1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 400 mg suikervrij, zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 400 mg ibuprofen.

Hulpstof met bekend effect: Elke capsule bevat 79,20 mg sorbitol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule.

Heldere, lichtgeel tot geel, ovale zachte gelatine capsules maat “12” met opdruk “I400” met zwarte eetbare inkt, die een heldere, kleurloze tot bleekgele stroperige vloeistof bevat. (Formaat is 14,85 mm x 10 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 400 mg suikervrij is geïndiceerd voor kortdurend gebruik bij volwassenen en adolescenten van ≥40 kg (12 jaar of ouder) voor de symptomatische verlichting van lichte tot matige pijn, zoals hoofdpijn, griep, kiespijn, spierpijn, menstruatiepijn en koorts.

Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 400 mg suikervrij is ook geïndiceerd voor de behandeling van lichte tot matige pijn bij migraine met of zonder aura bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De laagst mogelijke effectieve dosis moet gebruikt worden voor voor de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen te verlichten(zie rubriek 4.4).

Lichte tot matige pijn en/of koorts
Volwassenen en jongvolwassenen ≥ 40 kg (12 jaar en ouder)
De aanbevolen enkelvoudige dosis is 400 mg (1 capsule), die indien nodig tot 3 maal per dag ingenomen kan worden met tussenpozen van 6-8 uur. De maximale dosering van 1200 mg (3 capsules) mag niet overschreden worden in een periode van 24 uur.

Als een adolescent dit geneesmiddel meer dan 3 dagen nodig heeft of de symptomen verergeren, dient een arts geraadpleegd te worden.
Bij volwassenen: als de pijn meer dan 5 dagen aanhoudt of verergert, of als de koorts meer dan 3 dagen aanhoudt, of als nieuwe symptomen optreden, dan dient de patiënt een arts te raadplegen.

Migraine:

Volwassenen

Eén 400 mg capsule, zo snel mogelijk in te nemen na de start van de migraine aanval. Als de patiënt geen verlichting ervaart bij de eerste dosis, mag er geen tweede dosis ingenomen worden tijdens dezelfde aanval, maar dient de aanval behandeld te worden met een andere behandeling zonder niet-steroidale anti-inflammatoire medicijnen of acetylsalicylzuur.

Als de patiënt wel verlichting heeft ervaren, maar de symptomen treden opnieuw op, mag een tweede dosis genomen worden op de voorwaarde dat er een interval van ten minste 8 uur zit tussen de twee doses.

De behandeling mag niet langer duren dan 3 dagen.

Pediatrische patiënten
Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 400 mg suikervrij is niet bedoeld voor gebruik bij adolescenten lichter dan 40 kg of bij kinderen jonger dan 12 jaar.

"Er zijn andere farmaceutische vormen en sterktes die meer geschikt zijn voor toediening bij deze populatie".

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, maar voorzichtigheid is geboden (zie rubriek 4.4.). Ibuprofen is gecontra-indiceerd voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie:
Er is geen dosisverlaging noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis, maar voorzichtigheid is geboden (zie rubriek 4.4.) Ibuprofen is gecontra-indiceerd voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening
Oraal gebruik.
Uitsluitend voor kortdurend gebruik.
De capsules moeten in zijn geheel met veel water, bij voorkeur tijdens de maaltijd worden ingenomen.
De capsules mogen niet gekauwd worden.

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 (bijv. bronchospasme, angio-oedeem, rinitis, urticaria of astma) gerelateerd aan de inname van acetylsalicylzuur of andere niet-steroidale anti-inflammatoire medicijnen (NSAID's).
- Actieve maagzweer/-bloeding of voorgeschiedenis van recidiverende maagzweer/-bloeding (twee of meer afzonderlijke episoden van bewezen ulceratie of bloeding).
- Voorgeschiedenis van maagdarmbloedingen of –perforatie gerelateerd aan eerdere behandeling met NSAID's.
- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie of ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV) (zie rubriek 4.4).

- Cerebrovasculaire of een andere actieve bloeding.
- Niet-opgehelderde stoornissen in de bloedaanmaak.
- Ernstige dehydratie (ten gevolge van braken, diarree of onvoldoende vochtinname).
- Het laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen kunnen worden geminimaliseerd door de laagste effectieve dosering te gebruiken gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen te verlichten (zie effecten op maagdarmkanaal en cardiovasculair systeem).

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van ibuprofen aan patiënten met de volgende aandoeningen, die zouden kunnen verergeren:
- congenitale stoornis van het porfyrinemetabolisme (bijv. acute terugkerende porfyrie)
- bloedstollingsaandoeningen (ibuprofen kan de bloedingstijd verlengen).
- direct na een zware operatieve ingreep
- systemische lupus erythematosus en gemengde bindweefselziekte (vanwege een verhoogd risico van aseptische meningitis) (zie rubriek 4.8)
- hypertensie en/of hartfunctiestoornis, aangezien de nierfunctie kan verslechteren (zie rubriek 4.3 en 4.8).
- bij patiënten die last hebben van hooikoorts, neuspoliepen of chronische obstructieve respiratoire aandoeningen, aangezien bij hen sprake is van een verhoogd risico op allergische reacties. Deze kunnen zich presenteren als astma-aanvallen (zogeheten analgetisch astma), Quincke's-Oedeem of urticaria
- bij patiënten die een allergische reactie vertonen op andere stoffen, aangezien er bij hen ook sprake is van een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties bij gebruik van ibuprofen.

Pediatrische patiënten
Er bestaat een risico op een nierfunctiestoornis bij kinderen en adolescenten die uitgedroogd zijn.

Ouderen
Ouderen hebben een verhoogde frequentie van bijwerkingen door NSAID's, vooral gastro-intestinale bloeding en perforatie, die fataal kunnen aflopen.

Ademhaling
Bronchospasmen kunnen zich voordoen bij patiënten die lijden of hebben geleden aan bronchiale astma of allergische aandoeningen.

Andere NSAID's
Gelijktijdig gebruik van ibuprofen met NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2 remmers, verhogen de kans op bijwerkingen en moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties
Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 400 mg suikervrij, kan symptomen van infectie maskeren, hetgeen kan leiden tot een vertraagde start van een passende behandeling, waardoor de gevolgen van de infectie wordt verergerd. Dit is waargenomen bij community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer dit middel wordt toegediend voor koorts of pijnverlichting gerelateerd aan infectie, wordt geadviseerd de infectie te monitoren. Bij zorg buiten een ziekenhuis, dient de patiënt een arts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden

Nierfunctiestoornissen.
Nierfunctiestoornissen, aangezien de nierfunctie verder kan verslechteren (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

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

Leverfunctiestoornissen
Leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.3 en 4.8).
Wanneer een verslechtering van de leverfunctie optreedt die het gevolg is van het gebruik van ibuprofen wordt het stoppen van de therapie aangeraden. Na het stoppen van de behandeling zal de gezondheidstoestand meestal weer normaliseren. Het af en toe monitoren van glykemie wordt ook aangeraden.

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

Klinische studies wijzen erop dat gebruik van ibuprofen, met name hoge doses (2400 mg/dag) geassocieerd kan worden met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Over het algemeen suggereren epidemiologische studies niet dat lage doseringen van ibuprofen (bijv. ≤ 1200 mg/dag) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogde kans op arteriële trombotische gebeurtenissen.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen (NYHA II-III), vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte, en/of cerebrovasculaire ziekte mogen alleen met ibuprofen worden behandeld na zorgvuldige overweging. Hoge doses (2400 mg/dag) dienen te worden vermeden.

Ook moet zorgvuldige overweging plaatsvinden vóór aanvang van langdurige behandeling van patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire gebeurtenissen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken), met name wanneer hoge doses ibuprofen (2400 mg/dag) nodig zijn.

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 400 mg suikervrij. 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.

Verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid
Zie rubriek 4.6. met betrekking tot mogelijke verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid.

Gastrointestinaal (GI)
NSAID's dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn), aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8). Gastro-intestinale bloedingen, zweren of perforaties, die fataal kunnen zijn, zijn bij alle NSAID's op elk moment tijdens de behandeling gemeld, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen.

Het risico op een gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij verhoging van de NSAID doses en bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, vooral in geval van complicaties met hemorragie of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling beginnen met de laagst beschikbare dosis.

Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijv. misoprostol of protonpompremmers) moet worden overwogen bij deze patiënten, en bij patiënten bij wie gelijktijdige toediening noodzakelijk is van acetylsalicylzuur in lage dosering of andere middelen die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, in het bijzonder ouderen, moeten alle ongebruikelijke buikklachten (vooral gastro-intestinale bloeding) melden, in het bijzonder in de beginfasen van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met comedicatie die het risico van ulceratie of bloeding zouden kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of trombocytenaggregatieremmers als acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Indien een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die ibuprofen gebruiken, moet de behandeling worden gestaakt.

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 van de behandeling.

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).

Andere opmerkingen
In zeer zeldzame gevallen zijn ernstige acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoeligheidsreactie na inname/toediening van ibuprofen moet de behandeling worden gestaakt. Afhankelijk van de symptomen moet gespecialiseerd personeel de medisch noodzakelijke maatregelen nemen.

Ibuprofen kan tijdelijk de bloedplaatjesfunctie remmen (trombocytenaggregatie) Daarom wordt het aanbevolen om patiënten met stollingsstoornissen nauwlettend te monitoren.
In geval van langdurige toediening van ibuprofen moeten de leverwaarden, de nierfunctie en het bloedbeeld regelmatig worden gecontroleerd.

Bij langdurig gebruik van elk type pijnstiller voor hoofdpijn kan de hoofdpijn verergeren. Als deze situatie optreedt of wordt vermoed, moet medisch advies worden ingewonnen en moet de behandeling worden gestaakt. De diagnose van Medication Overuse Headache (MOH) moet worden vermoed bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of juist door) het regelmatig gebruik van hoofdpijnmedicatie. MOH mag niet worden behandeld door de dosering van het medicijn te verhogen.

Tijdens de behandeling met ibuprofen zijn enkele gevallen van symptomen van aseptische meningitis, zoals een stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of desoriëntatie gemeld bij patiënten met bestaande autoimmuunaandoeningen (zoals systemische lupus erythematosues, gemengde bindweefselziekte).

Gelijktijdig gebruik van alcohol moet vermeden worden aangezien dit de bijwerkingen van NSAID's kan versterken, in het bijzonder die van het maag-darmkanaal of het centrale zenuwstelsel.

Patiënten die ibuprofen gebruiken, moeten klachten of symptomen van gastro-intestinale ulceratie of bloeding, wazig zien of andere oogsymptomen, huiduitslag, gewichtstoename of oedeem aan hun arts melden.

Als problemen bij het zien, wazig zien, scotomata of verslechterde kleurwaarneming optreden, is het noodzakelijk de behandeling te stoppen.

Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 400 mg suikervrij bevat 79,20 mg sorbitol per capsule. Patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Acetylsalicylzuur
Gelijktijdige behandeling van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt meestal niet aangeraden, omdat het mogelijk de kans op bijwerkingen vergroot.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op trombocytenaggregatie, wanneer deze gelijktijdig worden toegediend. Er zijn nog onzekerheden met betrekking tot de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, maar de mogelijkheid dat normaal, langdurig gebruik van ibuprofen de cardioprotectieve werking van lage doseringen acetylsalicylzuur kan verlagen, kan niet worden uitgesloten. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen klinisch relevante effecten verwacht (zie rubriek 5.1).

Andere NSAID's, inclusief salicylaten en cyclo-oxygenase-2 remmers
Vermijd gelijktijdig gebruik van twee of meer NSAID's aangezien deze middelen het risico op gastro-intestinale zweren en bloedingen bijwerkingen kunnen vergroten als gevolg van een synergistisch effect (zie rubriek 4.4.).

Anticoagulantia
NSAID's kunnen het effect versterken van anticoagulantia, zoals warfarine (zie rubriek 4.4).

Diuretica, ACE-remmers, bèta-receptor blokkers en angiotensine-II-antagonisten
NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensieve geneesmiddelen verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bijv. gedehydreerde patiënten of ouderen met een verminderde nierfunctie) kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer, bèta-receptor blokker of angiotensine-II-antagonisten en middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot verdere verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, die gewoonlijk omkeerbaar is. De combinatie moet dan ook met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen.
Patiënten moeten voldoende worden gehydrateerd en overwogen moet worden de nierfunctie te controleren na het starten van gelijktijdige behandeling en daarna met regelmatige tussenpozen.

Kaliumsparende diuretica
Het gelijktijdig gebruik van ibuprofen en kaliumsparende diuretica kan het risico op hyperkaliëmie verhogen (controle van serum-kalium wordt aanbevolen).

Corticosteroïden
Verhoogd risico op bijwerkingen, vooral in het maagdarmkanaal (gastro-intestinale ulceraties of bloeding (zie rubriek 4.4)).

Trombocytenaggregatieremmers en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)
Verhoogd risico op een gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

Digoxine
NSAID's kunnen hartfalen verergeren, GFR verminderen en de digoxine-plasmaspiegels verhogen. Een controle van de serum-digoxine spiegel is niet nodig bij correct gebruik (maximaal 4 dagen).

Moclobemide
Versterkt het effect van ibuprofen.

Fenytoïne.
De plasmaspiegels van fenytoïne kunnen mogelijk worden verhoogd bij gelijktijdig gebruik van ibuprofen met fenytoïnepreparaten. Bij correct gebruik (maximaal gedurende 4 dagen) is controle van de plasmaspiegels van fenytoïne doorgaans niet nodig.

Lithium
De plasmaspiegels van lithium kunnen mogelijk zijn verhoogd. Bij correct gebruik (maximaal gedurende 4 dagen) is controle van de plasmaspiegels van lithium doorgaans niet nodig.

Methotrexaat
De toediening van ibuprofen binnen 24 uur voor of na toediening van methotrexaat kan leiden tot verhoogde methotrexaatconcentraties en een toename van het toxisch effect ervan.

Ciclosporine
Het risico op ciclosporine geïnduceerde beschadiging van de nier is verhoogd bij gelijktijdig gebruik van bepaalde niet-steroïdale anti-inflammatoire medicijnen. Dit effect kan niet uitgesloten worden bij de combinatie van ciclosporine met ibuprofen.

Cholestyramine
Gelijktijdige behandeling met cholestyramine en ibuprofen resulteert in verlengde en gereduceerde (25%) absorptie van ibuprofen. Deze geneesmiddelen moeten worden toegediend met een interval van minimaal één uur.

Mifepriston
Na mifepriston toedoening mogen gedurende 8-12 dagen geen NSAID's gebruikt worden omdat NSAID's het effect van mifeprison kunnen verminderen.

Sulfinpyrazon
Geneesmiddelen die sulfinpyrazon bevatten kunnen de uitscheiding van ibuprofen vertragen.

Probenecide
Geneesmiddelen die probenecide bevatten kunnen de uitscheiding van NSAID's vertragen en kunnen daardoor hun serumconcentratie verhogen.

Tacrolimus
Het risico op nefrotoxiciteit is mogelijk verhoogd als NSAIDs en tacrolimus gelijktijdig worden toegediend.

Zidovudine
Er is een verhoogd risico op hematologische toxiciteit wanneer NSAID's gelijktijdig met zidovudine worden gegeven. Het wordt aanbevolen het bloedbeeld te bepalen 1-2 weken na de start van de behandeling.

Er is bewijs voor een verhoogd risico op gewrichtsbloedingen en hematoom bij hiv-positieve hemofiliepatiënten die gelijktijdig met zidovudine en ibuprofen worden behandeld.

Ritanovir
Kan de plasmaconcentraties van NSAID's verhogen.

Kruidenextracten
Ginko biloba kan het risico op bloedingen door NSAID's versterken.

CYP2C9 remmers:
Gelijktijdige toediening van ibuprofen met CYP2C9-remmers kan de blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9-substraat) verhogen. In een onderzoek met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers) is een verhoogde blootstelling aan S(+)-ibuprofen met ongeveer 80 tot 100 % aangetoond. Men dient een verlaging van de ibuprofen-dosis te overwegen wanneer potente CYP2C9-remmers gelijktijdig worden toegediend, met name wanneer ibuprofen in hoge doses wordt toegediend met hetzij voriconazol of fluconazol.

Sulfonureas
NSAID's kunnen het hypoglykemisch effect van sulfonureas doen toenemen of afnemen. Voorzichtigheid is geboden wanneer er sprake is van gelijktijdige behandeling.

Chinolonantibiotica
Gegevens uit onderzoek met dieren tonen aan dat NSAID's het risico van convulsies geassocieerd met chinolonantibiotica kunnen verhogen. Bij patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken, kan sprake zijn van een verhoogd risico op het ontstaan van convulsies.

Alcohol, bisfosfonaten, oxpentifylline (pentoxyfilline) en sulfinpyrazone
Kan de gastro-intestinale bijwerkingen versterken en het risico op bloedingen of zweren.

Baclofen
Verhoogde baclofen toxiciteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of de ontwikkeling van het embryo/de foetus. Gegevens afkomstig van epidemiologische onderzoeken suggereren een verhoogd risico op een miskraam en malformatie van het hart en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege fase van de zwangerschap. Het risico zou toenemen met de dosis en de duur van de behandeling.

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

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van dit middel 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 dit middel in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien dit middel 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 dit middel worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met dit middel 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 pulmonale 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 anti-aggregatie- 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).

Borstvoeding
Ibuprofen en zijn metabolieten zijn aangetoond in lage concentraties in de moedermelk. Tot op heden zijn geen schadelijke effecten op zuigelingen bekend. Daarom kan ibuprofen tijdens de borstvoeding worden gebruikt voor de kortdurende behandeling van pijn en koorts in de aanbevolen dosering. De veiligheid na langdurig gebruik is niet vastgesteld.

Vruchtbaarheid
Er zijn enkele aanwijzingen dat middelen die de cyclo-oxygenase / prostaglandine synthese remmen de vruchtbaarheid van vrouwen kunnen verminderen door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar door het staken van de behandeling.

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

Ibuprofen heeft doorgaans geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Aangezien er echter bij hoge doseringen bijwerkingen kunnen optreden zoals vermoeidheid, slaperigheid, vertigo en gezichtsstoornissen (soms gemeld), kan in individuele gevallen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen verminderd zijn. Dit effect wordt versterkt door gelijktijdig gebruik van alcohol.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinaal. Er kunnen peptische ulcera, perforatie of gastro-intestinale bloedingen optreden, die soms fataal zijn, vooral bij ouderen (zie rubriek 4.4). Na toediening zijn misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, obstipatie, dyspepsie, buikpijn, melena, hematemese, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en de ziekte van Crohn gemeld (zie rubriek 4.4). Gastritis is minder vaak waargenomen.

Bijwerkingen zijn overwegend dosisafhankelijk en kunnen per persoon verschillen. Vooral het risico op het optreden van gastro-intestinale bloedingen hangt af van de dosering en de duur van de behandeling. Voor andere bekende risicofactoren zie rubriek 4.4.

Klinische studies duiden erop dat het gebruik van ibuprofen, vooral bij een hoge dosering (2400 mg/dag) gepaard kan gaan met een licht toegenomen risico op arteriële trombotische problemen (zoals myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

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

Sommige van de hieronder vermeldde bijwerkingen komen minder vaak voor wanneer de dagelijkse dosering maximaal 1200 mg is in vergelijking met de behandeling bij reumapatiënten met hoge doseringen.

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie waarmee ze optreden. Hierbij wordt de volgende conventie gebruikt:
zeer vaak (≥ 1/10)
vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)
soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)
zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)
zeer zelden (< 1/10.000)
niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Zie "beschrijving van geselecteerde bijwerkingen" hieronder.

	Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer Zelden**	**Niet bekend**
Infecties en parasitaire aandoeningen					aseptische meningitis, met name bij patiënten die lijden aan lupus erythematosus.	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen					Stoornissen van de bloedaanmaak (anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytose).#	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheidsreacties zoals pruritus, urticaria, purpura en exantheem, evenals astma-aanvallen (soms met hypotensie)	Lupus erythematosus syndroom.	ernstige overgevoeligheidsreacties. De symptomen kunnen zijn: gezichtsoedeem, zwelling van de tong, interne laryngeale zwelling met	

			(zie rubriek 4.4).		luchtwegvernauwing, dyspneu, tachycardie, bloeddrukdaling leidend tot levensbedreigende shock (zie rubriek 4.4). Exacerbatie van infectie-gerelateerde ontstekingen (bijv. de ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) die samenvalt met gebruik van niet-steroïde ontstekings-remmers. #	
Endocriene aandoeningen						
Voedings- en stofwisselings-stoornissen						
Psychische stoornissen				Depressie, verwardheid, hallucinaties, psychotische reacties.		
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn (zie rubriek 4.4.), slaperigheid, vertigo, vermoeidheid, agitatie, duizeligheid, slapeloosheid, prikkelbaar-heid			Aseptische meningitis. #	
Oog-aandoeningen			Visusstoornissen #	Toxische amblyopie.		
Evenwichts-orgaan- en ooraandoeningen				Tinnitus.		
Hart-aandoeningen					Palpitaties, hartfalen (zie rubriek 4.4), myocardinfarct,	Kounis-syndroom

					acuut pulmonaal oedeem, oedeem (zie rubriek 4.4).	
Bloedvat-aandoeningen					Arteriele hypertensie (zie rubriek 4.4).	
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Rhinitis, broncho-spasme.			
Maagdarmstelsel aandoeningen	Gastro-intestinale aandoeningen zoals brandend maagzuur, dyspepsie, buikpijn en misselijkheid, braken, flatulentie, diarree, obstipatie	Gastro-intestinale ulcera, soms met bloeding en perforatie (zie rubriek 4.4), occult bloedverlies dat kan leiden tot bloed-armoede, melena, hematemese, ulceratieve stomatitis, colitis, exacerbatie van inflam-matoire darmaandoe-ningen, complicaties van colon-divertikels (perforatie, fistels)	Gastritis.		Oesofagitis, pancreatitis, intestinale stricturen.	
Lever- en galaandoeningen					Leverfunctiestoor-nis, leverbeschadiging, vooral bij langdurig gebruik, leverfalen, acute hepatitis, geelzucht.	
Huid- en onderhuidaan-doeningen					Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)	Genees-middelen-reactie met

					(waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, bulleuze reacties waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse), alopecie, necrotiserende fascitis (zie rubriek 4.4.). Ernstige huidinfecties en complicaties van de weke delen kunnen voorkomen tijdens varicella-infecties	eosinofilie en systemische symptomen (DRESS syndroom), Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), fotosensitiviteitsreacties
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen						
Nier- en urineweg-aandoeningen			Oedeemvorming, in het bijzonder bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die gepaard kan gaan met acute nierinsufficiëntie.#	Renale papillaire necrose #		
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium					Menstruatiestoornissen	
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen						

Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen					oedeem, ontstekingen, perifeer oedeem.	
Onderzoeken				Verhoging van bloedureum-stikstof, serumtrans-aminasen en alkalische fosfatase, verlaging van hemoglobine- en hematocriet-waarden, remming van de trombocyten-aggregatie, verlengde bloedingstijd, verlaging van serumcalcium, verhoging van serumurine-zuur.		

Klinische studies duiden erop dat het gebruik van ibuprofen, vooral bij een hoge dosering (2400 mg/dag) en langdurige behandeling gepaard kan gaan met een licht toegenomen risico op arteriële trombotische problemen (zoals myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Eerste tekenen kunnen zijn: koorts, keelpijn, oppervlakkige mondzweren, griepachtige symptomen, ernstige uitputting, neusbloeding en bloeding van de huid. Deze vormen van bloeddyscrasie kunnen met name optreden na langdurig gebruik van hoge doseringen. Bij langdurige behandeling moet het bloedbeeld regelmatig worden bepaald (zie rubriek 4.4).

Immuunsysteemaandoeningen
Dit is mogelijk gerelateerd aan het werkingsmechanisme van NSAID's. Patiënten wordt aangeraden onmiddellijk een arts te raadplegen als gedurende de behandeling met ibuprofen tekenen van een infectie optreden of verergeren. Er moet worden onderzocht of er een indicatie is voor anti-infectieuze/antibiotische behandeling.

Zenuwstelselaandoeningen
Gedurende de behandeling met ibuprofen zijn verschijnselen van aseptische meningitis zoals een stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of bewustzijnsvermindering waargenomen. Patiënten met

auto-immuun collageenstoornissen (SLE, gemengde bindweefselziekte) lijken hiervoor gevoelig te zijn.

Oogaandoeningen
Reversibele oogaandoeningen zoals toxische amblyopie, wazig zien en veranderingen in kleurperceptie zijn waargenomen. In deze gevallen dient ibuprofen gestaakt te worden.

Nier- en urinewegaandoeningen
Verschillende gradaties van nierfalen kunnen voorkomen, met name bij langdurig gebruik of hoge doseringen. Een acute daling van de nierfunctie kan ook geassocieerd zijn met een gegeneraliseerde overgevoeligheidsreactie.

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 kinderen kan inname van meer dan 400 mg/kg symptomen veroorzaken. In volwassenen is de dosis-respons relatie minder duidelijk. De halfwaardetijd bij overdosering is 1,5 tot 3 uur.

Symptomen
De meeste patiënten die een klinisch relevante hoeveelheden van NSAID's hebben ingenomen zullen alleen maar misselijkheid, braken, buikpijn, of meer zelden diarree krijgen. Tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloeding zijn ook mogelijk. Bij meer ernstige vergiftiging uit de toxiciteit zich in het centraal zenuwstelsel, zichtbaar als duizeligheid, sufheid, en af en toe excitatie en disoriëntatie, bewustzijnsverlies (bij kinderen ook myclonische toevallen) of coma. Af en toe ontwikkelen patiënten convulsies. Bij ernstige vergiftiging kan metabole acidose optreden en de protrombine tijd/INR kan zijn verlengd, waarschijnlijk door interferentie met de acties van circulerende stollingsfactoren. Acuut nierfalen en leverbeschadiging kan optreden. Exacerbatie van astma is mogelijk in astma patiënten. Tevens zijn hypotensie, ademhalingsdepressie en cyanose mogelijk.

Therapeutische maatregelen
De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn en o.a. te bestaan uit het openhouden van de luchtwegen en het controleren van de cardiale en vitale tekenen totdat de patiënt stabiel is. Het leegpompen van de maag of orale toediening van geactiveerde kool is geïndiceerd als de patiënt binnen een uur meer dan 400 mg per kg lichaamsgewicht heeft ingenomen. Als ibuprofen al is geabsorbeerd moeten alkalische middelen worden toegediend om de excretie van het zure ibuprofen in de urine te bevorderen. Als de convulsies frequent en langdurig zijn moeten ze met intraveneus diazepam of lorazepam worden behandeld. Bij astma moeten bronchodilatatoren worden gegeven. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-inflammatoire en antireumatische middelen, niet-steroïdaal; propionzuurderivaten. ATC-code: M01AE01

Werkingsmechanisme
Ibuprofen is een niet- steroïdaal anti-inflammatoir medicijn (NSAID) dat in conventionele diermodellen voor pijn en ontstekingen heeft laten zien effectief te zijn door het remmen van prostaglandinesynthese. Bij de mens vermindert ibuprofen ontstekings-gerelateerde pijn, zwelling en koorts. Bovendien heeft ibuprofen een reversibel remmend effect op ADP-en collageen-geïnduceerde trombocytenaggregatie.

Experimentele gegevens duiden erop dat ibuprofen concurrerend het effect van lage doses acetylsalicylzuur op de trombocytenaggregatie kan remmen bij gelijktijdig gebruik. Sommige farmacodynamische studies laten zien dat wanneer enkelvoudige ibuprofendoses van 400 mg werden ingenomen binnen 8 uur voorafgaand of binnen 30 minuten na toediening van acetylsalicylzuur met onmiddellijke afgifte (81 mg), een verminderd effect ontstond van acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of de trombocytenaggregatie. Hoewel er onzekerheid is over de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat het regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van een lage dosis acetylsalicylzuur kan verminderen niet worden uitgesloten. Er wordt geen klinisch relevant effect verwacht bij incidenteel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.5).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van ibuprofen is lineair bij therapeutische doseringen. Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 400 mg suikervrij bevat een oplossing in een gelatine capsule.

Absorptie
De maximum serum concentratie wordt zeer snel bereikt, ongeveer 30 minuten na orale toediening. Na een enkelvoudige dosis van 1 capsule van 400 mg, is de maximum serumconcentratie circa 50 µg/ml. Voedsel vertraagt de absorptie van ibuprofen.

Distributie
De toediening van ibuprofen zorgt niet voor accumulatiefenomenen. Het wordt voor 99% gebonden aan plasma eiwitten.
In de synoviale vloestof wordt ibuprofen gevonden in stabiele concentraties tussen 2 en 8 uur na inname, met een synoviale C_{max} van ongeveer één derde van de plasma C_{max}. Na inname van 400 mg ibuprofen iedere 6 uur door vrouwen die borstvoeding gaven is de hoeveelheid ibuprofen die teruggevonden wordt in de moedermelk minder dan 1 mg per 24 uur.

Biotransformatie
Ibuprofen heeft geen enzyminducerend effect. Het wordt voor 90% gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten.

Eliminatie
De eliminatie vindt voornamelijk plaats via de urine. Deze is in 24 uur volledig in 10% onveranderde vorm en 90% in de vorm van inactieve metabolieten, voornamelijk glucuronide conjugaten. De eliminatiehalfwaarde tijd is ongeveer 2 uur. De kinetische parameters van ibuprofen veranderen niet significant in geval van renale en leverinsufficientie.
De waargenomen verstoringen rechtvaardigen niet een verandering in de dosering.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen kwam bij dierproeven voornamelijk tot uiting als beschadiging en ulcera in het maagdarmkanaal.

Bij *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoek kwamen geen klinisch significante tekenen van mutageniciteit aan het licht. Bovendien werden bij muizen en ratten geen carcinogene effecten waargenomen.
Ibuprofen remt de ovulatie bij konijnen en bemoeilijkt de implantatie bij diverse diersoorten (konijnen, ratten en muizen). Experimentele onderzoeken lieten zien dat ibuprofen over de placenta gaat, bij doseringen die toxisch zijn voor de moeder, en leidde tot een hogere incidentie van afwijkingen (namelijk defecten in het ventriculaire septum).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud:
Macrogol 600
Kaliumhydroxide

Capsule wand:
Gelatine
Vloeibare sorbitol

Drukinkt: Ingrediënten van de drukinkt (zwart):
Zwart ijzeroxide (E172)
Propyleenglycol (E1520)
Hypromellose 2910 (6cP)

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

Witte ondoorzichtige PVC/PVdC-aluminium folie verpakt in voorbedrukte doosjes.

Leidapharm Ibuprofen Liquid Caps 400 mg suikervrij is verpakt in blisterverpakkingen van 10, 12, 14, 20, 30, 36 en 50 capsules.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de markt gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Ibuprofen kan een risico zijn voor het milieu. 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

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

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

RVG 133895

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 september 2024.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 3: 4 september 2026