

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 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.

Bejaarden:

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.

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 één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, aan salicylaten, of aan andere niet-steroïdale middelen.
- Antecedenten van astma, angio-oedeem, bronchospasme, urticaria, rhinitis of andere allergische reacties na het gebruik van salicylaten of 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, ziekte van Crohn, recidiverende gastro-duodenale ulcera of recidiverende gastrointestinale bloedingen (gedefinieerd als minstens 2 verschillende bevestigde episodes van ulcus of bloeding).
- Actief maag- of duodenumulcus.
- Ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratie < 30ml/min).

- Ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV)
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Tijdens het derde trimester van een zwangerschap

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 het gebruik van de minimaal efficiënte dosis gedurende de kortst mogelijke tijdspanne, nodig voor de verlichting van de symptomen (zie rubriek 4.2).

Ibuprofen Sandoz mag in de volgende omstandigheden enkel toegediend worden na strenge evaluatie van de risico- batenverhouding: eerste en tweede zwangerschapstrimester

Ibuprofen Sandoz behoort tot een geneesmiddelengroep (de NSAID's) die de vrouwelijke vruchtbaarheid kan verminderen. Het effect is omkeerbaar van zodra de behandeling gestopt wordt.

Vermijd het gelijktijdig gebruik van Ibuprofen Sandoz met NSAID's, met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2 (Cox-2)-remmers

NSAID's kunnen bepaalde symptomen van infectieuze ziekten maskeren en hierdoor de diagnose vertragen.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Raadgevingen en een aangepaste supervisie zijn vereist bij patiënten met antecedenten van hypertensie en/of licht tot matig hartfalen, gezien de gerapporteerde gevallen van water-en zoutretentie en oedeem 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 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.

Bejaarde patiënten

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

Gastro-intestinale effecten

Ibuprofen zal met voorzichtigheid toegediend worden bij patiënten met antecedenten van ulcera, of die digestieve symptomen vertonen, gezien de mogelijke verergering van deze aandoeningen (zie rubriek 4.3).

Gevalen van bloeding, perforatie of gastro-intestinaal 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-intestinaal ulcus verhoogt enerzijds met stijgende dosissen ibuprofen bij patiënten met antecedenten van ulcera, vooral indien deze gepaard gingen met bloeding of perforatie, en anderzijds bij patiënten op leeftijd. 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 behandeling nodig hebben op basis van aspirine of bij inname van andere geneesmiddelen die het gastro-intestinaal risico kunnen verhogen (zie rubriek 4.5).

De gelijktijdige toediening van ibuprofen en andere NSAID's, de selectieve cyclo-oxygenase-2 (Cox-2)-inhibitoren inbegrepen, moet vermeden worden, gezien het verhoogde risico op ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.5).

Patiënten die antecedenten vertonen van gastro-intestinale ziekten, vooral wanneer het patiënten op leeftijd betreft, moeten elk abnormaal abdominaal symptoom melden (vooral elk gastro-intestinaal bloedverlies), dat bij aanvang van de behandeling optreedt.

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 serotonineheropnameremmers en de anti-aggregantia zoals aspirine (zie rubriek 4.5).

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

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.

Hartfalen en nier- en leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden indien ibuprofen wordt toegediend aan patiënten die lijden aan hartfalen, nier- of leverinsufficiëntie, gezien NSAID's een deterioratie kunnen veroorzaken van de nierfunctie. De gebruikelijke inname van verschillende analgetica tegelijkertijd kan dit risico nog verhogen. Bij patiënten met een verminderde nier-, lever- of hartfunctie 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.

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.

Renale effecten

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

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

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.

Hematologische effecten

Ibuprofen kan, net als de andere NSAID's de bloedplaatjesaggregatie verstoren en het werd aangetoond dat de bloedingstijd bij normale proefpersonen verlengd wordt.

Aseptische meningitis

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

Hoewel meer waarschijnlijk bij patiënten met acute gedissemineerde lupus erythematodes en aanverwante ziekten van het bindweefsel, werd deze aandoening ook gerapporteerd bij patiënten zonder enige onderliggende chronische ziekte.

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.

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

- **NSAID's en acetylsalicylzuur:** De niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen, met inbegrip van de salicylaten, mogen slechts bij uitzondering onderling geassocieerd worden: de voordelen van dergelijke associaties wegen niet op tegen de nadelen ervan. De patiënt moet met optimale dosissen van één enkel van deze geneesmiddelen behandeld worden. De gelijktijdige

toediening van ibuprofen en andere NSAID's, inclusief de selectieve cyclo-oxygenase-2 (Cox-2)-inhibitoren, is over het algemeen niet aanbevolen omwille van een verhoogd risico op bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

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 trombocytenaggregatie, 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).

- **Antihypertensiva, bètablokkers en diuretica:** NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva, zoals de ACE-inhibitoren, sartanen, bètablokkers en diuretica, verminderen. De associatie van ibuprofen met furosemide veroorzaakt een niet-significante vermindering van de effecten van furosemide op de diurese. Het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's kan verhoogd worden door associatie met diuretica en ACE-inhibitoren.

De gelijktijdige toediening van ACE-inhibitoren en kaliumsparende diuretica kan het risico op hyperkaliëmie 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

- **Fenytoïne:** Hoge dosissen ibuprofen zouden het effect van fenytoïne kunnen versterken, bij gelijktijdige toediening moet de dosis fenytoïne aangepast worden.

- **Orale anticoagulantia:** 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 bleedingsrisico stijgt.

- **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** verhogen.
- **Corticoïden**: NSAID's kunnen het risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding doen toenemen.
- **Selectieve serotonineheropnameremmers (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 hematrosen 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.

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).

Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap mag ibuprofen niet toegediend worden, tenzij in geval van absolute noodzaak. Bij gebruik van ibuprofen bij een vrouw die zwanger probeert te geraken of tijdens het eerste of tweede zwangerschapstrimester, zal de zwakst mogelijke dosering en de kortst mogelijke behandelingsduur aangehouden worden.

Tijdens het laatste trimester van de zwangerschap kunnen alle inhibitoren van de prostaglandinesynthese de foetus aan de volgende effecten blootstellen:

- Cardiopulmonaire toxiciteit (met vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)
- Renale dysfunctie die kan evolueren naar renale insufficiëntie met oligohydramnios.

Op het einde van de zwangerschap kunnen de inhibitoren van de prostaglandinesynthese de moeder en haar pasgeboren kind blootstellen aan de volgende effecten:

- Mogelijke verlenging van de bloedingstijd
- Inhibitie van de uteriene contracties, wat kan leiden tot het uitstellen of verlengen van de arbeid.

Daarom is ibuprofen tegenaangewezen gedurende het laatste zwangerschapstrimester (zie rubriek 4.3).

Arbeid en bevalling

Het gebruik van Ibuprofen Sandoz tijdens de arbeid en de bevalling wordt niet aangeraden. Het begin van de arbeid kan uitgesteld worden en de duur ervan verlengd; daarenboven bestaat er een toegenomen tendens tot bloedingen, zowel bij moeder als kind.

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. 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 of die vruchtbaarheidsonderzoeken ondergaan, moet de onderbreking van een behandeling met ibuprofen overwogen worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en 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

De bijwerkingen die gerapporteerd worden met ibuprofen zijn gelijkaardig aan degene die gezien worden bij andere NSAID's. De meest frequente bijwerkingen zijn dyspepsie en diarree, die naar schatting voorkomen bij 10-30% van de behandelde patiënten.

De bijwerkingen die minstens waarschijnlijk hun oorzaak vinden in de behandeling met ibuprofen worden hier hernomen volgens frequentie van voorkomen volgens de MedDRA-terminologie en per orgaansysteem.

De volgende groepen worden gebruikt naargelang de frequentie van voorkomen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$ en $< 1/1000$) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Klasse van orgaansysteem	Frequentie	Bijwerkingen¹
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Rhinitis
	Zeer Zelden	Aseptische meningitis ²
	Niet bekend	Cystitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Aplastische anemie, trombocytopenie ³ , neutropenie, agranulocytose, hemolytisch anemie, eosinofilie, pancytopenie ⁴ , leucopenie Deze aandoeningen kunnen de volgende symptomen hebben: koorts, keelpijn, aften in de mond, griepachtige klachten, ernstige moeheid en bloedingen of abnormale blauwe plekken.
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
	Zeer zelden	Ernstige overgevoeligheidsreacties Deze kunnen zich uiten als: oedeem van het gezicht, gezwollen tong, gezwollen larynx, dyspnoe, palpitaties, bloeddrukval (anafylaxis, angioedeem 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	Hoofdpijn, paresthesieën, slaperigheid
	Zelden	Neuritis optica
Oogaandoeningen	Soms	Verlies van zicht
	Zelden	Toxische optische neuropathie
	Niet bekend	Droge ogen, amblyopie, troebel zicht, scotomen, verandering van het kleurenzicht
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Gehoorsverlies
	Zelden	Oorsuizen, vertigo
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Hartfalen, myocardinfarct (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend	Palpitaties, congestief hartfalen
Bloedvataandoeningen:	Zeer zelden	Hypertensie
	Niet bekend	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas-	Soms	Astma, bronchospasmen,

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

en mediastinumaandoeningen		dyspnoe
	Niet bekend	Irritatie van de keel ⁸
Maag- darmstelselaandoeningen	Vaak	Dyspepsie, diarree, nausea, braken, buikpijn, flatulentie, constipatie, melena, hematemesis, gastro-intestinale bloeding
	Soms	Gastritis, gastroduodenaal ulcus ⁵ , gastro-intestinale ontstekingen, ulceratie in de mond, gastro-intestinale perforatie
	Zeer Zelden	Pancreatitis
	Niet bekend	Epigastrische pijn, droge mond, opgeblazen gevoel, duodenitis, oesofagitis, colitis, ziekte van Crohn, ongemak in de mond ⁸
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatitis, geelzucht, abnormale leverfunctie
	Zelden	Leverschade
	Zeer zelden	Leverinsufficiëntie
	Niet bekend	Levernecrose, hepato-renaal syndroom
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag, Pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem (Quincke's oedeem), fotosensibilisatie
	Zeer Zelden	Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), polymorf erytheem
	Niet bekend	Maculopapulaire rash, alopecia, exfoliatieve dermatitis, geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), fotosensitiviteitsreacties
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer Zelden	Tubulo-interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom, nierinsufficiëntie, acute nierinsufficiëntie ⁶ , renale papilnecrose (in het bijzonder bij langdurig gebruik) in combinatie met hematurie
	Niet bekend	Glomerulonefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Zelden	Oedeem

Onderzoeken	Niet bekend	Occult bloedverlies, ⁷ abnormale leverfunctietesten, gedaalde creatinineklaring, polyurie, stikstof-serumconcentratie
-------------	-------------	--

¹ Bijwerkingen opgelijst volgens de MedDRA-terminologie

² Deze bijwerking kan gepaard gaan met koorts en coma.

³ Deze bijwerking kan voorkomen met of zonder purpura.

⁴ Bij 20 % van de patiënten werd een hemoglobinedaling met 0,1 gr of meer per 100 ml beschreven.

⁵ Deze bijwerking kan gepaard gaan met bloedingen en/of perforatie.

⁶ Deze bijwerking kan voorkomen bij patiënten met een reeds vooraf bestaande verminderde nierfunctie.

⁷ Deze bijwerking kan leiden tot ferriprievae anemie.

⁸ Een voorbijgaand branderig gevoel in de mond of de keel kan voorkomen met het bruisgranulaat van ibuprofen.

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).

Aseptische meningitis treedt meer dan waarschijnlijk op bij patiënten met lupus erythematoses en aandoeningen van het bindweefsel.

De inhiberende activiteit die NSAID's uitoefenen op de prostaglandinesynthese is verantwoordelijk voor de daling van de nierfunctie bij sommige patiënten, vooral wanneer de bloedcirculatie t.h.v. de nieren al verstoord is, zoals bij ernstige hartdecompensatie, dehydratatie, nefrotisch syndroom, levercirrose of vooraf bestaande aandoeningen van de nieren.

- Infecties en parasitaire aandoeningen

Er werden gevallen van verergering van infectieuze ontstekingen (bijvoorbeeld ontstaan van necrotiserende fasciitis) beschreven tijdens het gebruik van NSAID's. De patiënt dient aanbevolen te worden onmiddellijk een arts te raadplegen wanneer infectietekenen ontstaan of verergeren tijdens het gebruik van ibuprofen.

- Huid- en onderhuidaandoeningen

Er kunnen uitzonderlijk ernstige huidinfecties en verwikkelingen van de weke weefsels optreden tijdens varicella (zie ook "infecties en parasitaire aandoeningen").

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, B-1000 Brussel Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Toxiciteit

Over het algemeen werd geen enkel teken of symptoom van toxiciteit gezien bij dosissen beneden de 100 mg/kg, noch bij kinderen, noch bij volwassenen. Desondanks kan in sommige gevallen een ondersteunende behandeling noodzakelijk blijken.

Symptomen

Het merendeel van de patiënten die significante hoeveelheden ibuprofen hebben ingenomen, zullen symptomen vertonen binnen de 4 tot 6 uur na inname.

De symptomen van overdosering die het meest gerapporteerd werden zijn: nausea, braken, epigastrische pijn, buikpijn, lethargie en slaperigheid. De effecten op het centraal zenuwstelsel (CZS) omvatten: hoofdpijn oorsuizen, duizeligheid, ataxie, convulsies en bewustzijnsverlies. Nystagmus, hypothermie, weerslag op de nieren, gastro-intestinale bloeding, coma, apnee en depressie van het CZS en van de ademhaling werden eveneens zeldzaam gerapporteerd. Cardiovasculaire toxiciteit werd gerapporteerd en omvatte: hypotensie, bradycardie en tachycardie. In geval van een significante overdosering zijn nierinsufficiëntie en leverlijden mogelijk.

Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden.

Behandeling

Er bestaat geen enkel specifiek antidotum voor een overdosering met ibuprofen. Voor de laatste informatie: neem contact op met het antigifcentrum.

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 trombocytenaggregatie, 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 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

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
Natriumcarboxymethylcellulose
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.

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2021

Goedkeuringsdatum: 03/2021