

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibuprofen Spharma 200 mg, zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 200 mg ibuprofen.

Hulpstoffen met bekend effect:

- Sorbitol (E420) 45,00 mg/capsule
- Ponceau 4R (E124) 0,50 mg/capsule

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht

Rode, ovale, doorschijnende zachte capsule die een heldere tot lichtrode vloeistof bevat.

De capsule lengte is ongeveer 13,7 mm en de breedte is ongeveer 7,7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de kortdurende symptomatische behandeling van matige tot gemiddelde pijn, zoals hoofdpijn, menstratiepijn, kiespijn en koorts en pijn bij verkoudheid. Ibuprofen Spharma 200 mg, zachte capsules is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 20 kg lichaamsgewicht (ongeveer 6 jaar oud).

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 mogelijk effectieve dosis voor de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen onder controle te brengen (zie rubriek 4.4).

Geschikt voor volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 20 kg (ongeveer 6 jaar oud).

Volwassenen en adolescenten \geq 40 kg:

Aanvangsdosis 200 mg of 400 mg ibuprofen. Indien nodig kunnen extra doses van 1 of 2 capsules (200 mg of 400 mg ibuprofen) worden ingenomen. Het doseringsinterval moet worden gekozen afhankelijk van de waargenomen verschijnselen en de maximale aanbevolen dagdosis. Voor de dosis van 400 mg mag dit interval niet korter zijn dan 6 uur en voor de dosis van 200 mg niet korter dan 4 uur. De totale dosis van 1200 mg per 24 uur mag nooit worden overschreden.

Lichaamsgewicht	Enkelvoudige dosis in aantal capsules	Maximale dagdosis in aantal capsules
≥ 40 kg Adolescenten, volwassenen en ouderen	1 of 2 capsules (overeenkomend met 200 mg of 400 mg ibuprofen)	6 capsules (overeenkomend met 1200 mg ibuprofen)

Kinderen ≤ 39 kg:

Ibuprofen Spharma 200 mg, zachte capsules mag bij kinderen alleen worden gebruikt bij een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg. De maximale totale dagdosis ibuprofen bedraagt 20-30 mg per kg lichaamsgewicht, verdeeld over 3 tot 4 enkelvoudige doses met toedieningsintervallen van 6 tot 8 uur. De maximale aanbevolen dagdosis mag niet worden overschreden. De totale dosis van 30 mg/kg per 24 uur mag nooit worden overschreden. Voor Ibuprofen Spharma 200 mg, zachte capsules geldt voor kinderen de volgende toedieningsinstructie:

Lichaamsgewicht	Enkelvoudige dosis in aantal capsules	Maximale dagdosis in aantal capsules
Kinderen 20 kg – 29 kg	1 (overeenkomend met 200 mg ibuprofen)	3 (overeenkomend met maximaal 600 mg ibuprofen)
Kinderen 30 kg – 39 kg	1 (overeenkomend met 200 mg ibuprofen)	4 (overeenkomend met maximaal 800 mg ibuprofen)

De patiënt wordt geadviseerd een arts te raadplegen als dit product 3 dagen moet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten, of als de verschijnselen verergeren.

De patiënt wordt geadviseerd een arts te raadplegen als dit product bij koorts langer dan 3 dagen moet worden gebruikt bij volwassenen of voor pijnbehandeling langer dan 4 dagen, of als de verschijnselen verergeren.

Indien het middel kort na het eten wordt ingenomen, kan het intreden van de werking van Ibuprofen Spharma 200 mg, zachte capsules worden vertraagd. Als dit het geval is, mag niet meer Ibuprofen Spharma 200 mg, zachte capsules worden ingenomen dan aanbevolen in rubriek 4.2 (dosering) of mag een volgende dosis pas na het verstrijken van het betreffende dosisinterval worden ingenomen.

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische populatie

Voor het gebruik bij kinderen, zie ook rubriek 4.3.

Oudere populatie:

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

Nierfunctiestoornis:

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

Leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2):

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De capsules mogen niet gekauwd worden.

Patiënten met een gevoelige maag wordt geadviseerd Ibuprofen Spharma 200 mg, zachte capsules met voedsel in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor ibuprofen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Patiënten die eerder overgevoeligheidsreacties hebben vertoond (bijvoorbeeld bronchospasme, astma, rinitis, angio-oedeem of urticaria) gerelateerd aan de inname van acetylsalicylzuur (ASA), ibuprofen of andere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's)
- Actieve maagzweer/-bloeding of voorgeschiedenis van recidiverende maagzweer/-bloeding (twee of meer afzonderlijke episoden van bewezen ulceratie of bloeding)
- Voorgeschiedenis van maag-darmbloeding of -perforatie gerelateerd aan eerdere behandeling met NSAID's
- Patiënten met ernstig leverfalen, ernstig nierfalen of ernstig hartfalen (NYHA-klasse IV) (zie ook rubriek 4.4)
- Kinderen met een lichaamsgewicht lager dan 20 kg
- Patiënten met een cerebrovasculaire of een andere actieve bloeding
- Patiënten met niet-opgehelderde stoornissen in de bloedaanmaak
- Patiënten met 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

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periodes die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.2, en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bepaalde aandoeningen die kunnen verergeren:

- systemische lupus erythematosus en gemengde bindweefselziekte, vanwege een verhoogd risico van aseptische meningitis (zie rubriek 4.8)
- aangeboren stoornis van het porfyrimetabolisme (bijv. acute intermitterende porfyrie)
- maag-darmstelselaandoeningen en chronische inflammatoire darmziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) (zie rubriek 4.8)
- voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfunctiestoornis. Vochtretentie, hypertensie en oedeem zijn gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's. (zie rubriek 4.3 en 4.8).
- nierfunctiestoornis, omdat de nierfunctie kan verslechteren (zie rubrieken 4.3 en 4.8)
- leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 4.8)
- direct na een zware operatieve ingreep
- bij patiënten die al eerder een allergische reactie hebben vertoond op andere stoffen, aangezien er bij hen ook sprake is van een verhoogd risico van overgevoeligheidsreacties bij gebruik van Ibuprofen Spharma 200 mg, zachte capsules
- bij patiënten die last hebben van hooikoorts, neuspoliepen of chronische obstructieve respiratoire aandoeningen, aangezien bij hen sprake is van een verhoogd risico van allergische reacties. Deze kunnen zich presenteren als astma-aanvallen (zogenoemd analgetisch astma), Quincke-oedeem of urticaria.

Ouderen:

Bij ouderen gaat gebruik van NSAID's vaker gepaard met bijwerkingen, vooral gastro-intestinale bloedingen perforatie die fataal kunnen verlopen (zie rubriek 4.2).

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Ibuprofen Spharma 200 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 200 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) 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, dient de behandeling gestaakt te worden.

Het risico van GI-bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij hogere doses NSAID en bij patiënten met 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 en rubriek 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, in het 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 corticosteroiden, anticoagulantia als warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of trombocytenuitstroomremmers als aspirine (zie rubriek 4.5).

NSAID's dienen met voorzichtigheid gegeven te worden aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-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 generaliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn in samenhang met het gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.8). De meeste van deze reacties traden op binnen de eerste maand.

Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet het gebruik van ibuprofen onmiddellijk worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien nodig).

In uitzonderlijke gevallen kan varicella 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 van patiënten 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 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 Ibuprofen Spharma 200 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 200 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 200 mg, zachte capsules, kan tijdelijk de trombocytenuitstroom remmen. Daarom wordt aanbevolen om patiënten met stollingsstoornissen zorgvuldig te controleren.

Bij langdurige toediening van Ibuprofen Spharma 200 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 worden bij 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 tot permanente 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 de werkzame stof, vooral in het maag-darmkanaal 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.

Productspecifieke waarschuwingen:

Dit geneesmiddel bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat ponceau 4R, hetgeen allergische reacties kan veroorzaken.

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 het dekans 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 bloeding verhogen, 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 200 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.

Corticosteroiden:

Corticosteroiden 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 ibuprofen vertragen.

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 gedehydrateerde

patiënten of ouderen met nierfunctiestoornissen) kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer, bètablokker of 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 voldoende 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 200 mg, zachte capsules en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie.

Methotrexaat:

Het gebruik van Ibuprofen Spharma 200 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 de combinatie 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 voorzorgsmaatregel controle van de bloedglucosewaarden aanbevolen.

Chinolonantibiotica:

Gegevens uit dieronderzoek tonen aan dat NSAID's het risico van convulsies door chinolonantibiotica kan 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 deze het 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 tot 100%. 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 de ontwikkeling van het embryo/de foetus. Gegevens afkomstig van epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico op een miskraam en/of cardiale misvorming en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in een vroeg stadium van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvorming was toegenomen van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico hoger wordt met een toenemende dosering en duur van de therapie.

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 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 neonat aan het einde van de zwangerschap worden blootgesteld aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatieeffect dat zelfs bij zeer lage doses kan voorkomen;
- 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 metaboliëten kunnen in lage concentraties in de moedermelk worden uitgescheiden. Tot opheden zijn er geen schadelijke effecten bekend op zuigelingen, dus zou voor kortdurende behandeling met de aanbevolen dosis tegen pijn en koorts onderbreking van borstvoeding in het algemeen niet noodzakelijk 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

Bij kortdurend gebruik van Ibuprofen Spharma 200 mg, zachte capsules is er geen of een verwaarloosbaar effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Echter, bij het gebruik van hoge doseringen kunnen bijwerkingen ontstaan zoals vermoeidheid en duizeligheid. Het vermogen om actief deel te nemen aan het wegverkeer en om machines te bedienen zal hierdoor in geïsoleerde gevallen verminderd zijn. Dit is nog sterker 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 van zepillen.

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.

Vooraf het risico van gastro-intestinale bloeding is afhankelijk van de dosering en de duur van het gebruik.

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 overgevoelighedsreacties 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 bulleuze dermatosen (zoals epidermale necrolyse en erythema multiforme)

De patiënten wordt geadviseerd om direct contact op te nemen met de arts en te stoppen met het gebruik van Ibuprofen Spharma 200 mg, zachte capsules, als zij symptomen opmerken van een van bovenstaande aandoeningen.

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

ZeervaaK ($\geq 1/10$)
VaaK ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)
Zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1000$)
Zeervelden ($< 1/10\ 000$)
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 fasciitis) zijn beschreven bij het gebruik van niet-steroïde ontstekingsremmers. Dit hangt 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 200 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 die gevallen 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: Overgevoelighedsreacties met urticaria en jeuk, en ook astma-aanvallen (mogelijk met bloeddruk daling).

Zeer zelden: ernstige, algemene overgevoelighedsreacties. De symptomen kunnen zijn: zwelling van het 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: Palpaties, 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 leiden

tot 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: Oesophagitis, pancreatitis, vorming van membraaneuze 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), acute gegeneraliseerde 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 kan hebben. 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 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-responseeffect niet duidelijk. De halfwaardetijd bij overdosering 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 prothrombintijd/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 de 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 actieve kool 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

Ibuprofen is een niet-steroïde ontstekingsremmer (NSAID) die in de conventionele ontstekingsmodellen bij onderzoek met dieren dankzij de remming van de prostaglandinesynthese effectief is gebleken. Bij de mens vermindert ibuprofen ontstekingsgerelateerde pijn, zwellingen en koorts. Daarbij remt ibuprofen op omkeerbare wijze de ADP- en collageengeïnduceerde trombocytengregatie.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op de trombocytengregatie, wanneer deze gelijktijdig worden toegediend. Sommige farmacodynamische studies tonen aan dat, wanneer een enkele dosis ibuprofen van 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 trombocytengregatie 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 toepassing wordt ibuprofen gedeeltelijk in de maag en vervolgens volledig in de dunne darm geabsorbeerd.

Distributie

Na omzetting in de lever (hydroxylering, carboxylering) worden de farmacologisch inactieve metabolieten volledig geëlimineerd, voornamelijk via de nieren (90%), maar ook met gal. De eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde personen en bij personen met lever- en nieraandoeningen bedraagt 1,8-3,5 uur, de plasma-eiwitbinding ongeveer 99%.

Biotransformatie/Eliminatie

Na orale toediening van een farmaceutische vorm met normale afgifte (tablet) worden na 1-2 uur piekplasmaconcentraties bereikt. Na orale toediening van Ibuprofen Spharma 200 mg, zachte capsules wordt ibuprofen echter sneller geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal. In twee farmacokinetische onderzoeken bedroeg de tijd tot piekplasmaconcentraties (T_{max}) voor tabletten

met het ibuprofenzuur 60 en 90 minuten tegenover respectievelijk 35 en 40 minuten voor Ibuprofen Spharma 200 mg, zachte capsules. Een gemiddelde C_{max} wordt met Ibuprofen Spharma 200 mg, zachte capsules bereikt in ongeveer de helft van de tijd van die met de farmaceutische vorm met normale afgifte. Ibuprofen wordt in plasma meer dan 8 uur na toediening van Ibuprofen Spharma 200 mg, zachte capsules nog aangetoond.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen bij dierproeven werd voornamelijk waargenomen als laesies en ulceraties in het maag-darmkanaal. *In-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken leverden geen klinisch relevant bewijs van een mutageen potentieel van ibuprofen. In onderzoeken met ratten en muizen werd geen bewijs van carcinogene effecten van ibuprofen gevonden. Ibuprofen leidde tot de remming van de ovulatie bij konijnen en tot een verstoorde implantatie bij verschillende diersoorten (konijn, rat, muis). Experimentele onderzoeken hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert; bij maternaal toxische doses werd een verhoogde incidentie van malformaties (ventrikelseptumdefecten) waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Vulling:

Macrogol 600 (E1521)

Kaliumhydroxide (E525)

Gezuiverd water

Omhulsel van de capsule:

Gelatine 160 Bloom (E441)

Sorbitol, vloeibaar (E420), gedeeltelijk gedehydrateerd

Ponceau 4R (E124)

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/PVdC-aluminium.

Elke blisterverpakking bevatten 6, 8, 10, 12, 20, 30 of 40 capsules.

De blisterverpakkingen 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.
Mossenmeent 10
1218 AT Hilversum
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 134098

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 november 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST