

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibuprofen Sandoz 200 mg filmomhulde tabletten
Ibuprofen Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ibuprofen 200 mg
Ibuprofen 400 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Ibuprofen Sandoz 200 mg filmomhulde tabletten: wit, rond, biconvex
Ibuprofen Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten: wit, langwerpig, biconvex, met een breukstreep aan beide kanten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ibuprofen is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen boven de 12 jaar bij de symptomatische behandeling van:

Ibuprofen Sandoz 200 mg

Voor de kortdurende, symptomatische behandeling van lichte tot matige pijn, zoals hoofdpijn, tandpijn, menstratiepijn, koorts en pijn bij verkoudheid.

Ibuprofen Sandoz 400 mg

Voor de kortdurende, symptomatische behandeling van lichte tot matige pijn, zoals hoofdpijn, acute migraine met of zonder aura, tandpijn, menstratiepijn, koorts en pijn bij verkoudheid.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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).

Dosering

Volwassenen en adolescenten > 40 kg lichaamsgewicht (12 jaar en ouder)

Ibuprofen Sandoz 200 mg

Aanvangsdosis: 200 mg of 400 mg. Indien nodig mag een extra dosis van 1 tot 2 filmomhulde tabletten (200 mg tot 400 mg) worden ingenomen. Het bijbehorende dosisinterval dient op basis van de symptomen en de aanbevolen maximale dagdosis te worden gekozen. Het interval mag voor een dosis van 400 mg niet korter zijn dan 6 uur en voor een dosis van 200 mg niet korter dan 4 uur. In elke periode van 24 uur mag de dosis nooit hoger zijn dan 1200 mg.

Ibuprofen Sandoz 400 mg

Aanvangsdosis: 400 mg. Indien nodig mag een extra dosis van 400 mg worden ingenomen. Het bijbehorende dosisinterval dient op basis van de symptomen en de aanbevolen maximale dagdosis te worden gekozen. Het interval mag voor een dosis van 400 mg niet korter zijn dan 6 uur. In elke periode van 24 uur mag de dosis nooit hoger zijn dan 1200 mg.

Voor de behandeling van migraine dient de dosis één tablet van 400 mg als enkelvoudige dosis te zijn, indien nodig 400 mg met intervallen van 4 tot 6 uur. In elke periode van 24 uur mag de dosis nooit hoger zijn dan 1200 mg.

Als dit geneesmiddel bij volwassenen langer dan 3 dagen moet worden gebruikt in geval van migraine of koorts, of langer dan 4 dagen voor de behandeling van pijn, of als de symptomen verergeren, wordt de patiënt aangeraden een arts te raadplegen.

Bij adolescenten (leeftijd: 12 tot en met 17 jaar) dient een arts te worden geraadpleegd als dit geneesmiddel langer dan 3 opeenvolgende dagen nodig is of als de symptomen verergeren.

Ouderen

Er is geen enkele dosisaanpassing vereist, tenzij bij aantasting van de nier- of leverfunctie. In dit geval moet de dosering individueel bepaald worden. Het instellen van de posologie moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren bij deze groep van patiënten.

Ouderen dienen extra zorgvuldig te worden gemonitord vanwege het profiel van mogelijke bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Ibuprofen Sandoz mag niet toegediend worden aan kinderen jonger dan 12 jaar.

De laagste werkzame dosis dient gebruikt te worden gedurende een zo kort mogelijke tijd en bij patiënten met een verminderde nier-, lever- of hartfunctie dient de nierfunctie opgevolgd te worden, vooral in geval van langdurige behandeling.

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisverlaging nodig bij patiënten met milde tot matige verminderde nierfunctie, maar voorzichtigheid is geboden (zie rubriek 4.4). Ibuprofen is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig renaal tekort (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisverlaging nodig bij patiënten met een lichte tot matige verslechtering van de leverfunctie, maar voorzichtigheid is geboden (zie rubriek 4.4). Ibuprofen is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverdisfunctie (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Ibuprofen Sandoz moet tijdens de maaltijd worden ingenomen, samen met een glas water.

De patiënt moet de raad krijgen om een arts te raadplegen:

- als hij/zij gevoelig is aan de maag
- als de symptomen aanhouden of verergeren tijdens een gebruik van korte duur

4.3 Contra-indicaties

Ibuprofen Sandoz is tegenaangewezen bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, aan salicylaten, of aan andere niet-steroïdale middelen.
- Patiënten die eerder overgevoeligheid hebben vertoond (bv. bronchospasme, astma, rhinitis, angio-oedeem, urticaria) na het gebruik van ibuprofen, acetylsalicylzuur (aspirine) of andere NSAID's.
- Aandoeningen met een verhoogde bloedingsneiging.
- Antecedenten van gastro-intestinale bloeding of perforatie, geassocieerd met een vroegere behandeling met NSAID's. Ibuprofen mag niet gebruikt worden bij patiënten met een actieve vorm of antecedenten van hemorragische rectocolitis, recidiverende gastroduodenale ulcera of recidiverende gastrointestinale bloedingen (gedefinieerd als minstens 2 verschillende bevestigde episodes van ulcus of bloeding).
- Actieve maag- of duodenumulcus.
- Patiënten met een cerebrovasculaire of andere actieve bloeding.
- Ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratie < 30 ml/min).
- Ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV).
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Tijdens het derde trimester van een zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Ibuprofen Sandoz is eveneens tegenaangewezen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het optreden van bijwerkingen kan geminimaliseerd worden door de minimaal efficiënte dosis in te nemen gedurende de kortst mogelijke tijdsperiode, nodig voor de verlichting van de symptomen (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met:

- Systemische lupus erythematosus of met gemengde bindweefselziekte, gezien het hogere risico op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).
- Maag-darmaandoeningen en chronische inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) (zie rubriek 4.8).
- Een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen, aangezien vochtretentie en oedeem werden gerapporteerd bij behandeling met NSAID's.
- Nierinsufficiëntie omdat de nierfunctie verder kan verslechteren (zie rubriek 4.3 en 4.8).
- Leverdisfunctie (zie rubriek 4.3 en 4.8).
- Meteen na een zware operatie.
- Hooikoorts, neuspoliepen of chronisch obstructief longlijden, omdat die patiënten een hoger risico lopen op optreden van allergische reacties. Die kunnen zich voordoen als astma-aanvallen (zogeheten analgetische astma), Quincke-oedeem of urticaria.

- Langdurige toediening van ibuprofen: de leverwaarden, de nierfunctie en het aantal bloedcellen moeten regelmatig worden gecontroleerd.

Pediatrische populatie

Er is risico op een nierinsufficiëntie bij gebruik bij gedehydrateerde kinderen en adolescenten.

Ouderen

Oudere patiënten vertonen frequenter bijwerkingen op NSAID's, vooral gastro-intestinale bloedingen en perforaties, die een fataal verloop kunnen kennen.

Andere NSAID's

Gelijktijdig gebruik met andere NSAID's waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Voorzichtigheid (overleg met arts of apotheker) is geboden voor de start van de behandeling bij patiënten met antecedenten van hypertensie en/of licht tot matig hartfalen, gezien NSAID's een deterioratie kunnen veroorzaken van de nierfunctie en gezien de gerapporteerde gevallen van water- en zoutretentie en oedeem bij behandeling met NSAID's. De gebruikelijke inname van verschillende analgetica tegelijkertijd kan dit risico nog verhogen.

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.

Gastro-intestinale effecten

Gevalen van bloeding, perforatie of gastro-intestinale ulcus werden gerapporteerd met alle NSAID's, op elk ogenblik van de behandeling. Deze bijwerkingen kunnen een fatale afloop kennen en kunnen al dan niet gepaard gaan met voorafgaande symptomen of met antecedenten van ernstige gastro-intestinale aandoeningen.

Het risico op bloeding, perforatie of gastro-intestinale ulcus verhoogt met stijgende dosissen NSAID's bij patiënten met antecedenten van ulcera, vooral indien deze gepaard gingen met bloeding of perforatie, en bij bejaarde patiënten. Bij deze patiënten moet de behandeling aangevat worden met de laagst beschikbare dosering.

Een gelijktijdige behandeling met beschermende medicatie (bv. protonpompinhibitoren of misoprostol) moet in overweging genomen worden bij deze patiënten, alsook bij patiënten die gelijktijdig een lage dosis acetylsalicylzuur moeten krijgen of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinaal risico kunnen verhogen (zie verder en rubriek 4.5).

Patiënten die antecedenten vertonen van gastro-intestinale ziekten, vooral wanneer het bejaarde patiënten betreft, moeten elk abnormaal abdominaal symptoom melden (vooral gastro-intestinaal bloedverlies), vooral in het begin van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig een geneesmiddel krijgen dat het risico op ulceratie of bloeding kan verhogen, vooral bij orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, de selectieve serotonine-heropnameremmers en de anti-aggregantia zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Indien patiënten onder ibuprofen een gastro-intestinale ulceratie of bloeding ontwikkelen, moet de behandeling onderbroken worden.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van NSAID's aan patiënten met een voorgeschiedenis van maag-darmziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) omdat die aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

De patiënt moet weten dat hij het geneesmiddel moet stopzetten en onmiddellijk naar een arts moet gaan als hij hevige pijn in de bovenbuik, melena of hematemesis vertoont.

Respiratoire aandoeningen

Bij patiënten lijdend aan astma of die een voorgeschiedenis hebben van bronchiaal astma, chronische rhinitis of allergische aandoeningen zijn bronchospasmen, urticaria en angioedeem (oedeem van Quincke) gerapporteerd bij het gebruik van ibuprofen. Voorzichtigheid is geboden indien ibuprofen wordt toegediend aan deze patiënten.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden indien ibuprofen wordt toegediend aan patiënten die lijden aan nierinsufficiëntie, gezien NSAID's een deterioratie kunnen veroorzaken van de nierfunctie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.8). De gebruikelijke inname van verschillende analgetica tegelijkertijd kan dit risico nog verhogen. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient de laagste werkzame dosis gebruikt te worden gedurende een zo kort mogelijke tijd en dient de nierfunctie opgevolgd te worden, vooral in geval van langdurige behandeling.

In het algemeen kan de gebruikelijke inname van pijnstillers met name de combinatie van meerdere pijnstillende werkzame stoffen, leiden tot permanente nierschade met het risico op nierfalen (pijnstillende nefropathie). Dit risico kan worden verhoogd onder fysieke belasting door verlies van zout en uitdroging. Daarom moet het worden vermeden.

Zoals bij andere NSAID's heeft de langdurige toediening van ibuprofen geleid tot papilnecrose en andere nefropathieën. Renale toxiciteit werd ook gezien bij patiënten bij wie renale prostaglandines een compensatoire rol speelden in het behoud van de renale perfusie. Bij deze patiënten kan de toediening van NSAID's een dosis-dependente daling van de prostaglandinesynthese induceren, gevolgd door een daling van de nierdoorbloeding, wat kan leiden tot een duidelijke nierdecompensatie. Patiënten met een reeds gestoorde lever- of nierfunctie, met hartfalen, die diuretica nemen of ACE-inhibitoren nemen, en bejaarde patiënten vertonen het grootste risico op deze reactie. Stopzetting van de behandeling laat meestal een terugkeer naar de initiële status toe.

Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met ibuprofen wordt opgestart bij patiënten (zowel kinderen als volwassenen) met een belangrijke dehydratatie.

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden indien ibuprofen wordt toegediend aan patiënten die lijden aan leverinsufficiëntie, gezien NSAID's een deterioratie kunnen veroorzaken van de nierfunctie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.8). De gebruikelijke inname van verschillende analgetica tegelijkertijd kan dit risico nog verhogen. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient de laagste werkzame dosis gebruikt te worden gedurende een zo kort mogelijke tijd en dient de nierfunctie opgevolgd te worden, vooral in geval van langdurige behandeling.

Het is aangewezen de behandeling met ibuprofen te staken wanneer verslechtering van de leverfuncties optreedt door de toediening ervan. Na het staken van de behandeling normaliseert de gezondheidstoestand zich gewoonlijk. Incidentele controle van de glykemie is ook geschikt.

Ernstige huidreacties

Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, werden gerapporteerd bij het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8); deze reacties omvatten exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom en het syndroom van Lyell (toxische necrolyse van de epidermis). Het risico dat patiënten dit type van reacties ontwikkelen lijkt het hoogst bij aanvang van de behandeling. In de meerderheid van de gevallen treedt de reactie voor het eerst op gedurende de eerste maand van de behandeling. Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in samenhang met de behandeling met producten met ibuprofen. De inname van ibuprofen moet gestaakt worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, letsels van de mucosa of bij elk ander teken van overgevoeligheid.

Varicella kan in uitzonderlijke gevallen ernstige infectieuze complicaties veroorzaken ter hoogte van de huid en de zachte weefsels. Op dit moment kan niet worden uitgesloten dat NSAID's een rol spelen bij de verergering van die infecties. De inname van ibuprofen kan dus beter worden vermeden bij patiënten met varicella (zie rubriek 4.8).

Hematologische effecten

Zeer zeldzame hematopoëtische stoornissen (anemie, leukopenie, trombopenie, pancytopenie, agranulocytose) kunnen voorkomen (zie rubriek 4.8).

De eerste tekenen zijn: koorts, keelpijn, oppervlakkige mondulcera, griepachtige symptomen, ernstige uitputting, neus- en huidbloeding en blauwe plekken. In dergelijke gevallen moet de patiënt de raad krijgen om het geneesmiddel stop te zetten, om zelfmedicatie met pijnstillers en koortswerende middelen te vermijden en om een arts te raadplegen.

Het is aan te bevelen het protrombinegehalte, de protrombinetijd (PTT) en de INR te controleren bij gebruik van hoge dosissen ibuprofen (> 2400 mg), gezien het anti-aggregerend effect van NSAID's, waardoor het bloedingsrisico stijgt.

Ibuprofen kan tijdelijk de bloedplaatjesfunctie (aggregatie van plaatjes) remmen. Daarom wordt aanbevolen patiënten met stollingsstoornissen zorgvuldig te volgen.

Aseptische meningitis

Zeldzame gevallen van aseptische meningitis werden gezien bij patiënten onder behandeling met ibuprofen.

Hoewel meer waarschijnlijk bij patiënten met acute gedissemineerde lupus erythematoses en aanverwante ziekten van het bindweefsel, werd deze aandoening ook gerapporteerd bij patiënten zonder enige onderliggende chronische ziekte (zie rubriek 4.8).

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Ibuprofen Sandoz 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 Sandoz 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.

Als er tekenen van een infectie optreden of als die tekenen verergeren tijdens gebruik van Ibuprofen Sandoz, moet de patiënt meteen naar een arts gaan. Er moet worden onderzocht of er een indicatie is voor behandeling met anti-infectieuze middelen/antibiotica (zie rubriek 4.8).

Overgevoelighedsreacties

Zeer zelden worden ernstige acute overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoelighedsreactie na inname/toediening van Ibuprofen Sandoz moet de behandeling worden stopgezet. Afhankelijk van de symptomen moeten de medisch vereiste maatregelen worden genomen door gespecialiseerd personeel (zie rubriek 4.8).

Medicatie-overgebruikhoofdpijn (MOH)

Na langdurig gebruik (> 3 maanden en > 15 dagen per maand) van analgetica met inname om de dag of vaker, kan hoofdpijn ontstaan of verergeren. Hoofdpijn die is veroorzaakt door overmatig gebruik van analgetica (middelenafhankelijke hoofdpijn) moet niet worden behandeld door de dosis te verhogen. In die gevallen dient het gebruik van analgetica in overleg met een arts te worden gestaakt. Het staken van analgetica na langdurig overmatig gebruik kan gepaard gaan met ontwenningssverschijnselen (hoofdpijn, vermoeidheid, spierpijn, nervositeit, vegetatieve symptomen). Op korte termijn zullen de hoofdpijnsymptomen waarschijnlijk erger worden voordat deze verbeteren. De ontwenningssverschijnselen nemen binnen een paar dagen af. Tot dan mogen pijnstillers niet opnieuw worden gebruikt en mogen ze niet opnieuw toegediend worden zonder medisch advies.

Alcohol

Bij concomiterend gebruik van alcohol kunnen de bijwerkingen op het maag-darmkanaal, toenemen bij gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.5).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ibuprofen moet worden vermeden in combinatie met volgende stoffen:

- Acetylsalicylzuur:

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

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op trombocytenuitstrooming, wanneer deze middelen 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 met inbegrip van de selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers:**
Vermijd concomiterend gebruik van twee of meer NSAID's aangezien dat het risico op bijwerkingen kan verhogen (zie rubriek 4.4).

Net zoals bij andere NSAID's is voorzichtigheid geboden bij gebruik van ibuprofen in combinatie met:

- **Antihypertensiva (ACE inhibitoren, bètablokkers en angiotensine II-receptorantagonisten) en diuretica:**
NSAID's kunnen de effecten van die geneesmiddelen verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. uitgedroogde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer, een bètablokker of een angiotensine II-receptorantagonist en geneesmiddelen die het cyclo-oxygenase remmen, resulteren in een verdere verslechtering van de nierfunctie met mogelijk een acute nierinsufficiëntie, die gewoonlijk reversibel is. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van de combinatie, vooral bij ouderen. De patiënten moeten voldoende vocht innemen en na de start van een concomiterende behandeling en periodiek daarna moet worden overwogen om de nierfunctie te monitoren. Diuretica kunnen het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen.
- **Lithium:** Ibuprofen kan de serumconcentratie van lithium doen toenemen, de associatie met lithium is af te raden. Bij gelijktijdig gebruik moet de serumconcentratie van lithium gecontroleerd worden, om de lithiumdosering te kunnen aanpassen.
- **Kaliumsparende diuretica:** gelijktijdige toediening van Ibuprofen Sandoz en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie (controle van het serumkalium wordt aanbevolen).
- **Fenytoïne:** Hoge dosissen ibuprofen zouden het effect van fenytoïne kunnen versterken, bij gelijktijdige toediening moet de dosis fenytoïne aangepast worden.
- **Sulfonylureumderivaten:** in klinische studies werden interacties vastgesteld tussen NSAID's en antidiabetica (sulfonylureumderivaten). Hoewel er tot nog toe geen interacties werden beschreven tussen ibuprofen en sulfonylureumderivaten, wordt veiligheidshalve aanbevolen om de bloedglucosewaarden te checken bij concomiterende inname.
- **Quinolone-antibiotica:** Diergegevens geven aan dat NSAID's het risico op convulsies, geassocieerd met antibiotica van het quinolone-type, kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's nemen, kunnen dus blootgesteld worden aan een toegenomen risico op het ontwikkelen van convulsies.
- NSAID's kunnen de effecten van **hypoglykemiërende sulfamiden** versterken. Zeldzame gevallen van hypoglycemie werden gerapporteerd bij patiënten onder hypoglykemiërende sulfamiden die ibuprofen kregen.
- **Methotrexaat:** verhoging van de hematologische toxiciteit van methotrexaat, omdat NSAID's de tubulaire secretie van methotrexaat kunnen inhiberen en de klaring ervan verminderen.

- **Colestyramine:** de gelijktijdige toediening van ibuprofen en colestyramine kan de absorptie van ibuprofen t.h.v. de gastro-intestinale tractus verminderen. De klinische betekenis van dit fenomeen is echter onbekend.
- Associatie met **ciclosporine** en **tacrolimus** kan het risico op nefrotoxiciteit doen toenemen.
- **Heparine** via intraveneuze toediening: verhoging van het bloedingsrisico.
- NSAID's kunnen hartfalen doen toenemen, de glomerulaire filtratie verminderen en de serumconcentraties van **cardiotonische glycosiden, zoals digoxine** verhogen.
- **Corticoïden:** NSAID's kunnen het risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding doen toenemen.
- **Antiplaatjesmiddelen** en **selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's):** Verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding.
- **Aminoglycosiden:** NSAID's kunnen de excretie van aminoglycosiden verminderen.
- **Plantenextracten:** Ginkgo biloba kan het risico op bloedingen, verbonden aan NSAID's, verhogen.
- **Mifepriston:** Theoretisch bestaat er een risico op vermindering van de efficiëntie van mifepriston, t.g.v. de inhiberende eigenschappen op prostaglandines van NSAID's, aspirine (acetylsalicylzuur) inbegrepen.
Beperkt bewijs suggereert dat de gelijktijdige toediening van NSAID's op de dag van toediening van de prostaglandines de effecten van mifepriston of van de prostaglandines op de rijping van de baarmoederhals of de contractiliteit van de uterus niet in ongewenste zin beïnvloedt, en de klinische efficiëntie van de medicamenteuze zwangerschapsonderbreking niet vermindert.
- **Zidovudine:** Verhoogd risico op hematologische toxiciteit bij gelijktijdige toediening van NSAID's en zidovudine. Overtuigende gegevens wijzen op het bestaan van een verhoogd risico op hemartrosen en hematomen bij HIV(+)-hemofielen die een gelijktijdige behandeling krijgen op basis van zidovudine en ibuprofen.
- **CYP2C9-inhibitoren:** De gelijktijdige toediening van ibuprofen met CYP2C9-inhibitoren kan de blootstelling aan ibuprofen verhogen (substraat van CYP2C9). Tijdens een studie uitgevoerd met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-inhibitoren), werd een toename vastgesteld van ongeveer 80 tot 100 % in de blootstelling aan ibuprofen S(+). Een vermindering van de dosis ibuprofen moet overwogen worden bij gelijktijdige behandeling met sterke CYP2C9-inhibitoren, vooral bij de toediening van hoge dosissen ibuprofen met voriconazol of fluconazol.
- **Alcohol**
Gelijktijdig gebruik van ibuprofen en alcohol verhoogt het risico op een gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
- **Probenecide en sulfinpyrazon:** geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten, kunnen de excretie van ibuprofen vertragen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De inhibitie van de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. De gegevens uit epidemiologische studies wijzen op een verhoogd risico op miskraam, cardiale afwijkingen en gastroschisis t.g.v. het gebruik van inhibitoren van de prostaglandinesynthese in het begin van de zwangerschap. Dit risico stijgt met de dosis en de behandelingsduur. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van ibuprofen leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom mag ibuprofen niet in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap toegediend worden, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien ibuprofen wordt gebruikt door vrouwen die zwanger proberen te raken of zich in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap bevinden, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan ibuprofen worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en ductus arteriosusconstrictie uit te voeren. De behandeling met ibuprofen moet worden stopgezet als er oligohydramnion of ductus arteriosusconstrictie wordt vastgesteld.

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

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)
- renale disfunctie (zie hierboven).

Bovendien kunnen de moeder en het pasgeboren kind aan het einde van de zwangerschap worden blootgesteld aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
 - inhibitie van de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.
- Ibuprofen is daarom 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 worden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen effecten van ibuprofen aangetoond bij met moedermelk gevoede zuigelingen van behandelde moeders. Ibuprofen mag bijgevolg gebruikt worden tijdens de borstvoeding in geval van een kortdurende behandeling aan de aanbevolen dosis voor pijn en koorts.

De veiligheid na langdurig gebruik werd niet aangetoond. Indien een langere behandeling voorgeschreven wordt, dient vroegtijdig spenen overwogen te worden.

Vrouwelijke vruchtbaarheid

Het gebruik van ibuprofen kan de vrouwelijke vruchtbaarheid veranderen, en wordt dus afgeraden bij vrouwen die trachten zwanger te geraken. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te geraken moet de onderbreking van een behandeling met ibuprofen overwogen worden.

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

Bij een kort gebruik heeft Ibuprofen Sandoz geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijzonder gevoelige patiënten kunnen duizelingen vertonen, of een lichte vorm van slaperigheid.

Na een behandeling met ibuprofen kan de reactietijd van patiënten veranderd zijn. Hiermee moet rekening gehouden worden in situaties waarin een grote waakzaamheid vereist is, zoals bij het besturen van voertuigen of het werken met machines.

4.8 Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Wat de volgende bijwerkingen betreft, moet er rekening mee worden gehouden dat ze overwegend dosisafhankelijk zijn en kunnen variëren van het ene individu tot het andere.

De bijwerkingen die het vaakst worden gezien, zijn van gastro-intestinale aard. De bijwerkingen zijn veelal dosisafhankelijk, en vooral het risico op gastro-intestinale bloeding, dat afhangt van de doseringsvork en de duur van de behandeling. Peptische ulcera, perforatie of GI bloeding, soms met fatale afloop, vooral bij ouderen, zijn mogelijk (zie rubriek 4.4). Nausea, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melena, hematemesis, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) werden gerapporteerd na toediening. Minder vaak werd gastritis waargenomen. Pancreatitis is zeer zelden gerapporteerd.

Oedeem, hypertensie en hartfalen werden gerapporteerd bij behandeling met NSAID's.

Klinische studies wijzen erop dat 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).

Exacerbatie van infectie gerelateerde ontstekingen (zoals ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) zijn beschreven tijdens het gebruik van niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen. Dat hangt mogelijk samen met het werkingsmechanisme van niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (zie rubriek 4.4).

Er zijn overgevoelighedsreacties gemeld na behandeling met ibuprofen. Die kunnen bestaan uit (a) niet-specifieke allergische reactie en anafylaxie, (b) reactiviteit van de luchtwegen bestaande uit astma, verergering van astma, bronchospasme of dyspneu, of (c) allerhande huidaandoeningen, waaronder verschillende soorten huiduitslag, jeuk, urticaria, purpura, angio-oedeem en zeldzamer exfoliatieve en bulleuze dermatosen (zoals toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom en erythema multiforme).

Patiënten moeten de instructie krijgen om meteen een arts in te lichten en te stoppen met Ibuprofen Sandoz als een van de symptomen van overgevoelighedsreacties optreedt. Dat kan zelfs bij het eerste gebruik gebeuren. Onmiddellijke bijstand van een arts is vereist.

b) Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die opgetreden zijn met ibuprofen worden hieronder opgesomd volgens de systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet

worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

Klasse van orgaansysteem	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden	Exacerbatie van een ontsteking als gevolg van een infectie (vb. ontstaan van necrotiserende fasciitis), in uitzonderlijke gevallen kunnen ernstige huidinfecties en complicaties van de weke weefsels optreden tijdens een varicella-infectie.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Hematopoëtische stoornissen (anemie, leukopenie, trombopenie, pancytopenie, agranulocytose, neutropenie, eosinofilie).
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties Reactiviteit van de luchtwegen waaronder astma, bronchospasme of dyspneu
	Zeer zelden	Ernstige overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.4) Mogelijke symptomen zijn: zwelling van het gezicht, de tong, de larynx, dyspneu, tachycardie, hypotensie (anafylaxie of ernstige shock).
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Verminderde eetlust, waterretentie
Psychische stoornissen	Soms	Slapeloosheid, angst
	Zelden	Depressie, verwardheid
	Niet bekend	Nervositas, emotionele labiliteit
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Stoornissen van het centrale zenuwstelsel zoals hoofdpijn, slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, paresthesieën, slaperigheid
	Zelden	Neuritis optica
	Zeer zelden	Aseptische meningitis ¹
Oogaandoeningen	Soms	Gezichtsstoornissen
	Zelden	Toxische optische neuropathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Oorsuizen
	Soms	Gehoerverlies
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Hartfalen, palpities en myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie
	Niet bekend	Hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, misselijkheid, dyspepsie, diarree, flatulentie, constipatie, zuurbranden, braken, melena ³ , hematemesis ³ en gastro-intestinaal bloedverlies ³ dat in uitzonderlijke gevallen anemie kan veroorzaken
	Soms	Maag-darmulcera, perforaties of gastro-

		intestinale bloeding. Ulceratieve stomatitis (zie rubriek 4.4), gastritis
	Zeer zelden	Oesofagitis en pancreatitis
	Niet bekend	Exacerbatie van colitis, ziekte van Crohn
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatitis, geelzucht, abnormale leverfunctie
	Zelden	Lever schade
	Zeer zelden	Leverinsufficiëntie
	Niet bekend	Levernecrose, hepato-renaal syndroom
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Allerhande soorten huiduitslag (pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem (Quincke's oedeem))
	Zeer zelden	Ernstige huidreacties zoals bulleuze reacties, waaronder het Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme en toxische epidermale necrolyse
	Niet bekend	Maculopapulaire rash, alopecia, exfoliatieve dermatitis, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), fotosensitiviteitsreacties
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Beschadiging van het nierweefsel (papilnecrose) en een stijging van de ureumconcentraties in het bloed kunnen optreden.
	Niet bekend	Glomerulonefritis, polyurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Zelden	Oedeem ²
Onderzoeken	Zeer zelden	Gedaald hemoglobinegehalte
	Niet bekend	Occult bloedverlies ⁴

c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

¹Het pathogene mechanisme van geneesmiddelengeïnduceerde aseptische meningitis is niet volledig bekend. De beschikbare gegevens over aan NSAID-gerelateerde aseptische meningitis wijst echter in de richting van een immunreactie (gezien een verband in de tijd met de inname van de geneesmiddelen en het verdwijnen van de symptomen na stopzetting van de geneesmiddelen). Opmerkelijk is dat in individuele gevallen symptomen van aseptische meningitis (zoals stijve nek, hoofdpijn, nausea, braken, koorts of desoriëntatie) waargenomen zijn tijdens behandeling met ibuprofen bij patiënten met een bestaande auto-immuunziekte (zoals systemische lupus erythematosus en gemengde bindweefselziekte).

²Vorming van oedeem, vooral bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die gepaard kan gaan met acute nierinsufficiëntie

³Mogelijke associatie met anemie.

⁴Occult bloedverlies: deze bijwerking kan leiden tot ferriprive anemie.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Toxiciteit

Het optreden van symptomen gerelateerd aan overdosis start vanaf 100 mg/kg. Dosissen hoger dan 400 mg/kg kunnen leiden tot ernstige intoxicaties.

De halfwaardetijd bij een overdosering is 1,5 – 3 uur, vergelijkbaar met therapeutisch gebruik.

Symptomen

De meeste patiënten die klinisch belangrijke hoeveelheden NSAID's hebben ingenomen, zullen enkel nausea, braken, buikpijn en minder vaak diarree ontwikkelen. Nystagmus, wazig zicht, tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloeding zijn ook mogelijk.

Bij een ernstigere intoxicatie wordt toxiciteit van het centrale zenuwstelsel gezien met vertigo, duizeligheid, sufheid, af en toe opwinding, desoriëntatie, maar ook coma of convulsies. Intracellulaire hypoglycemie is mogelijk zelfs met een normale plasmaglycemie. Metabole acidose kan optreden. Hypothermie en hyperkaliëmie kunnen optreden en de protrombinetijd (INR) kan toenemen waarschijnlijk door interferentie met de effecten van circulerende stollingsfactoren. Acut nierfalen, leverbeschadiging, hypotensie, respiratoire depressie en cyanose kunnen optreden. Verergering van astma is mogelijk bij astmalijders.

Behandeling

Er bestaat geen enkel specifiek antidotum voor een overdosering met ibuprofen.

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend en omvat het vrijhouden van de luchtwegen en controle van de cardiale en vitale tekenen tot de patiënt stabiel is. Indien frequent of langdurig, moeten convulsies worden behandeld met intraveneuze benzodiazepines, barbituraten en dextrose. Geef bronchodilatoren voor astma.

Overweeg orale toediening van actieve kool als de patiënt zich aanmeldt binnen 1 uur na inname van een potentieel toxische hoeveelheid. Aangezien ibuprofen sterk bindt aan plasmaproteïnen, hebben technieken zoals hemoperfusie, hemodialyse of hemofiltratie geen meerwaarde in de behandeling van een intoxicatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ontstekingsremmers, geneesmiddelen tegen reuma, niet-steroïdale, ATC-code: M01AE01

Ibuprofen Sandoz is een niet-steroïdaal ontstekingsremmend middel dat pijnstillende en koortswerende eigenschappen heeft en dat deel uitmaakt van de klasse van de propionzuurderivaten.

In farmacologisch onderzoek is aangetoond dat Ibuprofen Sandoz een remmer is van de prostaglandinesynthese (cyclo-oxygenase).

In gecontroleerde klinische studies is aangetoond dat de antireumatische eigenschappen van Ibuprofen Sandoz kunnen worden vergeleken met die van de gebruikelijke niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstroom, 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 de acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of trombocytenuitstroom 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

De farmacokinetiek van Ibuprofen Sandoz is lineair bij gebruik van de therapeutische doseringen en verandert niet significant bij adolescenten, volwassenen of ouderen.

De biologische beschikbaarheid van Ibuprofen Sandoz wordt niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel; maar als Ibuprofen Sandoz wordt ingenomen na de maaltijd, is de maximale serumconcentratie minder hoog en wordt die langzamer bereikt.

Ibuprofen Sandoz wordt snel geabsorbeerd zodat de maximale serumconcentratie wordt bereikt na ongeveer 1 ½ uur.

Ibuprofen bindt zich voor 99% aan de plasmaproteïnen en de maximale synoviale concentratie wordt verkregen 2 ½ uur na toediening en houdt 4 tot 5 uur aan. Het product heeft een halfwaardetijd van 2 uur.

Ibuprofen wordt grotendeels gemetaboliseerd in de lever, hoofdzakelijk in de vorm van een hydroxylderivaat en een carboxylderivaat.

De snelle eliminatie van ibuprofen gebeurt vooral door de nieren en is nagenoeg volledig binnen 24 uur, zodat er geen accumulatie optreedt. De urinaire eliminatie gebeurt voor 10% in onveranderde vorm en voor 90% in de vorm van twee inactieve metabolieten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dieronderzoek uitte de subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen zich voornamelijk onder vorm van letsels en ulcera van het spijsverteringsstelsel.

Bij dieren werd vastgesteld dat de toediening van een remmer van de prostaglandinesynthese aanleiding geeft tot meer pre- en postimplantair vruchtverlies en embryonale/foetale mortaliteit. Bovendien werd een hogere incidentie van diverse malformaties gemeld, waaronder cardiovasculaire malformaties, bij dieren die inhibitoren van de prostaglandinesynthese toegediend kregen tijdens de organogenese.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Colloïdaal siliciumdioxide
Natriumcarboximethylcellulose
Magnesiumstearaat
Methylhydroxypropylcellulose
Titaandioxide (E 171)
Macrogol 400
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in Alu/PVC blisterverpakkingen en PP/Alu-blisterverpakkingen van 10 filmomhulde tabletten en worden in een kartonnen doos gestopt.

15, 30, 60 en 100 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

Ibuprofen Sandoz 200 mg filmomhulde tabletten (PP/Alu-blisterverpakking): BE325184
Ibuprofen Sandoz 200 mg filmomhulde tabletten (PVC/Alu-blisterverpakking): BE428355

Ibuprofen Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten (PP/Alu-blisterverpakking): BE325193
Ibuprofen Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten (PVC/Alu-blisterverpakking): BE428364

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 oktober 2008
Datum van laatste verlenging: 14 juli 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2023
Goedkeuringsdatum: 09/2023