1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jumbo Ibuprofen 400 mg, zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere zachte capsule bevat 400 mg ibuprofen.

Hulpstof met bekend effect:
Iedere zachte capsule bevat 72 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule.

Doorschijnende, ovale, zachte gelatine capsule (ongeveer 15,8 mm x 9,8 mm) met een heldere, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Jumbo Ibuprofen 400 mg, zachte capsules is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten vanaf 40 kg (12 jaar en ouder) voor de kortdurende symptomatische verlichting van lichte tot matige pijn, zoals hoofdpijn, menstruatiepijn, kiespijn en koorts en pijn bij een gewone verkoudheid.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door gebruik te maken van de laagst mogelijk effectieve dosis voor de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen onder controle te brengen (zie rubriek 4.4).

Volwassenen en adolescenten vanaf 40 kg (12 jaar en ouder)
Aanvangsdosering is 400 mg ibuprofen (één capsule). Indien nodig kunnen aanvullende doses 400 mg ibuprofen worden genomen. Er moet tussen de doses minimaal zes uur zitten. Neem niet meer dan 1200 mg ibuprofen (drie capsules) per 24 uur.

Als dit product bij volwassenen langer dan 3 dagen nodig is in geval van koorts of langer dan 4 dagen bij behandeling van pijn, of als de symptomen verergeren, dient een arts te worden geraadpleegd.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen
Er is geen speciale dosisaanpassing noodzakelijk. Vanwege het mogelijke bijwerkingenprofiel (zie rubriek 4.4) wordt geadviseerd ouderen bijzonder goed te controleren.

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

Leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2)
Er is geen dosisverlaging noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten
Jumbo Ibuprofen 400 mg, zachte capsules is gecontra-indiceerd in adolescenten met een lichaamsgewicht lager dan 40 kg en in kinderen jonger dan 12 jaar.
Als dit product bij adolescenten langer dan 3 dagen nodig is of als de symptomen verergeren, dient een arts te worden geraadpleegd.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.
Jumbo Ibuprofen 400 mg, zachte capsules innemen met een glas water.
De capsules niet kauwen.
Voor patiënten met een gevoelige maag is het advies Jumbo Ibuprofen 400 mg, zachte capsules in te nemen met wat voedsel.
Als het middel vlak na de maaltijd wordt ingenomen kan de start van de werking van Jumbo Ibuprofen 400 mg, zachte capsules vertraagd zijn. In dat geval mag de patiënt niet meer Jumbo Ibuprofen 400 mg, zachte capsules nemen dan de aanbevolen dosering zoals in rubriek 4.2 vermeld staat of de patiënt moet wachten tot het aangegeven tijdsinterval voor de volgende dosis verstreken is.

Duur van de behandeling
Uitsluitend voor kortdurend gebruik

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties (zoals bronchospasme, astma, rinitis, angio-oedeem of urticaria) die verband houden met het gebruik van acetylsalicylzuur (ASZ) of andere niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID‘s).
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, die verband hield met een eerdere therapie met NSAID’s.
- Actieve, of voorgeschiedenis van, recidiverende maagzweer/bloeding (twee of meer afzonderlijke episodes van bewezen ulceratie of bloeding).
- Patiënten met een ernstige vorm van leverfalen, nierfalen of hartfalen (NYHA-klasse IV) (zie ook rubriek 4.4).
- Patiënten met een cerebrovasculaire of andere actieve bloeding.
- Patiënten met idiopathische stoornissen in de bloedvorming.

- Patiënten die ernstig gedehydreerd zijn (als gevolg van braken, diarree of onvoldoende vochtinname).
- Laatste trimester van zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door gebruik te maken van de laagste doeltreffende dosis gedurende de kortste periode die nodig is om de symptomen onder controle te houden (zie gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hierna).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bepaalde aandoeningen, aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren:
- systemische lupus erythematodes (SLE) en gemengde bindweefselaandoeningen – verhoogd risico op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).
- met een aangeboren stoornis in de porfyrinemetabolisme (bijv. acute intermitterende porfyrie).
- gastro-intestinale ziekte en chronische inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) (zie rubriek 4.8).
- hypertensie en/of hartfalen (zie rubrieken 4.3 en 4.8).
- nierinsufficiëntie aangezien de nierfunctie nog slechter kan worden (zie rubrieken 4.3 en 4.8).
- leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.8).
- onmiddellijk na een grote operatie.
- met dehydratie.
- patiënten die eerder overgevoelig waren voor of allergische reacties hadden op andere stoffen, omdat zij een verhoogd risico kunnen hebben op overgevoeligheidsreacties op ibuprofen.
- patiënten die last hebben van hooikoorts, neuspoliepen, chronische obstructieve longziekte of een voorgeschiedenis van allergische ziekten, omdat voor deze patiënten geldt dat zij een verhoogd risico hebben op allergische reacties. Overgevoeligheidsreacties kunnen zich voordoen in de vorm van astma-aanvallen (analgetisch astma), oedeem van Quincke of urticaria.

<u>Gastro-intestinale (GI) veiligheid</u>
Het gebruik van ibuprofen op hetzelfde moment als NSAID's, waaronder cyclo-oxygenase-2-selectieve remmers, verhoogt het risico op bijwerkingen (zie rubriek 4.5) en moet worden vermeden.

<u>Ouderen</u>
Ouderen hebben een hogere frequentie van bijwerkingen door NSAID's, en dan vooral gastro-intestinale bloedingen en perforaties die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

<u>Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie</u>
Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie, die fataal kunnen zijn, werden gemeld voor alle NSAID's, op elk moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssignalen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen.
Wanneer er een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die ibuprofen krijgen, moet de behandeling worden gestaakt.

Het risico op een gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij hogere doses NSAID's en bij patiënten met een voorgeschiedenis van zweren, vooral indien deze zweren gecompliceerd waren door een bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling opstarten met de laagste dosis die beschikbaar is. Combinatietherapie met

maagbeschermende middelen (bijv. misoprostol of protonpompremmers) moet worden overwogen voor deze patiënten en ook voor patiënten die gelijktijdig lage dosis acetylsalicylzuur gebruiken of andere middelen die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).
Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, vooral ouderen, moeten alle ongewone buikklachten (vooral gastro-intestinale bloeding) melden, met name in de beginfasen van de behandeling.
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die op hetzelfde moment geneesmiddelen krijgen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of trombocytenaggregatieremmers zoals aspirine (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden wanneer NSAID's worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale ziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)
Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's), waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), hetgeen levensbedreigend of fataal kan zijn, zijn gemeld in verband met het gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.8). De meeste van deze reacties deden zich voor binnen de eerste maand.
Als tekenen en symptomen optreden die kunnen wijzen op deze reacties, moet ibuprofen onmiddellijk worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling worden overwogen (zoals van toepassing).

In uitzonderlijke gevallen kan *Varicella* de oorzaak zijn van ernstige infectueuze complicaties van de huid en weke delen. Tot op heden kan de mogelijkheid dat NSAID's bijdragen aan het verergeren van deze infecties niet worden uitgesloten. Het is dan ook raadzaam om het gebruik van ibuprofen in het geval van *Varicella* te vermijden.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten
Bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen moet men in het voorschrijven voorzichtig zijn (overleg met arts of apotheker) aangezien de bijwerkingen vochtretentie, hypertensie en oedeem zijn gemeld in verband met NSAID-therapie.

Gegevens uit klinisch onderzoek wijzen erop dat het gebruik van ibuprofen, vooral in hoge doses (2400 mg/dag), in verband kan worden gebracht met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). In het algemeen wijzen gegevens uit epidemiologisch onderzoek er niet op dat een lage dosering van ibuprofen (bijv. ≤ 1200 mg/dag) in verband kan worden gebracht met een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen.
Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen (NYHA-klasse II-III), vastgestelde ischemische hartziekte, perifeer arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte mogen enkel na zorgvuldige overweging met ibuprofen worden behandeld, waarbij hoge doseringen (2400 mg/dag) moeten worden vermeden.
Zorgvuldige overweging moet ook worden betracht voordat een langdurige behandeling van patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) wordt ingesteld, met name als hoge doseringen van ibuprofen (2400 mg/dag) nodig zijn.

Gevallen van het Kounis-syndroom zijn gemeld bij patiënten die worden behandeld met ibuprofen. Het Kounis-syndroom is gedefinieerd als cardiovasculaire symptomen als gevolg van een allergische of overgevoeligheidsreactie, die kunnen leiden tot vernauwing van de kransslagaders en mogelijk tot een myocardinfarct.

Andere punten van aandacht
Ernstige acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) worden in zeer zeldzame gevallen waargenomen. Bij de eerste tekenen van overgevoeligheidsreacties na het gebruik van Jumbo Ibuprofen 400 mg, zachte capsules moet de behandeling worden gestaakt. Medisch vereiste maatregelen moeten, op geleide van de symptomen, door de daartoe bevoegde personen worden ingesteld.

Ibuprofen, het werkzame bestanddeel van Jumbo Ibuprofen 400 mg, zachte capsules, kan tijdelijk de functie van de bloedplaatjes (trombocytenaggregatie) remmen. Het wordt daarom aanbevolen om patiënten met stollingsstoornissen nauwlettend te monitoren.

Wanneer ibuprofen langer wordt toegediend moet de leverfunctie, nierfunctie en de bloedtelling regelmatig aan de hand van onderzoek worden gecontroleerd.

Langdurig gebruik van elke soort pijnstiller voor hoofdpijn kan de hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of wordt vermoed, is medisch advies vereist en moet de behandeling worden gestaakt. De diagnose van geneesmiddelgerelateerde hoofdpijn (MOH) moet worden vermoed bij patiënten die frequent of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of door) het regelmatig gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn.

In het algemeen kan het habitueel gebruik van pijnstillers, met name een combinatie van meerdere analgetische middelen, leiden tot permanente nierschade met een kans op nierfalen (analgetische nefropathie). Dit risico kan groter zijn door het verlies van zout en dehydratie.

Door het gelijktijdig gebruik van NSAID‘s en alcohol kunnen bijwerkingen die gerelateerd zijn aan het gebruik van het geneesmiddel vaker optreden, met name de bijwerkingen die het maag-darmkanaal of het centraal zenuwstelsel betreffen.

Er bestaat een kans op nierinsufficiëntie bij gedehydreerde adolescenten.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties
Jumbo Ibuprofen 400 mg, zachte capsules 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 bacteriële pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis en bacteriële complicaties bij *Varicella*. Wanneer Jumbo Ibuprofen 400 mg, zachte capsules 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.

Hulpstoffen
Jumbo Ibuprofen 400 mg, zachte capsules bevat sorbitol. Patiënten met een erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet krijgen/gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Acetylsalicylzuur (lage doseringen)
In het algemeen wordt het gelijktijdig gebruik van ibuprofen en acetylsalicylzuur niet aanbevolen, omdat er een verhoogde kans op bijwerkingen bestaat.

Gegevens uit experimenteel onderzoek suggereren dat ibuprofen de trombocytenaggregatieremmende werking van lage doseringen van aspirine (acetylsalicylzuur) competitief remt wanneer de middelen gelijktijdig worden gedoseerd. 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 hartbeschermende werking van lage doseringen acetylsalicylzuur kan verlagen, kan niet worden uitgesloten. Voor incidenteel gebruik van ibuprofen wordt er geen klinisch relevant effect verwacht (zie rubriek 5.1).

Andere NSAID‘s, inclusief cyclo-oxygenase-2-selectieve remmers
Gelijktijdig gebruik van meerdere NSAID’s kan de kans op gastro-intestinale ulceratie en bloeding verhogen door een synergistisch effect. Vermijd het gelijktijdig gebruik van ibuprofen met andere NSAID‘s (zie rubriek 4.4).

Digoxine, fenytoïne, lithium
Het gelijktijdig gebruik van ibuprofen met digoxine, fenytoïne of lithium kan de serumspiegels van deze werkzame stoffen verhogen. Bij correct gebruik is een controle van de serumspiegels (maximaal gedurende 4 dagen) van lithium, digoxine, en fenytoïne niet verplicht.

Corticosteroïden
Deze middelen kunnen de kans op bijwerkingen, in het bijzonder van het maagdarmkanaal (gastro-intestinale ulceratie of bloeding) verhogen (zie rubriek 4.4).

Trombocytenaggregatieremmers en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI‘s)
Vergrote kans op een gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia
NSAID‘s kunnen de effecten van anticoagulantia, zoals warfarine vergroten (zie rubriek 4.4).

Probenecide en sulfinpyrazon
Geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten kunnen de uitscheiding van ibuprofen vertragen.

Diuretica, ACE-remmers, bètablokkers en angiotensine II-antagonisten
NSAID‘s kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. Bij sommige patiënten met een aangetaste nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een aangetaste nierfunctie) kan het gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer, bètablokker of angiotensine II-antagonist en middelen die de cyclo-oxygenase remmen een verdere achteruitgang van de nierfunctie veroorzaken, waaronder mogelijk acuut nierfalen wat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie met deze geneesmiddelen met voorzichtigheid worden toegediend, met name bij ouderen. Patiënten moeten voldoende worden gehydrateerd en het monitoren van de nierfunctie na het instellen van gelijktijdige behandeling en periodiek daarna moet worden overwogen.

Kaliumsparende diuretica
Door gelijktijdige toediening van ibuprofen en kaliumsparende diuretica bestaat er een kans op hyperkaliëmie.

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

Ciclosporine
Het risico op nefrotoxiciteit bij gebruik van ciclosporine wordt verhoogd door de gelijktijdige toediening van sommige NSAID's. Dit effect kan niet uitgesloten worden voor de combinatie van ciclosporine met ibuprofen.

Tacrolimus
Het risico op nefrotoxiciteit is verhoogd wanneer ibuprofen samen met tacrolimus wordt gegeven.

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

Sulfonylureumderivaten
Klinisch onderzoek heeft interacties tussen niet-steroïdale ontstekingsremmers en antidiabetica (sulfonylureumderivaten) aangetoond. Hoewel interacties tussen sulfonylureumderivaten en ibuprofen tot op heden niet zijn beschreven, wordt als voorzorgsmaatregel een controle van de bloedglucosespiegel aanbevolen bij gelijktijdig gebruik.

Quinolone antibiotica
Gegevens uit dieronderzoek tonen aan dat NSAID's het risico op convulsies door het gebruik van quinolone antibiotica kunnen doen stijgen. Patiënten die NSAID's en quinolonen gebruiken, kunnen een verhoogd risico op convulsies hebben.

Mifepriston
NSAID's mogen niet gebruikt worden tot 8-12 dagen na de toediening van mifepriston, aangezien ze het effect van mifepriston kunnen verminderen.

CYP2C9-remmers
Gelijktijdige toediening van ibuprofen met CYP2C9-remmers kan de blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9-substraat) vergroten. In een onderzoek met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers) werd een verhoogde blootstelling aan S(+)-ibuprofen aangetoond van ongeveer 80-100%. Verlaging van de dosering van ibuprofen moet worden overwogen wanneer sterke CYP2C9-remmers gelijktijdig worden toegediend, met name wanneer hoge-dosis ibuprofen wordt toegediend met ofwel voriconazol ofwel fluconazol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
De remming van de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of de ontwikkeling van het embryo/de foetus. Gegevens van epidemiologisch onderzoek wijzen op een verhoogd risico op een miskraam, hartafwijking en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer vroeg tijdens de zwangerschap. Het absolute risico op een cardiovasculaire misvorming was gestegen van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Het risico wordt verondersteld te stijgen met de dosis en de duur van de therapie. Bij dieren is aangetoond dat de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer resulteert in een hoger verlies voor en na de

innesteling en embryofoetale letaliteit. Bovendien zijn er verhoogde incidenties van verscheidene misvormingen gemeld, waaronder cardiovasculaire misvormingen bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer hebben gekregen tijdens 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 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:
- cardiopulmonaire 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 de rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding
In een beperkt aantal onderzoeken zijn ibuprofen en zijn metabolieten aangetoond in zeer lage concentraties in de moedermelk. Er worden geen effecten op de met moedermelk gevoede zuigelingen verwacht.

Vruchtbaarheid
Er zijn enige aanwijzingen dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remmen, de vruchtbaarheid van vrouwen kunnen verminderen door een effect op de ovulatie. Dit is reversibel na stopzetting van de behandeling.

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

In het algemeen heeft ibuprofen geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, hogere doses kunnen bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel veroorzaken, zoals vermoeidheid en duizeligheid. Het reactievermogen en de vaardigheid om actief deel te nemen aan wegverkeer of machines te bedienen kan in individuele gevallen verminderd zijn. Patiënten die deze stoornissen ervaren mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen. Dit geldt met name voor het gebruik in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

In de onderstaande lijst met bijwerkingen zijn alle bijwerkingen opgenomen die tijdens de behandeling met ibuprofen naar voren kwamen, ook de bijwerkingen bij langdurige behandeling met hoge doses bij reumapatiënten. De vermelde frequenties, die verder reiken dan zeer zeldzame meldingen, verwijzen naar het kortdurend gebruik van dagelijkse doses tot maximaal 1200 mg ibuprofen voor orale doseringen en maximaal 1800 mg voor zetpillen.

Bij de onderstaande bijwerkingen moet men er rekening mee houden dat deze voornamelijk dosisafhankelijk zijn en van patiënt tot patiënt kunnen variëren.

De vaakst waargenomen bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard. Maagzweren, perforatie of gastro-intestinale bloeding, soms fataal, vooral bij ouderen, kunnen optreden (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melena, hematemese, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) werden gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak opgemerkt. Met name de kans op het optreden van gastro-intestinale bloedingen is afhankelijk van het doseringsbereik en de duur van de behandeling.

Oedeem, hypertensie en hartfalen werden gemeld in verband met de behandeling met NSAID's.

Gegevens uit klinische onderzoek wijzen erop dat het gebruik van ibuprofen, vooral in hoge doseringen (2400 mg/dag), in verband kan worden gebracht met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld na behandeling met ibuprofen. Deze kunnen bestaan uit:
(a) niet-specifieke allergische reacties en anafylaxie
(b) reactiviteit in het ademhalingsstelsel waaronder astma, verergerde astma, bronchospasme of dyspneu
(c) verscheidene huidreacties, waaronder pruritus, urticaria, angio-oedeem en, zeldzamer, exfoliatieve en bulleuze dermatosen (inclusief epidermale necrolyse en erythema multiforme).

Patiënten moeten de instructie krijgen om direct contact met een arts op te nemen en met het gebruik van ibuprofen te stoppen als een van bovengenoemde symptomen van een overgevoeligheidsreactie optreedt.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zeer zelden	Exacerbatie van infectie-gerelateerde ontstekingen (bijv. ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) die gelijktijdig met het gebruik van NSAID's optreden is beschreven. Dit is mogelijk gerelateerd aan het werkingsmechanisme van NSAID's.

Als tijdens het gebruik van ibuprofen tekenen van een infectie optreden of verergeren moet de patiënt dan ook het advies krijgen om onmiddellijk contact met een arts op te nemen. Er moet worden onderzocht of een antimicrobiële of antibioticabehandeling geïndiceerd is.

Symptomen van aseptische meningitis met een stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of desoriëntatie tijdens behandeling met ibuprofen zijn waargenomen. Patiënten met bestaande auto-immuunziekten (zoals systemische lupus erythematodes en gemengde bindweefselziekte) lijken hierop meer kans te hebben.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden	Stoornissen in de hematopoëse (anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytose). De eerste tekenen zijn onder andere koorts, zere keel, oppervlakkige mondzweren, griepachtige symptomen, ernstige vermoeidheid, neusbloedingen en bloedingen van de huid. In dergelijke gevallen moet de patiënt het advies krijgen om te stoppen met dit geneesmiddel, zelfmedicatie met analgesica of antipyretica te vermijden en contact op te nemen met een arts. Bij langdurige behandeling moet de bloedtelling regelmatig worden gecontroleerd.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms	Overgevoeligheidsreacties met urticaria en pruritus, evenals astma-aanvallen (mogelijk met een bloeddrukdaling).
Zeer zelden	Ernstige algemene overgevoeligheidsreacties. Deze kunnen optreden in de vorm van gezichtsoedeem, zwelling van tong en larynx, dyspneu, tachycardie, hypotensie (anafylaxie, angio-oedeem of ernstige shock). Exacerbatie van astma en bronchospasme.

Psychische stoornissen

Zeer zelden	Psychotische reacties, depressie.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms	Aandoeningen van het centraal zenuwstelsel zoals hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, agitatie, geprikkeldheid of vermoeidheid.

Oogaandoeningen

Soms	Visusstoornissen.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden	Tinnitus, slechthorendheid.

Hartaandoeningen

Zeer zelden	Palpitaties, hartfalen en myocardinfarct.
Niet bekend	Kounis-syndroom

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden	Arteriële hypertensie, vasculitis.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak	Gastro-intestinale klachten zoals dyspepsie, maagzuurbranden, buikpijn, misselijkheid, braken, flatulentie, diarree, obstipatie en licht gastro-intestinaal bloedverlies dat in uitzonderlijke gevallen anemie kan veroorzaken.
Soms	Gastro-intestinale ulcera, mogelijk met bloeding en perforatie. Ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4), gastritis.
Zeer zelden	Oesofagitis, pancreatitis, intestinale diafragma-achtige strictuurvorming. Patiënten moeten de instructie krijgen om met het gebruik van ibuprofen te stoppen en direct naar een arts te gaan als zij ernstige pijn in de bovenbuik krijgen of als melena of hematemese optreedt.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden	Leverinsufficiëntie, leverschade, met name bij langdurige behandeling, leverfalen, acute hepatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms	Verscheidene vormen van huiduitslag.
Zeer zelden	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse), alopecia. In uitzonderlijke gevallen kan *Varicella* de oorzaak zijn van ernstige infectueuze complicaties van de huid en weke delen (zie ook 'Infecties en parasitaire aandoeningen').
Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), fotosensitiviteitsreacties.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden	Nierweefselschade (papillaire necrose) en verhoogde concentraties van urinezuur in het bloed kunnen in zeldzame gevallen ook optreden. Verhoogde ureaconcentraties in het bloed.
Zeer zelden	Oedeemvorming, met name bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis mogelijk gepaard met acute nierinsufficiëntie. De nierfunctie moet regelmatig worden gecontroleerd.

Onderzoeken

Zelden	Verlaagde hemoglobinespiegels.

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

Bij adolescenten en volwassenen is het dosis-responseffect niet duidelijk. De halfwaardetijd bij overdosering is 1,5-3 uur.

Symptomen

Bij de meeste patiënten die klinisch relevante hoeveelheden NSAID's hebben ingenomen zullen de symptomen beperkt blijven tot misselijkheid, braken, epigastrische pijn of, in zeldzame gevallen, diarree. Tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloeding zijn ook mogelijke symptomen. Langdurig

gebruik in een hogere dosering dan aanbevolen of overdosering kan leiden tot renale tubulaire acidose en hypokaliëmie.
Bij een ernstigere vorm van vergiftiging is toxiciteit van het centraal zenuwstelsel waargenomen. Dit manifesteert zich als duizeligheid, sufheid, soms opwinding en desoriëntatie of coma. In sommige gevallen komen convulsies voor. Bij ernstige vergiftiging kan metabole acidose optreden, evenals verlenging van de protrombinetijd/INR, waarschijnlijk door interferentie met de acties van de circulerende stollingsfactoren. Acuut nierfalen en leverschade komen soms ook voor. Bij astmapatiënten kan exacerbatie van astma voorkomen.

Behandeling
De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn en moet onder andere bestaan uit het onderhouden van een vrij doorgankelijke luchtweg en het monitoren van hartfunctie en andere vitale functies tot de patiënt stabiel is. Overweeg orale toediening van actieve kool als de patiënt zich meldt binnen 1 uur na inname van een potentieel toxische hoeveelheid. Als convulsies vaak voorkomen of verlengd zijn, moeten ze worden behandeld met intraveneus diazepam of lorazepam. Geef astmapatiënten middelen die de bronchiën verwijden.

Er is geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-inflammatoire en antireumatische middelen, propionzuurderivaat. ATC-code: M01AE01

Ibuprofen is een NSAID die zijn werkzaamheid heeft aangetoond in ontstekingsmodellen in conventionele dierstudies door remming van prostaglandinesynthese. Bij mensen vermindert ibuprofen pijn, zwelling en koorts bij ontstekingen. Bovendien remt ibuprofen reversibel de ADP- en collageen-geïnduceerde trombocytenaggregatie.

Gegevens uit experimenteel onderzoek suggereren dat ibuprofen de trombocytenaggregatieremmende werking van lage doseringen aspirine (acetylsalicylzuur) competitief kan remmen wanneer deze gelijktijdig worden toegediend. Sommige farmacodynamische onderzoeken hebben aangetoond dat bij inname van een enkele dosis ibuprofen van 400 mg binnen 8 uur voor of binnen 30 minuten na inname van acetylsalicylzuur met directe afgifte (81 mg) een verminderd effect van acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of trombocytenaggregatie optrad. Er zijn nog onzekerheden met betrekking tot de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, maar de mogelijkheid dat normaal, langdurig gebruik van ibuprofen de hartbeschermende werking van lage doseringen acetylsalicylzuur kan verlagen, kan niet worden uitgesloten. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen relevante klinische effecten verwacht (zie rubriek 4.5).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Bij oraal gebruik wordt ibuprofen gedeeltelijk in de maag opgenomen en vervolgens volledig geabsorbeerd in de dunne darm.
Na orale toediening van een farmaceutische vorm voor normale afgifte (tablet) wordt de piekplasmaconcentratie na 1-2 uur bereikt. Na orale toediening wordt ibuprofen snel geresorbeerd uit

het maagdarmkanaal. In een farmacokinetisch onderzoek (R07-1009) was de tijd tot de piekplasmaconcentratie (mediane T_{max}) voor ibuprofentabletten met normale afgifte 90 minuten in nuchtere toestand; voor ibuprofen zachte capsules was dat 40 minuten. Ibuprofen is in het plasma aantoonbaar gedurende langer dan 8 uur na toediening van ibuprofen.

Distributie
De eiwitbinding van ibuprofen is ongeveer 99%.

Eliminatie
Na metabolisatie in de lever (hydroxylatie, carboxylatie, conjugatie), worden de farmacologische inactieve metabolieten volledig uitgescheiden, voornamelijk via de nieren (90%), maar ook via de gal. De halfwaardetijd bij gezonde volwassenen en bij patiënten met een lever- of nieraandoening is 1,8 – 3,5 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen bij dierexperimenten bestond voornamelijk uit laesies en ulceraties in het maagdarmkanaal. *In vitro*- en *in vivo*-onderzoeken leverden geen klinisch relevant bewijs voor mutagene effecten van ibuprofen. Bij onderzoeken met ratten en muizen werd geen bewijs gevonden voor carcinogene effecten van ibuprofen. Ibuprofen leidde tot remming van de ovulatie bij konijnen en verstoring van implantaties bij verscheidene diersoorten (konijn, rat, muis). Experimentele onderzoeken hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert. Na toediening van voor de moeder toxische doseringen werd een verhoogde incidentie van misvormingen (bijv. ventriculaire septumdefecten) waargenomen. Bij dieronderzoek is waargenomen dat het gebruik van NSAID's, die bekend staan om het remmen van de prostaglandinesynthese, de incidentie van dystocie en vertraagde bevalling kan verhogen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud
Macrogol 600 (E1521)
Kaliumhydroxide (E525)
Gezuiverd water

Capsulewand
Gelatine (E441)
Vloeibare sorbitol, gedeeltelijk gedehydreerd (E420)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities voor wat betreft temperatuur.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium – Witte ondoorzichtige PVC/PE/PVdC blisterverpakking.
Elk doosje bevat 10 of 20 zachte capsules in blisterverpakking.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Healthypharm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 133392

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 mei 2024.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.9: 4 december 2024.