

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibuprofen Medicinae 400 mg, zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 400 mg ibuprofen.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke zachte capsule bevat

71,3 mg sorbitol, vloeibaar, gedeeltelijk gedehydrateerd (E420)

Sporen van sojalecithine

28 mg kalium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht.

Roodroze gekleurde doorzichtige, ovale, zachte gelatinecapsules die een heldere tot roze-gekleurde viskeuze vloeistof bevatten, met een lengte van ongeveer 17 mm en een breedte van ongeveer 11 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de kortdurende symptomatische behandeling van

- milde tot matige pijn,
- acute migrainehoofdpijn met of zonder aura,
- koorts.

Geïndiceerd voor volwassenen en adolescenten met een lichaamsgewicht van 40 kg of meer (12 jaar en ouder).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten met een lichaamsgewicht vanaf 40 kg (12 jaar en ouder):

startdosis van 400 mg ibuprofen (1 capsule). Indien nodig kunnen extra doses van 400 mg ibuprofen (1 capsule) worden genomen. Het respectieve doseringsinterval moet worden gekozen in overeenstemming met de waargenomen symptomen en de maximale aanbevolen dagelijkse dosis. Het mag niet korter zijn dan 6 uur. De totale dosering van 1200 mg ibuprofen (3 capsules) per 24 uur mag niet worden overschreden.

Het inwinnen van medisch advies is aanbevolen bij volwassenen als een behandeling van migrainehoofdpijn of koorts nodig is gedurende meer dan 3 dagen, en/of als pijnbehandeling nodig is gedurende meer dan 4 dagen, of als de symptomen verergeren.

Een arts moet worden geraadpleegd voor adolescenten tussen 12 en 17 jaar oud als een behandeling nodig is gedurende meer dan 3 dagen, of als de symptomen verergeren.

Bijwerkingen kunnen worden beperkt door de laagste werkzame dosis te gebruiken voor de kortste periode die nodig is om de symptomen onder controle te houden (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Geen speciale dosisaanpassingen zijn nodig.

Vanwege het mogelijke ongewenste-bijwerkingenprofiel (zie rubriek 4.4) wordt aanbevolen om ouderen bijzonder zorgvuldig te monitoren.

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisverlaging nodig voor patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisverlaging nodig voor patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie (patiënten met ernstige leverdysfunctie, zie rubriek 4.3).

Ibuprofen Medicinae is niet bestemd voor gebruik bij adolescenten met een gewicht onder de 40 kg en bij kinderen onder de 12 jaar.

Wijze van toediening

Ibuprofen Medicinae is bedoeld voor oraal gebruik.

De capsules moeten worden ingeslikt met veel water.

De capsules mogen niet worden gekauwd. Aan patiënten met een gevoelige maag wordt aangeraden Ibuprofen Medicinae in te nemen tijdens een maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ibuprofen Medicinae is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties (bv. bronchospasmen, astma, rhinitis, angio-oedeem of urticaria), geassocieerd met acetylsalicylzuur of andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's);
- met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, geassocieerd met eerdere therapie met NSAID's;
- met een actief of een voorgeschiedenis van terugkerend ulcus pepticum/bloeding (twee of meer duidelijke episodes van bewezen ulceratie of bloeding)
- met ernstig leverfalen, ernstig nierfalen of ernstig hartfalen (NYHA-klasse IV);
- tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6);
- met cerebrovasculaire of andere actieve bloedingen;
- met onopgehelderde bloedvormingsstoornissen;
- met ernstige uitdroging (bv. veroorzaakt door braken, diarree of onvoldoende vochtinname).

Ibuprofen Medicinae bevat sojalecithine. In geval van een allergie voor pindanoten of soja mag Ibuprofen Medicinae niet worden gebruikt.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen kunnen worden beperkt door de laagste werkzame dosis te gebruiken tijdens de kortste periode die nodig is om de symptomen onder controle te houden (zie rubriek 4.2 en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Bij oudere patiënten treedt een verhoogde frequentie van bijwerkingen van NSAID's op, met name gastro-intestinale bloedingen en perforatie, die dodelijk kunnen zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten:

- met systemische lupus erythematosus of met gemengde bindweefselziekte (zie rubriek 4.8)
- met aangeboren stoornis van het porfyrinemetabolisme (bv. acute intermitterende porfyrie).
- met gastro-intestinale aandoeningen en inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn)
- met hypertensie en/of hartproblemen
- met nierstoornissen
- met verminderde leverfunctie
- meteen na een zware ingreep
- met dehydratatie
- die overgevoeligheid of allergische reacties hebben gehad op andere stoffen, omdat er bij hen een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties op Ibuprofen Medicinae bestaat.
- die last hebben van hooikoorts, neuspoliepen of chronische obstructieve ademhalingsaandoeningen, omdat er bij hen een verhoogd risico op allergische reacties bestaat. Die kunnen zich voordoen als astma-aanvallen (zogenoemde analgetische astma), quinceoedeem of urticaria.

Ernstige acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld een anafylactische shock) worden zeer zelden waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoeligheidsreactie na het nemen van Ibuprofen Medicinae moet de therapie worden stopgezet. Medisch noodzakelijke maatregelen, in overeenstemming met de symptomen, moeten worden ingeleid door gespecialiseerd personeel.

Ademhalingsstelsel:

Bronchospasmen kunnen worden versneld bij patiënten die lijden aan, of een voorgeschiedenis hebben van, bronchiale astma of allergische aandoeningen.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Voorzichtigheid (overleg met arts of apotheker) is geboden voor het starten van een behandeling bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen, aangezien vochtophoping, hypertensie en oedeem werden gemeld in verband met behandeling met NSAID's.

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

In klinische studies wordt gesuggereerd dat het gebruik van ibuprofen, vooral in een hoge dosis (2400 mg/dag) in verband kan worden gebracht met een klein verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bv. myocardiaal infarct of beroerte). In het algemeen wijzen epidemiologische studies er niet op dat een lage dosis ibuprofen (bv. ≤ 1200 mg/dag) geassocieerd wordt met een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen (NYHA II-III), vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte, en/of cerebrovasculaire ziekte, mogen alleen na zorgvuldige overweging met ibuprofen worden behandeld. Hoge doses (2400 mg/dag) moeten worden vermeden. Ook moet zorgvuldige overweging plaatsvinden vóór aanvang van een langdurige behandeling van patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire gebeurtenissen (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken), met name wanneer hoge doses ibuprofen (2400 mg/dag) nodig zijn

Gastro-intestinale effecten

Het gelijktijdig gebruik van Ibuprofen Medicinae met andere NSAID's, met inbegrip van selectieve COX-2-remmers, dient te worden vermeden.

Oudere patiënten:

Oudere patiënten vertonen een verhoogde frequentie van bijwerkingen van NSAID's, met name gastro-intestinale bloedingen en perforatie, die dodelijk kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale bloedingen, ulceratie en perforatie

Gastro-intestinale bloedingen, ulceratie of perforatie, die dodelijk kunnen zijn, werden gemeld bij alle NSAID's op elk moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van gastro-intestinale voorvallen.

Het risico op gastro-intestinale bloedingen, ulceratie of perforatie is hoger bij stijgende doses, bij patiënten met een voorgeschiedenis van een maagzweer, vooral indien gecompliceerd met een bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling beginnen met de laagste beschikbare dosis.

Het gelijktijdig gebruik van beschermende geneesmiddelen (zoals misoprostol of protonpompinhibitoren) dient overwogen te worden voor deze patiënten, alsook voor patiënten die tegelijk een lage dosis acetylsalicylzuur nodig hebben of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinale risico verhogen (zie rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, vooral ouderen, moeten alle ongewone buikklachten (vooral gastro-intestinale bloedingen) melden, vooral in het beginstadium van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die het risico van ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropnameremmers of anti-bloedplaatjesmiddelen zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Als gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die ibuprofen nemen, dient de behandeling te worden stopgezet.

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).

Pediatrische patiënten

Bij gedehydrateerde adolescenten bestaat er een risico op nierinsufficiëntie.

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).

In uitzonderlijke gevallen kan varicella aanleiding geven tot ernstige infectieuze complicaties van de huid en weke delen. Tot op heden kan de bijdragende rol van NSAID's bij de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Daarom wordt aanbevolen om Ibuprofen Medicinae te vermijden in geval van varicella.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Ibuprofen Medicinae 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 Medicinae 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.

Ibuprofen kan tijdelijk de bloedplaatjesfunctie (trombocytenaggregatie) remmen. Patiënten met stollingsstoornissen moeten daarom zorgvuldig worden gemonitord.

Bij langdurig gebruik van ibuprofen is regelmatige controle van leverfunctiestesten, de nierfunctie en bloedbeeld nodig.

Aseptische meningitis

Aseptische meningitis is in zeldzame gevallen waargenomen bij patiënten die ibuprofen gebruikten. Hoewel het waarschijnlijk vaker voorkomt bij patiënten met systemische lupus erythematosus en gerelateerde bindweefselziekten, werd het ook gemeld bij patiënten die geen onderliggende chronische ziekte hebben. Patiënten met gastro-intestinale problemen, SLE, hematologische of stollingsstoornissen en astma moeten voorzichtig worden behandeld en nauwlettend in de gaten worden gehouden tijdens NSAID-behandeling, omdat hun aandoening door het NSAID kan worden verergerd.

Aanvullende opmerkingen

Langdurig gebruik van elk type pijnstillers tegen hoofdpijn kan hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of wordt vermoed, moet medisch advies worden ingewonnen en moet de behandeling worden stopgezet. De diagnose van hoofdpijn door overgebruik van medicatie (MOH) moet worden vermoed bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of door) regelmatig gebruik van hoofdpijnmedicatie.

In het algemeen kan de gebruikelijke inname van pijnstillers, vooral een combinatie van verschillende pijnstillende geneesmiddelen, leiden tot blijvende nierbeschadiging met het risico van nierfalen (analgetische nefropathie). Dit risico kan toenemen onder lichamelijke belasting die gepaard gaat met zoutverlies en dehydratatie.

Een gelijktijdig gebruik van NSAID's en alcohol kan het optreden van bijwerkingen die gerelateerd worden aan het geneesmiddel versterken, met name bijwerkingen die betrekking hebben op het gastro-intestinale kanaal of het centraal zenuwstelsel.

Dit geneesmiddel bevat 28 mg kalium per capsule. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een verminderde nierwerking of patiënten die een gecontroleerd kaliumdieet volgen.

Bevat sorbitol (E 420). Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet nemen/toegediend krijgen.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Acetylsalicylzuur:

Een gelijktijdige toediening 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 regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen de cardioprotectieve werking van lage doseringen acetylsalicylzuur kan verlagen, kan niet worden uitgesloten. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen klinisch relevante effecten verwacht (zie rubriek 5.1).

Andere NSAID's inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers: Het gelijktijdig gebruik met andere NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, moet worden vermeden, omdat de gelijktijdige toediening van verschillende NSAID's het risico op bijwerkingen kan vergroten.

Antihypertensiva (ACE-remmers, bètareceptorblokkers, angiotensine II-antagonisten) en diuretica
NSAID's kunnen de werking van deze geneesmiddelen verminderen. Bij sommige patiënten met een gecompromitteerde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een gecompromitteerde nierfunctie) kan de gelijktijdige toediening van een ACE-remmer, bètareceptorblokkers of angiotensine II-antagonist en middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, dat meestal reversibel is. Daarom moet de combinatie met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden. Monitoring van de nierfunctie moet worden overwogen na aanvang van de gelijktijdige behandeling; daarna periodiek. Diuretica kunnen de kans op nefrotoxiciteit door NSAID's verhogen.
Het gelijktijdig gebruik van ibuprofen en kaliumsparende diuretica kan leiden tot de ontwikkeling van hyperkaliëmie.

CYP2C9-remmers

Het gelijktijdig gebruik van ibuprofen met CYP2C9-remmers kan de blootstelling aan ibuprofen (substraat CYP2C9) verhogen. In studies met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers) is een verhoogde blootstelling aan S (+)-ibuprofen met ongeveer 80 tot 100% aangetoond. Een verlaging van de dosering van ibuprofen moet worden overwogen als CYP2C9-remmers gelijktijdig worden toegediend, vooral als ibuprofen in hoge doses wordt toegediend samen met voriconazol of fluconazol.

Probenecide of sulfinpyrazon

Geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten, kunnen de excretie van ibuprofen vertragen.

Digoxine, fenytoïne, lithium

Een gelijktijdig gebruik van Ibuprofen Medicinae met digoxine, fenytoïne of lithiumpreparaten kan de serumspiegels van deze werkzame stoffen verhogen. Een controle van het serum-lithiumgehalte, het serum-digoxinegehalte en het serum-fenytoïnegehalte is in de regel niet vereist bij correct gebruik (gedurende maximaal 3 of 4 dagen).

Sulfonylureumderivaten

Klinische onderzoeken hebben interacties aangetoond tussen niet-steroïdale ontstekingsremmers en antidiabetica (sulfonylureumderivaten). Er zijn zeldzame meldingen van hypoglykemie bij patiënten die sulfonylureumderivaten gebruiken en ibuprofen krijgen.

Als voorzorgsmaatregel wordt bloedglucosemonitoring aanbevolen.

Anticoagulantia

NSAID's kunnen de werking van anticoagulantia, zoals warfarine, versterken (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine

Een gelijktijdige toediening met NSAID's kan het risico op nefrotoxiciteit versterken.

Colestyramine

Een gelijktijdige toediening van ibuprofen en colestyramine vertraagt en vermindert (met 25%) de absorptie van ibuprofen. Deze geneesmiddelen moeten met een tussenpoos van ten minste 2 uur worden toegediend.

Kruidenextracten

Ginkgo biloba kan de kans op bloedingen door NSAID's verhogen.

Aminoglycosiden

NSAID's kunnen de eliminatie van aminoglycosiden verminderen.

Ritonavir

Een gelijktijdig gebruik met ritonavir kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van NSAID's.

Alcohol, bifosfonaten en oxpentifilline (pentoxifylline)

Kunnen de gastro-intestinale bijwerkingen en het risico op bloedingen en ulceratie versterken.

Baclofen

Verhoogde baclofentoxiciteit

Tacrolimus

Mogelijk hoger risico op nefrotoxiciteit als NSAID's samen worden gegeven met tacrolimus.

Mifepriston

Gedurende 8-12 dagen na de toediening van mifepriston mogen geen NSAID's worden gebruikt, omdat NSAID's de werking van mifepriston kunnen verminderen.

Corticosteroïden

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

Methotrexaat

Het gebruik van ibuprofen 24 uur voor of na het gebruik van methotrexaat kan leiden tot verhoogde concentraties van methotrexaat en een toename van het toxische effect.

Bloedplaatjesaggregatieremmers en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen

Chinolon-antibiotica

Uit gegevens van dieren blijkt dat NSAID's het risico op convulsies geassocieerd met chinolon-antibiotica kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken, kunnen een verhoogd risico op convulsies hebben.

Zidovudine (azidothymidine)

Verhoogd risico op hematologische toxiciteit wanneer NSAID's samen met zidovudine worden gegeven. Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico op hemartrosen en hematomen bij hiv-positieve hemofiliepatiënten die gelijktijdig worden behandeld met zidovudine en ibuprofen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Inhibitie van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryo/foetale ontwikkeling ongunstig beïnvloeden.

Gegevens van epidemiologische studies wijzen op een verhoogd risico op een miskraam, hartmisvorming en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer tijdens de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvorming was verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Aangenomen wordt dat het risico toeneemt met de dosis en de duur van de therapie.

Bij dieren is aangetoond dat toediening van een prostaglandinesyntheseremmer leidt tot meer pre- en postimplantatieverlies en embryo-foetale letaliteit. Bovendien zijn verhoogde incidenties van diverse misvormingen, waaronder cardiovasculaire, gerapporteerd bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer toegediend kregen tijdens de organogenetische periode (zie rubriek 5.3).

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van ibuprofen leiden tot oligohydramniet als gevolg van renale disfunctie bij 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 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 vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

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

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

Bovendien kunnen de moeder en het pasgeboren 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 de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

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

Borstvoeding:

Ibuprofen wordt in geringe mate uitgescheiden in de moedermelk. Borstvoeding is mogelijk met ibuprofen als de dosering laag is en de behandelingsperiode kort.

Vruchtbaarheid

Er zijn aanwijzingen dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remmen, de vruchtbaarheid van vrouwen kunnen aantasten door een effect op de ovulatie. Dit effect is omkeerbaar wanneer behandeling met het geneesmiddel wordt gestopt.

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

Ibuprofen heeft over het algemeen geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Omdat echter bij een hogere dosis ongewenste effecten op het centrale zenuwstelsel zoals vermoeidheid en duizeligheid kunnen optreden, kan het reactievermogen en het vermogen om actief deel te nemen aan het wegverkeer in individuele gevallen worden aangetast. Dat is nog sterker het geval in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De volgende lijst van bijwerkingen houdt verband met alle bijwerkingen die werden gemeld voor ibuprofen, met inbegrip van de bijwerkingen die zich voordeden bij reumapatiënten die een hoge dosering en een langdurige behandeling kregen. De vermelde frequenties die hoger zijn dan zeer zeldzame meldingen hebben betrekking op kortdurend gebruik van dagelijkse doses tot 1200 mg ibuprofen voor orale toedieningsvormen en tot 1800 mg voor zetabletten.

De vermelde bijwerkingen zijn hoofdzakelijk dosisafhankelijk en variabel tussen patiënten.

Oedeem, hypertensie en hartfalen geassocieerd met het gebruik van NSAID's zijn gerapporteerd.

In klinische studies wordt gesuggereerd dat het gebruik van ibuprofen, vooral in een hoge dosis (2400 mg/dag) in verband kan worden gebracht met een klein verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bv. myocardiaal infarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Zeer vaak	≥1/10
Vaak	≥1/100, <1/10
Soms	≥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

Infecties en parasitaire aandoeningen	Ze er zelden	Symptomen van aseptische meningitis met nekstijfheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of bewustzijnsvertoebeling zijn gemeld bij ibuprofen. Patiënten met auto-immuunziekten (SLE, gemengde bindweefselziekte) lijken een predispositie te hebben
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Ze er zelden	Hematopoëtische aandoeningen (anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytose). De eerste tekenen zijn: koorts, keelpijn, oppervlakkige ulceraties in de mond, griepachtige symptomen, extreme vermoeidheid, onverklaarbare bloedingen en blauwe plekken.
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoelighedsreacties zoals huiduitslag en jeuk, evenals astma-aanvallen (mogelijk met een daling van de bloeddruk).
	Ze er zelden	Ernstige algemene overgevoelighedsreacties. Deze manifesteren zich als: zwelling van het gezicht, tong en keel, dyspneu, tachycardie en daling van de bloeddruk tot een levensbedreigende shock.
Psychische stoornissen	Ze er zelden	Psychotische reacties, depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Aandoeningen van het CZS, zoals hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid en vermoeidheid
Oogaandoeningen	Soms	Visuele aandoeningen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	Oorsuizen, gehoorverlies
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Ze er zelden	Astma, dyspneu, bronchospasme
Hartaandoeningen	Ze er zelden	Hartkloppingen, hartfalen en myocardiaal infarct
	onbekend	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Ze er zelden	Arteriële hypertensie, vasculitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Gastro-intestinale symptomen zoals pyrosis, maagpijn, misselijkheid, braken, winderigheid, diarree, constipatie en lichte gastro-intestinale bloedingen, die in uitzonderlijke gevallen anemie kunnen veroorzaken.
	Soms	Gastro-intestinale ulceratie, mogelijk met bloeding en perforatie. Ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4), gastritis
	Ze er zelden	Slokdarmonsteking, pancreatitis, vorming van intestinale, diafragma-achtige stricturen.

Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Verminderde leverfunctie, leverfalen, acute hepatitis, leverschade, vooral bij langdurige behandeling.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, bulleuze reacties waaronder syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell)), alopecie.
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), lichtgevoeligheidsreacties
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Nierweefselschade (papillaire necrose, verhoogde urinezuurbloedconcentraties, verhoogde ureumconcentratie in het bloed.
	Zeer zelden	Oedeem, vooral bij patiënten met arteriële hypertensie of nierfalen, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die gepaard kan gaan met acuut nierfalen. Regelmatige monitoring van de nierfunctie is daarom vereist.

Gastro-intestinaal

De meest waargenomen bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard. Peptische ulcera, perforatie of gastro-intestinale bloedingen, soms met dodelijke afloop (vooral bij ouderen), kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, winderigheid, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melena, hematemese, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak gemeld. Vooral het risico op gastro-intestinale bloedingen is afhankelijk van de dosering en de duur van de behandeling.

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 Overdosis

Symptomen

De meeste patiënten die klinisch belangrijke hoeveelheden ibuprofen hebben ingenomen, zullen niet meer dan misselijkheid, braken, buikpijn of, in zeldzamere gevallen, diarree ontwikkelen. Nystagmus, wazig zien, tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloedingen kunnen ook voorkomen. Bij ernstigere vergiftiging treedt toxiciteit op in het centrale zenuwstelsel, wat zich uit in vertigo, duizeligheid, slaperigheid, soms opwindend en desoriëntatie, verlies van bewustzijn of coma. Occasioneel ontwikkelen patiënten convulsies.

Kinderen kunnen ook myoclonische krampen ontwikkelen.

Bij ernstige vergiftiging kan metabole acidose optreden.

Ook kunnen hypothermie en hyperkaliëmie optreden en de protrombinetijd/INR kan worden verlengd, waarschijnlijk te wijten aan interferentie met de werking van circulerende stollingsfactoren. Acuut nierfalen, leverschade, hypotensie, ademhalingsdepressie en cyanose kunnen optreden. Verergering van astma is mogelijk bij astmapatiënten.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

De behandeling moet symptomatisch en zo nodig ondersteunend zijn. Als de patiënt zich binnen 1 uur na inname van een potentieel giftige hoeveelheid ibuprofen meldt, kan actieve kool worden gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: *Anti-inflammatoire en antireumatische producten*, propionzuurderivaten. ATC-code: M01AE01

Werkingsmechanisme

Ibuprofen is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID). In conventionele dierproeven heeft het zijn werkzaamheid aangetoond door remming van de prostaglandinesynthese. Bij mensen vermindert ibuprofen inflammatoire pijn, zwelling en koorts. Bovendien remt ibuprofen omkeerbaar de trombocytenaggregatie.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doses acetylsalicylzuur op trombocytenaggregatie, wanneer deze gelijktijdig worden toegediend. Uit sommige farmacodynamische studies blijkt dat wanneer een eenmalige dosis ibuprofen 400 mg werd ingenomen binnen 8 uur vóór of binnen 30 minuten na inname van acetylsalicylzuur met onmiddellijke afgifte (81 mg), er een verminderd effect optrad van acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of de trombocytenaggregatie. 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 doses acetylsalicylzuur kan verlagen, kan niet worden uitgesloten. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen klinisch relevante effecten verwacht (zie rubriek 4.5).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Ibuprofen wordt goed geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal, is sterk gebonden aan plasma-eiwitten en verspreidt zich in de synoviale vloeistof. Ibuprofen wordt sneller geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal na toediening in de vorm van natriumzout in vergelijking met een tablet met ibuprofenzuur (35 minuten vs. 1-2 uur). De piekplasmaconcentraties van ibuprofen-natriumzout zijn 30% hoger in vergelijking met ibuprofenzuur.

Biotransformatie

Ibuprofen wordt in de lever gemetaboliseerd tot twee belangrijke metabolieten, met primaire excretie via de nieren - als zodanig of als belangrijke conjugaten - samen met een verwaarloosbare hoeveelheid onveranderd ibuprofen. De uitscheiding door de nieren verloopt zowel snel als volledig.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 2 uur.

Er worden geen significante verschillen in het farmacokinetische profiel waargenomen bij ouderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen in dierproeven kwam vooral tot uiting in de vorm van laesies en zweren in het maagdarmkanaal. In-vitro- en in-vivostudies leverden geen klinisch relevante aanwijzingen op voor het mutagene potentieel van ibuprofen. Studies bij ratten en muizen leverden geen bewijs op van carcinogene effecten van ibuprofen.

Ibuprofen leidde tot inhibitie van de ovulatie bij konijnen alsook tot verstoring van implantaties bij verscheidene diersoorten (konijn, rat, muis). Uit experimentele studies bij ratten en konijnen blijkt dat ibuprofen de placenta passeert. Na toediening van voor de moeder toxische doses werd een verhoogde incidentie van misvormingen (ventrikelseptumdefecten) waargenomen bij de nakomelingen van ratten.

Ibuprofen kan een risico vormen voor het aquatisch compartiment (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsulevulling:

Macrogol 600 (E1521)
Kaliumhydroxide (E525)
Gezuiverd water

Capsulewand:

Gezuiverd water
Sorbitol, vloeibaar, gedeeltelijk gedehydrateerd (E420)
Gelatine (E441)
Gehydrolyseerde gelatine
Erythrosine (E127)
Sojalecithine
Triglyceriden met een middellange keten
Macrogol 600

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij het bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ibuprofen Medicinae mg zachte capsules

De verpakkingen zijn verkrijgbaar in 8, 16, 24, 32, 40, 48 of 50 capsules in witte ondoorzichtige PVdC/PVC-aluminiumblisterverpakkingen.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3). 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

Medicinae Sp. z o.o.
ul. Zbąszyńska 3
91-342 Łódź
Polen

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

RVG 133130

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 oktober 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST