de urine te vergemakkelijken. Frequentie of langdurige stuip trekkingen moeten worden behandeld met intraveneuze diazepam of lorazepam. Geef bronchodilatoren voor astma.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ontstekingsremmende en antireumageneesmiddelen, niet-steroiden; propionzuurderivaten.

ATC-code: M01AE01

Ibuprofen is een propionzuurderivaat NSAID dat haar werkzaamheid heeft aangetoond door remming van de synthese van prostaglandine. Bij mensen vermindert ibuprofen inflammatoire pijn, zwelling en koorts. Verder remt ibuprofen op omkeerbare wijze de bloedplaatjesaggregatie.

De klinische werkzaamheid van ibuprofen is aangetoond bij de symptomatische behandeling van milde tot matige pijn, zoals tandpijn, hoofdpijn en de symptomatische behandeling van koorts. Klinisch bewijs toont aan dat een inname van 400 mg ibuprofen een pijnverlichtend effect heeft dat maximaal 8 uur kan voortduren. Het geneesmiddel bevat ibuprofen dat in klinische studies een koortswerende werking tot maximaal 8 uur heeft aangetoond.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur op bloedplaatjesaggregatie kan remmen wanneer deze gelijktijdig worden gedoseerd. Sommige farmacodynamische studies tonen aan dat bij de inname van een enkele dosis ibuprofen van 400 mg binnen 8 uur voor of binnen 30 minuten na de onmiddellijke afgifte van een dosis acetylsalicylzuur (81 mg), een verminderd effect van acetylsalicylzuur op de formatie van thromboxaan of bloedplaatjesaggregatie optrad. Hoewel er onzekerheden bestaan ten aanzien van de extrapolatie van deze gegevens op de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat het regelmatige, langdurige gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van een lage dosis acetylsalicylzuur kan verminderen niet

worden uitgesloten. Er wordt geen klinisch relevant effect waarschijnlijk geacht bij incidenteel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.5).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Ibuprofen wordt goed geabsorbeerd na orale toediening en bereikt snel optimale bloedspiegels.

Eliminatie:

Ibuprofen wordt snel en volledig in de urine uitgescheiden. Meer dan 90% van de toegediende dosis wordt binnen 24 uur geëlimineerd in de vorm van metabolieten of andere geconjugeerde verbindingen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dierproeven zijn toxische effecten van ibuprofen waargenomen in het gastro-intestinale kanaal (laesies en zweervormingen). Ibuprofen was niet mutageen *in vitro* of carcinogeen bij ratten en muizen. Experimentele studies hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert, maar er zijn geen gegevens over teratogeniteit.

Ibuprofen heeft geleid tot een ovulatierepressie bij konijnen en verminderde implantatie bij verschillende diersoorten (konijn, rat, muis). Experimentele studies bij ratten en konijnen hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert. Na de toediening van maternotoxische doses werd een verhoogde incidentie van afwijkingen (ventrikelseptumdefecten) geconstateerd bij de nakomelingen van ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Vulling:

Macrogol 600
Kaliumhydroxide (E525)
Gezuiverd water

Capsulehuls:

Gelatine
Sorbitol, vloeibaar, gedeeltelijk gehydrateerd (E420)
Ponceau 4R (E124)
Gezuiverd water

Witte afdrukinkt (de volgende stoffen blijven achter na het bedrukken):

Propyleenglycol (E1520)
Titaniumdioxide (E171)
Polyvinylacetaatftalaat
Macrogol 400
Ammoniumhydroxide (E527)

Verwerkingshulpmiddelen:

Triglyceriden (middellange keten)
Lecithine (E322), afkomstig van sojabonen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ibuprofen Catalent 400 mg zachte capsules is verkrijgbaar in PVC/PVDC-aluminium of PVC/PE/PVDC-aluminium blisterverpakkingen van 10, 12, 16, 18, 20, 24, 28, 30, 32, 36, 48, 96 capsules, zacht. De PVC-laag kan doorzichtig of ondoorzichtig zijn. De doordrukstrips zijn verpakt in een kartonnen doos.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Str. 2
69412 Eberbach
DUITSLAND

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

Ibuprofen Catalent 400 mg zachte capsules RVG 127234

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juli 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.9: 27 februari 2025