SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibuprofen Spharma 400 mg, zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 400 mg ibuprofen

Hulpstof met bekend effect:
Sorbitol (E420) 72,00 mg/capsule

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht

Kleurloze tot lichtgele, ovale, doorschijnende zachte capsule die een heldere kleurloze vloeistof bevat.

De capsule lengte is ongeveer 15,8 mm en de breedte is ongeveer 9,8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen & adolescenten met een lichaamsgewicht van 40 kg of meer (12 jaar en ouder) voor de kortdurende symptomatische behandeling van matige tot gemiddelde pijn, zoals hoofdpijn, menstruatiepijn, kiespijn en koorts en pijn bij verkoudheid.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Uitsluitend voor kortdurend gebruik.

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

Volwassenen en kinderen & adolescenten met een lichaamsgewicht van 40 kg of meer (12 jaar en ouder). Startdosis: een capsule met water. Daarna, zo nodig, een capsule om de zes uur. Niet meer dandrie capsules (1200 mg) in een periode van 24 uur.

Als bij adolescenten dit product langer dan 3 dagen nodig is of als de symptomen verergeren, dienteen arts te worden geraadpleegd.

Als het middel bij volwassenen langer dan 3 dagen nodig is bij koorts of 4 dagen voor de behandeling van pijn, of als de symptomen verslechteren, wordt de patiënt geadviseerd om advies te vragen aan dearts. Als Ibuprofen Spharma 400 mg, zachte capsules kort na de maaltijd wordt ingenomen, kan de werking vertraagd zijn. Als dit gebeurt, neem dan niet meer Ibuprofen Spharma 400 mg, zachte capsules dan wordt aangeraden in rubriek 4.2 (dosering) en wacht tot het juiste interval tussen 2 doses

voorbij is.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen:
Aanpassing van de dosering is niet nodig. Wegens de mogelijkheid van ongewenste bijwerkingen(zie rubriek 4.4) dienen ouderen extra zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Nierinsufficiëntie:
Dosisverlaging is niet noodzakelijk bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (voorpatiënten met ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2):
Dosisverlaging is niet noodzakelijk bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen (voorpatiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, zie rubriek 4.3).

Kinderen en adolescenten:
Voor het gebruik bij kinderen en adolescenten, zie rubriek 4.3.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De capsules mogen niet gekauwd worden.

Patiënten met een gevoelige maag wordt aangeraden om Ibuprofen Spharma 400 mg, zachte capsules samen met voedsel in te nemen.

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 (bronchospasme, astma, rhinitis, angio-oedeem of urticaria) bij gebruik van acetylsalicylzuur (ASA) of andere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's).
- Voorgeschiedenis van maag-darmbloeding of –perforatie bij eerder gebruik van een NSAID.
- Actieve maagzweer/-bloeding of voorgeschiedenis van recidiverende maagzweer/-bloeding (twee of meer afzonderlijke episoden van bewezen ulceratie of bloeding).
- Patiënten met ernstig nierfalen, ernstig leverfalen of ernstig hartfalen (NYHA-klasse IV). (Zie ook rubriek 4.4).
- Patiënten met cerebrovasculaire bloeding of andere actieve bloeding.
- Patiënten met onverklaarde stoornissen van de bloedaanmaak.
- Patiënten met ernstige dehydratie (door braken, diarree of onvoldoende vochtinname).
- In het laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Adolescenten met een lichaamsgewicht onder 40 kg of kinderen jonger dan 12 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Door de laagste effectieve dosering te gebruiken gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie hierondergastro-intestinale en cardiovasculaire risico's).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bepaalde aandoeningen, die kunnen verslechteren

bijgebruik van Ibuprofen Spharma 400 mg, zachte capsules:

- systemische lupus erythematodes en gemengde bindweefselaandoeningen –toegenomen risico van aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).
- congenitale afwijkingen in de stofwisseling van porfyrine (bijvoorbeeld acuteintermitterende porfyrie).
- gastro-intestinale aandoeningen en chronische inflammatoire darmaandoeningen(colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) (zie rubriek 4.8).
- hypertensie en/of verminderde hartfunctie (zie de rubrieken 4.3 en 4.8).
- nierinsufficiëntie, omdat de nierfunctie verder kan verslechteren (zie de rubrieken 4.3en 4.8).
- leverfunctiestoornissen (zie de rubrieken 4.3 en 4.8).
- direct na grote operaties.
- bij patiënten met allergische reacties op andere stoffen, omdat bij hen het risico vanandere overgevoeligheidsreacties ook verhoogd is als zij Ibuprofen Spharma 400 mg, zachte capsules gebruiken
- bij patiënten met hooikoorts, neuspoliepen, chronisch obstructieve respiratoire aandoeningen of patiënten met een voorgeschiedenis van allergische aandoeningen,omdat bij hen het risico van allergische reacties verhoogd is. Allergische reacties kunnen zich presenteren als astma-aanvallen (zogenaamde analgetica-astma), Quincke's oedeem of urticaria.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties
Ibuprofen Spharma 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 community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer Ibuprofen Spharma 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.

Gastro-intestinale (GI) veiligheid
Gelijktijdig gebruik met andere NSAID's, zoals selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, verhoogt hetrisico van bijwerkingen (zie rubriek 4.5) en dient vermeden te worden.

Ouderen:
Bij ouderen gaat gebruik van NSAID's vaker gepaard met bijwerkingen, vooral gastro-intestinalebloedingen en perforaties, die fataal kunnen verlopen (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale (GI) bloeding, ulceratie of perforatie:
Gastro-intestinale (GI) bloedingen, ulceratie of levensbedreigende perforatie zijn gerapporteerd voor alle NSAID's op elk moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssignalen of voorgeschiedenis van gastro-intestinale voorvallen.

Als bij patiënten die ibuprofen gebruiken, een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt, dientde behandeling gestaakt te worden.

Het risico van GI-bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij hogere doses NSAID en bij patiëntenmet een voorgeschiedenis van ulcus, vooral als dit gecompliceerd werd door een bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling met de laagst verkrijgbare dosis te beginnen. Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonenpompremmers) moet worden overwogen bij deze patiënten en ook bij patiënten bij wie gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur in lage dosering of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen, noodzakelijk is (zie hieronder enrubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, en vooral ouderen, wordt geadviseerd om eventuele ongewone buikklachten (vooral gastro-intestinale bloeding) te melden, inhet bijzonder in de beginfasen van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nevenmedicatie die het risico op ulceratie of bloeding kan verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia als warfarine, selectieveserotonineheropnameremmers (SSRI's) of trombocytenaggregatieremmers als aspirine (zie rubriek 4.5).

NSAID's dienen met voorzichtigheid gegeven te worden aan patiënten met een voorgeschiedenis vangastro-intestinale aandoeningen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), omdat ze een verergering van deze aandoeningen kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.8).

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 onmiddelijk worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien nodig).

In uitzonderlijke gevallen kan het varicellavirus ernstige infectieuze complicaties van huid en weke delen veroorzaken.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten:
Voorzichtigheid (overleg met arts of apotheker) is geboden voor aanvang van de behandeling vanpatiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen, omdat bij behandeling met NSAID's vochtretentie, hypertensie en oedeem zijn gerapporteerd.

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 wijzen epidemiologische studies niet uit dat lage doseringen ibuprofen (bijv. ≤ 1200 mg/dag) in verband kunnen worden gebracht met eenverhoogde 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 metibuprofen 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 Ibuprofen Spharma 400 mg, zachte capsules. Het Kounis-syndroom wordt omschreven als cardiovasculaire symptomen als gevolg van een allergische of overgevoeligheidsreactie, die kunnen leiden tot vernauwing van de kransslagaders en mogelijk tot een myocardinfarct.

Overige opmerkingen:
Er zijn zeldzame gevallen van acute overgevoeligheidsreacties waargenomen (bijvoorbeeld anafylactische shock). Bij de eerste tekenen van een overgevoeligheidsreactie na het gebruik van Ibuprofen Spharma 400 mg, zachte capsules dient de behandeling gestaakt te worden. De medisch noodzakelijke maatregelen dienen, op geleide van de symptomen, genomen te worden door gespecialiseerd personeel.

Ibuprofen, de werkzame stof van Ibuprofen Spharma 400 mg , zachte capsules, kan tijdelijk de trombocytenaggregatie remmen. Daarom wordt aanbevolen om patiënten met stollingsstoornissen zorgvuldig te controleren.

Bij langdurige toediening van Ibuprofen Spharma 400 mg, zachte capsules dienen leverfuncties, nierfuncties en het bloedbeeld regelmatig gecontroleerd te worden.

Langdurig gebruik van alle soorten pijnstillers voor hoofdpijn kan verergering van de klachten veroorzaken. Als dat gebeurt of vermoed wordt, dient medisch advies gevraagd en de behandeling gestaakt te worden. De diagnose medicatie afhankelijke hoofdpijn (MAH) dient overwogen te wordenbij patiënten met frequente of dagelijkse hoofdpijn, ondanks (of ten gevolge van) regelmatig gebruik van hoofdpijnmedicatie.

Gewoontegebruik van pijnstillers, vooral de combinatie van verschillende pijnstillers, kan leiden totpermanente nierbeschadiging met het risico van nierfalen (analgetica-nefropathie). Dit risico wordt nog verhoogd door zoutverlies en uitdroging.

Gelijktijdig gebruik van alcohol en NSAID's kan leiden tot toename van de bijwerkingen van dewerkzame stof, vooral in het maagdarmkanaal of het centrale zenuwstelsel.

Er zijn enige aanwijzingen dat geneesmiddelen die de synthese van cyclo-oxygenase/prostaglandine remmen, vermindering van de vrouwelijke fertiliteit kunnen veroorzaken door effecten op de ovulatie.Deze problemen verdwijnen bij het staken van de behandeling (zie rubriek 4.6).

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

NSAID's kunnen symptomen van infectie en koorts maskeren.

Dit geneesmiddel bevat sorbitol. Patiënten met een zeldzame erfelijke fructose-intolerantie dienen ditgeneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Acetylsalicylzuur (lage dosis):
Gelijktijdige behandeling van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt meestal niet aangeraden omdat hetde 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, zoals selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers:
Gelijktijdig gebruik van verschillende NSAID's kan het risico op gastro-intestinale ulcera en

bloedingverhogen, als gevolg van een synergistisch effect. Het gelijktijdig gebruik van ibuprofen met andere NSAID's dient dan ook te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Digoxine, fenytoïne, lithium:
Gelijktijdig gebruik van Ibuprofen Spharma 400 mg, zachte capsules en digoxine, fenytoïne of lithium kan de serumspiegels van deze middelen verhogen. Bij correct gebruik (gedurende maximaal 4 dagen) is controle van de serumspiegels van lithium, digoxine of fenytoïne doorgaans niet nodig.

Corticosteroïden:
Corticosteroïden kunnen het risico van bijwerkingen verhogen, vooral die van het maag-darmkanaal(gastro-intestinale ulceratie of bloeding) (zie rubriek 4.3).

Trombocytenaggregatieremmers en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):Verhoogde kans op gastro-intestinale bloedingen (Zie rubriek 4.4).

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

Probenecide en sulfinpyrazon:
Geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten, kunnen de uitscheiding van ibuprofenvertragen.

Diuretica, ACE-remmers, bètablokkers en angiotensine-II-antagonisten:
NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen verminderen. Bij sommige patiënten met gestoorde nierfunctie (bijvoorbeeld gedehydreerde patiëntenof ouderen met nierfunctiestoornissen) kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer, bètablokkerof angiotensine-II-antagonisten en middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot verdere verslechtering van de nierfunctie, en mogelijk acuut nierfalen; deze verslechtering is meestal reversibel. Deze combinaties dienen dan ook met voorzichtigheid te worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten dienen afdoende te worden gehydrateerd; men kan overwegen om na de start van de nevenmedicatie en daarna periodiek de nierfunctie te controleren.

Kaliumsparende diuretica:
Gelijktijdig gebruik van Ibuprofen Spharma 400 mg, zachte capsules en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie.

Methotrexaat:
Het gebruik van Ibuprofen Spharma 400 mg, zachte capsules binnen 24 uur voor of na toediening van methotrexaat kan leiden tot verhoogde concentraties van methotrexaat en een toename van het toxische effect ervan.

Ciclosporine:
Het risico van nierbeschadiging door ciclosporine is verhoogd bij gelijktijdige toediening van bepaalde niet-steroïde ontstekingsremmers. Dit effect kan ook niet worden uitgesloten voor decombinatie van ciclosporine en ibuprofen.

Tacrolimus:
Het risico van nefrotoxiciteit is verhoogd als de twee geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend.

Zidovudine:
Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico van gewrichtsbloedingen en hematoom bij hiv-positieve hemofiliepatiënten, die gelijktijdig met zidovudine en ibuprofen worden behandeld. Verhoogd risico van hematologische toxiciteit bij gelijktijdige toediening van NSAID's en zidovudine.

Sulfonylureumderivaten:
Klinische onderzoeken hebben interacties aangetoond tussen niet-steroïde ontstekingsremmers en antidiabetica (sulfonylureumderivaten). Hoewel er tot nu toe geen interacties tussen ibuprofen en sulfonylureumderivaten zijn beschreven, wordt bij gelijktijdige toediening als voorzorgsmaatregelcontrole van de bloedglucosewaarden aanbevolen.

Chinolonantibiotica:
Gegevens uit dieronderzoek tonen aan dat NSAID's het risico van convulsies door chinolonantibioticakan verhogen. Bij patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken, kan er sprake zijn van een verhoogde kans op het ontstaan van convulsies.

Mifepriston:
Na toediening van mifepriston mogen 8-12 dagen lang geen NSAID's gebruikt worden, omdat dezehet effect van mifepriston kunnen verminderen.

CYP2C9-remmers:
Gelijktijdige toediening van ibuprofen met CYP2C9-remmers kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9-substraat). In een studie met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers), is een verhoogde S(+)-ibuprofenblootstelling aangetoond van ongeveer 80 tot100%. Verlaging van de ibuprofendosering moet worden overwogen wanneer krachtige CYP2C9- remmers gelijktijdig worden gebruikt, met name wanneer een hoge dosering ibuprofen gelijktijdig wordt gebruikt met voriconazol of fluconazol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of deontwikkeling van embryo of foetus. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek wijzen op een verhoogdrisico van miskraam, cardiale malformatie en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege zwangerschap. Het absolute risico van cardiovasculaire malformaties was toegenomen van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Dit risico zou toenemen met dedosis en de duur van de behandeling.

Bij proefdieren is aangetoond dat toediening van een prostaglandinesyntheseremmer leidt tot een hogere frequentie van verlies van de vrucht voor en na de implantatie en 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 de 20^{e} week van de zwangerschap kan het gebruik van ibuprofen leiden tot oligohydramnion, als gevolg van nierdisfunctie in de foetus. Dit kan kort na het begin van de behandeling optreden en is doorgaans omkeerbaar bij het staken van de behandeling. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling met ibuprofen in het tweede trimester van de zwangerschap, wat zich meestal herstelde na het staken van de behandeling. Daarom mag ibuprofen tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als ibuprofen wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, dient de dosis zo laag mogelijk en de behandeling zo kort mogelijk te worden gehouden. Prenatale controle op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus moet worden overwogen na blootstelling aan ibuprofen gedurende meerdere dagen vanaf de 20^{e} week van zwangerschap. De behandeling met ibuprofen moet worden stopgezet als oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de

foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (vroegtijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- nierdisfunctie (zie hierboven);

Bovendien kunnen de moeder en de neonaat 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 uteruscontracties, wat leidt tot een uitgestelde of verlengde bevalling.

In verband hiermee is ibuprofen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Ibuprofen en zijn metabolieten kunnen in lage concentraties in de moedermelk worden uitgescheiden.Tot op heden zijn er geen schadelijke effecten bekend op zuigelingen, dus voor kortdurende behandeling met de aanbevolen dosis voor bestrijding van pijn en koorts zou onderbreking van de borstvoeding in het algemeen niet nodig zijn.

Vruchtbaarheid

Er zijn beperkte aanwijzingen dat geneesmiddelen die de synthese van cyclo-oxygenase/prostaglandine remmen, vermindering van de vrouwelijke fertiliteit kunnen veroorzaken door een effect op de ovulatie. Dit effect is reversibel bij het staken van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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

Patiënten die tijdens het gebruik van ibuprofen klachten hebben over duizeligheid, slaperigheid, draaierigheid of visusstoornissen, dienen autorijden en het gebruik van machines te vermijden. Bij eenmalige toediening of kortdurend gebruik van ibuprofen zijn speciale voorzorgen doorgaans nietnodig. Dit is in sterkere mate het geval in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De volgende lijst met bijwerkingen omvat alle bijwerkingen die tijdens gebruik van ibuprofen zijn voorgekomen, ook de bijwerkingen bij langdurig gebruik van hoge doses bij reumapatiënten. De opgegeven frequenties, zelfs tot zeer zeldzame meldingen, betreffen het kortdurend gebruik van dagelijkse doses tot maximaal 1200 mg ibuprofen in orale vorm en maximaal 1800 mg in de vorm vanzetpillen.

De volgende bijwerkingen zijn vooral dosisafhankelijk en vertonen individuele verschillen.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Er kunnen peptische ulcera, perforatie of gastro-intestinale bloedingen voorkomen, die soms fataal verlopen, vooral bij ouderen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, winderigheid, obstipatie, dyspepsie, buikpijn, melena,hematemesis, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gerapporteerd na gebruik van ibuprofen. Minder vaak werd gastritis waargenomen.
Vooral het risico van gastro-intestinale bloeding is afhankelijk van de dosering en de duur van hetgebruik.

Oedeem, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd tijdens behandeling met NSAID’s.

Klinische studies wijzen erop dat het gebruik van ibuprofen, met name hoge doses (2400

mg/dag),geassocieerd kan worden met een licht verhoogde kans op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).
Er zijn overgevoeligheidsreacties gerapporteerd, bijvoorbeeld:
(a) niet-specifieke allergische reacties en anafylaxie
(b) reactiviteit van de luchtwegen, bijvoorbeeld astma, verergering van astma, bronchospasmen,dyspnoe
(c) huidreacties zoals pruritus, urticaria, angio-oedeem en, zeldzamer, exfoliatieve en bulleuzedermatosen (zoals epidermale necrolyse en erythema multiforme)
De patiënten wordt geadviseerd om direct contact op te nemen met de arts en te stoppen met hetgebruik van Ibuprofen Spharma 400 mg, zachte capsules, als zij symptomen opmerken van een van bovenstaande aandoeningen.

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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)

Infecties en parasitaire aandoeningen
Zeer zelden: Exacerbatie van infectiegerelateerde ontstekingen (bijvoorbeeld de ontwikkeling van necrotiserende fasciïtis) zijn beschreven bij het gebruik van niet-steroïde ontstekingsremmers. Dithangt mogelijk samen met het werkingsmechanisme van niet-steroïde ontstekingsremmers.

Als er verschijnselen van een infectie optreden of als deze verergeren tijdens het gebruik van Ibuprofen Spharma 400 mg, zachte capsules,wordt de patiënt geadviseerd om direct een arts te raadplegen. Onderzocht moet worden of er een indicatie is voor anti-infectieuze/antibiotische behandeling.

Tijdens gebruik van ibuprofen werden verder waargenomen: aseptische meningitis met nekstijfheid,hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of bewustzijnsvermindering. Patiënten met auto- immuunziekten (SLE, gemengde bindweefselziekte) lijken hiervoor extra gevoelig te zijn.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:
Zeer zelden: Stoornissen in de bloedaanmaak (anemie, leukopenie, trombopenie, pancytopenie, agranulocytose). De eerste verschijnselen zijn vaak koorts, keelpijn, oppervlakkige laesies in de mond, griepachtige klachten, ernstige vermoeidheid, neus- en huidbloedingen. De patiënt wordt in diegevallen geadviseerd om direct te stoppen met het middel, niet op eigen initiatief analgetica of antipyretica te gebruiken en de arts te raadplegen.

Bij langdurige behandeling dient het bloedbeeld regelmatig gecontroleerd te worden.

Immuunsysteemaandoeningen (overgevoeligheid):
Soms: Overgevoeligheidsreacties met urticaria en jeuk, en ook astma-aanvallen (mogelijk metbloeddrukdaling).

Zeer zelden: ernstige, algemene overgevoeligheidsreacties. De symptomen kunnen zijn: zwelling vanhet gezicht, de tong en de larynx, dyspnoe, tachycardie, hypotensie (anafylaxie, angio-oedeem of ernstige shock).
Exacerbatie van astma en bronchospasme.

Psychische stoornissen:
Zeer zelden: Psychotische reacties, depressie

Zenuwstelselaandoeningen:
Soms: Stoornissen van het centrale zenuwstelsel, zoals hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid,opwinding, prikkelbaarheid of vermoeidheid

Oogaandoeningen:
Soms: Visusstoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:
Zelden: Tinnitus, slechter horen

Hartaandoeningen:
Zeer zelden: palpitaties, hartfalen, myocardinfarct
Niet bekend: Kounis-syndroom

Bloedvataandoeningen:
Zeer zelden: Arteriële hypertensie, vasculitis

Gastro-intestinale aandoeningen:
Vaak: Maagdarmklachten als dyspepsie, pyrosis, buikpijn, misselijkheid, braken, winderigheid, diarree, obstipatie en gering gastro-intestinaal bloedverlies dat in uitzonderlijke gevallen kan leidentot anemie.

Soms: Gastro-intestinale ulcera, mogelijk met bloeding en perforatie. Ulceratieve stomatitis,exacerbatie van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4), gastritis.

Zeer zelden: Oesofagitis, pancreatitis, vorming van membraneuze stricturen in de darm.

De patiënt dient te worden geïnstrueerd om het gebruik van het geneesmiddel te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van hevige pijn in de bovenbuik, melena of hematemesis.

Lever- en galaandoeningen:
Zeer zelden: Leverfunctiestoornissen, leverbeschadiging, vooral bij langdurige behandeling,leverfalen, acute hepatitis

Huidaandoeningen- en onderhuidse-aandoeningen:
Soms: Diverse vormen van huiduitslag

Zeer zelden: Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse)(syndroom van Lyell), alopecia. In uitzonderlijke gevallen kunnen zich tijdens een varicella-infectie ernstige huidinfecties en complicaties van de weke delen voordoen (zie ook 'Infecties en parasitaire aandoeningen').

Niet bekend: Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acutegegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). Fotosensitiviteitsreacties.

Nier- en urinewegaandoeningen:
Zelden: Nierbeschadiging (papilnecrose) en verhoogde urinezuurconcentraties in het bloed.Verhoogde ureumconcentraties in het bloed.

Zeer zelden: Oedeemvorming, in het bijzonder bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die acute nierinsufficiëntie tot gevolg kanhebben. De nierfunctie dient regelmatig gecontroleerd te worden.

Onderzoeken:
Zelden: Verminderde hemoglobinewaarden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend wordengevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingente melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij adolescenten en volwassenen is het dosisresponseffect niet duidelijk. De halfwaardetijd bijoverdosering is 1,5 tot 3 uur.

Symptomen
De meeste patiënten die klinisch belangrijke hoeveelheden NSAID's hebben ingenomen, krijgen alleen last van misselijkheid, braken, pijn in de bovenbuik of in meer zeldzame gevallen diarree. Tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloeding zijn ook mogelijk. Bij ernstiger vergiftiging wordt toxiciteit waargenomen in het centrale zenuwstelsel, die zich presenteert als duizeligheid, slaperigheid, soms opwinding en desoriëntatie of coma. Incidenteel komen convulsies voor. Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden en kan de protrombinetijd/INR verlengd zijn,waarschijnlijk door interferentie met de werking van circulerende stollingsfactoren. Er kan acuut nierfalen of leverschade optreden. Bij astmatische patiënten kan exacerbatie van astma optreden.

Behandeling
De behandeling is symptomatisch en ondersteunend en omvat het vrijhouden van de luchtwegen en controle van cardiale en vitale functies totdat de patiënt stabiel is. Als de patiënt zich binnen 1 uur na het innemen van een mogelijk toxische hoeveelheid presenteert, kan men overwegen om oraal actievekool toe te dienen. Frequente en langdurige convulsies worden behandeld met intraveneus diazepam of lorazepam. Geef in geval van astma bronchodilatoren.
Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Ontstekingsremmende en antireumatische geneesmiddelen, niet-steroïden; propionzuurderivaat, ATC-code: M01A E01

Werkingsmechanisme
Ibuprofen Spharma 400 mg, zachte capsules is een niet-steroïde ontstekingsremmer (NSAID). In de gebruikelijke proefdieronderzoeken is aangetoond dat het werkzaam is via remming van de prostaglandinesynthese. Ibuprofen vermindert bij de mens ontstekingspijn, zwellingen en koorts. Daarnaast geeft ibuprofen een reversibele remming van de ADP- en collageen-geïnduceerde trombocytenaggregatie.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op de trombocytenaggregatie, wanneer deze gelijktijdig worden

toegediend. Sommige farmacodynamische studies tonen aan dat, wanneer een enkele dosis ibuprofenvan 400 mg werd ingenomen binnen 8 uur voor of 30 minuten na inname van acetylsalicylzuur met directe afgifte (81 mg), er een verminderd effect van het 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 cardioprotectieve 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 orale toediening wordt ibuprofen gedeeltelijk in de maag geresorbeerd en daarna volledig in dedunne darm.

Na metabolisering in de lever (hydroxylatie, carboxylatie, conjugatie) worden de farmacologisch inactieve metabolieten volledig geëlimineerd, vooral door de nier (90%), maar ook met de gal. De eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde personen en personen met lever- en nieraandoeningen is 1,8 –3,5 uur.

Distributie
De binding aan plasma-eiwit is ongeveer 99%.

Eliminatie
Na orale toediening van een farmaceutische vorm voor normale afgifte (tablet) wordt de piek-plasmaconcentratie na 1-2 uur bereikt. Na orale toediening wordt ibuprofen snel geresorbeerd uit hetmaagdarmkanaal. In een farmacokinetisch onderzoek (R07-1009) was de tijd tot de piek-plasmaconcentratie (mediane T_{max}) voor ibuprofen tabletten met normale afgifte (Ibuprofen tabletten) 90 minuten; voor Ibuprofen Spharma 400 mg, zachte capsules, was de tijd 40 minuten. Ibuprofen is in het plasma aantoonbaar gedurende langer dan 8 uur na toediening van Ibuprofen Spharma 400 mg, zachte capsules.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dierproeven werd de subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen vooral waargenomen als laesies en ulceraties in het maag-darmkanaal. Bij *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoek werden geen klinisch relevante aanwijzingen gevonden voor mutagene eigenschappen van ibuprofen. Bij onderzoek met ratten en muizen werden geen aanwijzingen gevonden voor carcinogene effecten van ibuprofen. Ibuprofen gaf remming van de ovulatie bij ratten en een verstoring van de implantatie bij verschillende diersoorten (konijnen, ratten en muizen). In experimenteel onderzoek werd aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert; bij maternaal toxische doses werd een verhoogde incidentie van malformaties (bijvoorbeeld ventrikelseptumdefecten) waargenomen. In dierproeven werd waargenomen dat het gebruik van NSAID's, waarvan bekend is dat zij de prostaglandinesynthese remmen, de incidentie van dystocie en vertraagde uitdrijving verhoogt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Vulling
Macrogol 600 (E1521)
Kaliumhydroxide (E525)
Gezuiverd water

Omhulsel van de capsules:
Gelatine 160 Bloom (E441)
Sorbitol, vloeibaar (E420), gedeeltelijk gedehydreerd
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blister, wit, opaak PVC/PE/PVdC-aluminium.
Elke blisterstrip bevat 10 of 20 capsules. De blisterstrips zijn verpakt in een kartonnen doosje.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Socium Pharma B.V.
Amsterdamsestraatweg 5
1411 AW Naarden
Nederland

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

RVG 134101

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 november 2024

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 1 januari 2026.