

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spidifen 400 mg granulaat voor drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel is ibuprofen (als L-argininezout). Eén zakje bevat 400 mg ibuprofen (als L-argininezout).

Hulpstoffen met bekend effect:

- Spidifen 400 mg granulaat voor drank bevat 25 mg aspartaam (E951), 1835 mg sucrose en 57 mg natrium per zakje

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor drank.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Spidifen granulaat voor drank is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, kinderen en adolescenten in de leeftijd boven 12 jaar.

Hoge doses (1200-1800 mg per dag)

Vormen van inflammatoire gewrichtsaandoeningen: chronische primaire polyarthritis, spondylitis deformans, ziekte van Still.

Vormen van degeneratieve gewrichtsaandoening: acute inflammatoire opstoten van osteoarthritis.

Extra-articulaire inflammaties van het locomotorisch stelsel: myalgia, tendinitis, lumbale myalgia, peri-arthritis van de schouder.

Lage doses (600-1200 mg per dag)

Symptomatische behandeling van pijn zoals bij dysmenorrhoea en pijn na tandextractie of na kleine chirurgische ingrepen.

Symptomatische behandeling van koortstoestanden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De laagste werkzame dosis moet worden gebruikt voor de kortste periode die nodig is om de symptomen te verlichten (zie rubriek 4.4).

* Chronische primaire polyarthritis, spondylitis deformans:
bij het begin van de behandeling is de dagdosis 1200-1800 mg:
400 mg 3 tot 4x per dag

In sommige gevallen kan het noodzakelijk blijken de dagdosis op te drijven tot 2400 mg per dag:
400 mg 6x per dag

Deze dosis mag echter niet meer worden verhoogd.

* Extra-articulaire inflammatie van het locomotorisch stelsel en aandoeningen van de zachte weefsels: bij het begin van de behandeling is de dagdosis 1200 mg:
400 mg 3x per dag

In sommige gevallen is het nodig deze dosis op te drijven tot 1600 mg per dag, tot de acute symptomen verminderen.

* Dysmenorrhoea:

400 mg 3x per dag

De behandeling start van zodra het eerste pijnsymptoom optreedt.

* Symptomatische behandeling van koorts en pijn:

- volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar:
200 tot 400 mg alle 4 tot 6 uur, niet meer dan 1200 mg per dag.
- ouderen:
200 mg alle 4 tot 6 uur.

Pediatrische patiënten

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij kinderen onder 12 jaar.

Oudere patiënten

Vooraf bij bejaarden moet men trachten de behandeling zo kort mogelijk te houden, en de laagste werkzame dosering te gebruiken na het verminderen van de pijnlijke of inflammatoire symptomen.

De dosering moet zorgvuldig worden vastgesteld door de arts, er moet rekening worden gehouden met een mogelijke verlaging van de dosering met betrekking tot de hierboven aangegeven doses.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Dosering moet verlaagd worden (zie rubriek 4.4).

Patiënten met hartfalen

Dosering moet verlaagd worden (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Dosering moet verlaagd worden (zie rubriek 4.4).

Te nemen voorzorgen voor de behandeling of toediening van het geneesmiddel

Het interval tussen twee dosissen mag niet korter zijn dan 3-4 uur.

Indien één of meer innames werden overgeslagen, wordt aangeraden om bij de eerstvolgende gelegenheid de laagste aanbevolen dosis te nemen.

Wijze van toediening

De inhoud van een zakje dient opgelost te worden in een glas water (50 tot 100 ml) en onmiddellijk na het oplossen te worden uitgedronken.

De zakjes dienen met de maaltijd te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof “ibuprofen”, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties (bvb. bronchospasme, astma, rhinitis of urticaria) na inname van acetylsalicylzuur of andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs).
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, gerelateerd aan eerdere behandeling met NSAIDs.

- Actieve, of voorgeschiedenis van recurrenente peptische ulcus/hemorragie (twee of meer verschillende episodes van bewezen ulceratie of bloeding).
- Andere actieve bloedingen zoals cerebrovasculaire bloedingen of colitis ulcerosa.
- Ernstige nier- en/of leverinsufficiëntie.
- Hemorragische diathesis.
- Derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV).
- Ernstige dehydratie (veroorzaakt door braken, diarree of onvoldoende vochtinname).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij 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 4.2 en GI en cardiovasculaire risico's hieronder).

GI effecten

- Het gelijktijdige gebruik van Spidifen met andere NSAIDs inclusief cyclooxygenase-2 selectieve inhibitoren moet worden vermeden.
- Ouderen: ouderen hebben een verhoogde frequentie van ongewenste effecten op NSAIDs, meer specifiek gastro-intestinale bloeding en perforatie, die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).
- Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie: GI bloeding, ulceratie of perforatie, die fataal kunnen zijn, werden gerapporteerd met alle NSAIDs op ieder moment van de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige GI voorvallen. Het risico op GI bloeding, ulceratie of perforatie is hoger met toenemende NSAID dosissen, bij patiënten met een voorgeschiedenis van zweren in het bijzonder indien gecompliceerd met hemorragie of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling te starten met de laagst beschikbare dosis. Combinatietherapie met beschermende stoffen (bvb. misoprostol of protonpompinhibitoren) moet overwogen worden voor deze patiënten en ook voor patiënten die gelijktijdig een lage dosis aspirine of andere geneesmiddelen die mogelijk het gastro-intestinaal risico verhogen, nodig hebben (zie hieronder en rubriek 4.5).
- Patiënten met een voorgeschiedenis van GI toxiciteit, in het bijzonder bij ouderen, moeten ieder ongewoon abdominaal symptoom (voornamelijk GI bloeding) rapporteren, in het bijzonder in de beginfase van de behandeling.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig medicatie krijgen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropnameremmers of anti-aggregantia zoals aspirine (zie rubriek 4.5).
- Als er GI bloeding of ulceratie optreedt, dan moet de behandeling gestaakt worden.
- NSAIDs moeten met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale ziektes (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn) aangezien hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

- Geschikte controle en advies zijn vereist bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en mild tot matig congestief hartfalen, aangezien vochtophoping en oedeem gerapporteerd werden bij een behandeling met NSAIDs.
- Klinische studies wijzen erop dat het gebruik van ibuprofen, met name hoge doses (2400 mg/dag) geassocieerd kan worden met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (bvb. myocardinfarct of beroerte). Over het algemeen wijzen epidemiologische studies niet uit dat lage doseringen ibuprofen (bvb. ≤ 1200 mg per dag) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogde kans op arteriële trombotische gebeurtenissen
- Patiënten met een ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen (NYHA II-III), vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële hartziekte en/of cerebrovasculaire ziekte

- mogen enkel 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 (bvb. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken), met name wanneer hoge doses ibuprofen (2400 mg/dag) nodig zijn.
 - Gevallen van het Kounis-syndroom werden gemeld bij patiënten die worden behandeld met Spidifen. Het Kounis-syndroom wordt omschreven als cardiovasculaire symptomen als gevolg van een allergische of overgevoeligheidsreactie, die kunnen leiden tot vernauwing van de kransslagaders en die mogelijk kan leiden tot een myocardinfarct.

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)

- Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's), waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden gemeld in verband 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 kunnen wijzen op deze reacties, moet ibuprofen onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien nodig).

Andere effecten

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met stollingsstoornissen en lever-, hart- of nierinsufficiëntie.
- Voorzichtigheid is geboden tijdens de start van de behandeling met ibuprofen bij patiënten met aanzienlijke uitdroging.
- Risico's van lange-termijn gewoontegebruik van analgetica zijn hoofdpijn en analgetische nefropathie.
- Maskeren van symptomen van onderliggende infecties
Spidifen 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 werd waargenomen bij community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer Spidifen 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.
- Bronchospasme kan uitgelokt worden bij patiënten lijdend aan of met een voorgeschiedenis van bronchiaal astma of een allergische aandoening.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met systemische lupus erythematosus of andere collageenziekten.
- Er is enig bewijs dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese inhiberen, de vruchtbaarheid van vrouwen kunnen belemmeren via een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.6).
- Patiënten die stoornissen van het zicht ondervinden tijdens een behandeling met ibuprofen moeten de behandeling stoppen en een oftalmologisch onderzoek ondergaan.
- NSAIDs kunnen een verhoging van de leverfunctietestresultaten geven (verhoging van transaminases kan optreden).

Bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met een NSAID en een angiotensine-II antagonist, is een regelmatig controle van de nierfunctie aanbevolen bij oudere patiënten, bij patiënten met een nierinsufficiëntie en in alle situaties waarbij het renaal plasmadebiet is verminderd: dehydratatie, natriumverlies, gebruik van diuretica en ernstige hartdecompensatie.

Uitzonderlijk kan varicella oorzaak zijn van ernstige infectieuze complicaties van de huid en zachte weefsels. Tot nu toe kan de rol van NSAIDs bij het verergeren van deze infecties niet uitgesloten worden. Daarom is het aangewezen om het gebruik van ibuprofen te vermijden bij varicella.

Het gebruik van Spidifen granulaat voor drank wordt niet aanbevolen bij kinderen onder 12 jaar.

Spidifen 400 mg granulaat voor drank bevat aspartaam. Aspartaam bevat een bron van fenylalanine en kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie.

Spidifen 400 mg granulaat voor drank bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Spidifen 400 mg granulaat voor drank bevat 57 mg natrium per zakje, overeenkomend met 2,85 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname of 2 g natrium voor een volwassene.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

Pediatrische patiënten

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddel-geneesmiddel interacties

- *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 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).
- *Diuretica*: de werkzaamheid van furosemide- en thiazide-diuretica kan verminderd zijn, waarschijnlijk ten gevolge van natriumretentie gerelateerd aan een inhibitie van de prostaglandinesynthese in de nieren.
- *Corticosteroiden*: verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).
- *Anti-coagulantia*: NSAIDs kunnen het effect van anti-coagulantia, zoals warfarine, versterken (zie rubriek 4.4). Daarom is het gelijktijdige gebruik van Spidifen met orale anticoagulantia niet aangeraden zonder medisch advies.
- *Anti-aggregantia en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs)*: verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
- *Antihypertensiva*: ibuprofen kan het effect van antihypertensiva verminderen. Bijgevolg kan het gelijktijdig gebruik van NSAIDs en ACE-inhibitoren of bètablokkers geassocieerd zijn met een risico op acute nierinsufficiëntie. Bij bepaalde patiënten met een verminderde nierfunctie (bvb. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie), kan het gelijktijdige gebruik van een ACE-inhibitor, beta-blokkers of angiotensine-II-antagonisten met middelen die cyclo-oxygenase remmen leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, dat meestal omkeerbaar is. Bijgevolg dient de combinatie met voorzichtigheid te worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en er moet overwogen worden om de nierfunctie te controleren na aanvang van de combinatietherapie en periodiek daarna.
- *Digoxine, fenytoïne, lithium*: in de literatuur werden individuele gevallen van verhoogde plasmawaarden van digoxine, fenytoïne en lithium te wijten aan ibuprofen beschreven.

- *Overige NSAIDs waaronder cyclooxygenase -2 selectieve remmers:* ibuprofen (zoals andere NSAIDs) moet met voorzichtigheid gebruikt worden in combinatie met acetylsalicylzuur of andere NSAIDs en systemische corticosteroiden: dit zal het risico op bijwerkingen ter hoogte van het maagdarmkanaal verhogen.
- *Methotrexaat:* ibuprofen kan de plasmawaarden van methotrexaat verhogen.
- *Zidovudine:* verhoogd risico op hemarthrose en hematoom bij HIV(+) hemofiliepatiënten wanneer zidovudine en ibuprofen gelijktijdig worden toegediend.
- *Tacrolimus:* gelijktijdig gebruik van ibuprofen en tacrolimus kan het risico op nefrotoxiciteit, ten gevolge van een vermindering van de renale prostaglandinesynthese, verhogen.
- *Hypoglycemiserende stoffen:* ibuprofen verhoogt het hypoglycemisch effect van orale hypoglycemiserende stoffen en insuline. Het kan nodig zijn de dosis aan te passen.
- *Cyclosporine:* gelijktijdig gebruik van NSAIDs kan resulteren in een verhoogd risico voor cyclosporine nefrotoxiciteit.
- *Voriconazol of fluconazol:* gelijktijdig gebruik met ibuprofen kan resulteren in een verhoogde ibuprofenblootstelling en plasmaconcentratie.
- *Mifepristone:* gelijktijdig gebruik van NSAIDs kan resulteren in een toegenomen blootstelling aan NSAID.
Een afname in de effectiviteit van mifepristone kan in theorie voorkomen ten gevolge van de antiprostaglandine eigenschappen van NSAIDs. Studies naar het effect van een éénmalige of herhaalde ibuprofendosering, startend op de dag van prostaglandine toediening (of wanneer nodig) vonden geen bewijs van een negatieve invloed op het effect van mifepristone, noch op de algehele klinische uitkomst van het protocol tot zwangerschapsbeëindiging
- *Chinolonen:* gelijktijdig gebruik van NSAIDs kan leiden tot een toegenomen risico op epileptische aanvallen.
- *Kruidenextracten:* *Ginkgo biloba* kan het risico op bloedingen met NSAIDs verhogen.
- *Aminoglycosiden:* NSAIDs kunnen de excretie van aminoglycosiden verminderen.

Interacties met laboratoriumresultaten:

- bloedingstijd (kan bloedingstijd verlengen tot 1 dag na het stoppen van de behandeling);
- serum glucoseconcentraties (kunnen verminderen);
- creatinineklaring (kan verminderen);
- hematocriet of hemoglobine (kan verminderen);
- BUN, serumcreatinineconcentraties en kaliëmie (kunnen verhogen);
- leverfunctietest (verhoging van transaminases kan optreden).

Alcohol, bisfosfonaten en oxypentifylline (pentoxifylline) kunnen gastro-intestinale bijwerkingen en het risico op bloedingen en zweren versterken.

Het gebruik van Spidifen kan de toxiciteit van baclofen verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Inhibitie van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling negatief beïnvloeden. Gegevens van epidemiologische studies geven aanleiding tot ongerustheid over een verhoogd risico op miskraam en cardiale afwijkingen en gastroschisis bij de pasgeborenen na het gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in het begin van de zwangerschap. Het absolute risico op hartafwijkingen werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosis en duur van de behandeling. Toediening van prostaglandinesynthese remmers bij dieren resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en embryonale letaliteit. Bovendien werd een verhoogde incidentie van diverse afwijkingen, waaronder cardiovasculaire afwijkingen gemeld bij dieren die prostaglandinesynthese remmers ontvingen tijdens de organogenese

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van Spidifen 400 mg granulaat voor drank 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 gevallen van ductus arteriosus vernauwing gemeld na behandeling in het tweede trimester, die meestal verdwenen na het stoppen van de behandeling. Om die redenen dient gedurende het eerste en tweede trimester van de zwangerschap Spidifen niet gegeven te worden tenzij er een duidelijke noodzaak voor is.

Als Spidifen 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. Antenatale screening op oligohydramnion en ductus arteriosus vernauwing dient te worden overwogen na blootstelling aan Spidifen 400 mg granulaat voor drank gedurende een aantal dagen vanaf week 20 van de zwangerschap. Spidifen 400 mg granulaat mag niet meer worden gebruikt wanneer oligohydramnion en ductus arteriosus vernauwing worden geconstateerd.

In het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesynthese remmers: 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.
- remming van de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

Spidifen 400mg granulaat is daarom gecontraïndiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Ibuprofen en zijn afbraakproducten/metaboliëten worden uitgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische dosissen van Spidifen worden er geen effecten bij de pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Aangezien er geen schadelijke effecten op de baby gekend zijn, is het over het algemeen niet nodig om de borstvoeding stop te zetten gedurende een korte-termijn-behandeling met de aanbevolen dosis voor milde tot matige pijn en koorts.

Vruchtbaarheid

Er is beperkt bewijs dat geneesmiddelen die prostaglandinesynthese remmen, kunnen leiden tot vermindering van de vrouwelijke vruchtbaarheid door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Als ibuprofen wordt gebruikt door vrouwen die proberen zwanger te worden, dan moet de dosis zo laag mogelijk en de behandeling zo kort mogelijk gehouden worden.

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

Lichte slaperigheid, duizeligheid en hoofdpijn werden gemeld, wat het vermogen van de patiënt om te rijden of om machines te bedienen kan beïnvloeden.

Een enkele toediening of kortdurig gebruik van ibuprofen vereist over het algemeen geen bijzondere voorzorgsmaatregelen.

Bijgevolg heeft Spidifen weinig invloed op deze vaardigheden.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn hoofdzakelijk gekoppeld aan het farmacologische effect van ibuprofen op de prostaglandinesynthese. De meest frequent gemelde bijwerkingen hebben een invloed op het maag-darmkanaal, variërend van misselijkheid en dyspepsie tot ernstige bloedingen of activering van een maagzweer (zie rubriek 4.4).

Bulleuze reacties waaronder het Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, werden zeer zelden waargenomen.

Oedeem, hypertensie en hartfalen werden gerapporteerd in associatie met NSAID-behandeling.

Klinische studies wijzen erop dat gebruik van ibuprofen, met name hoge doses (2400 mg per dag), geassocieerd kan worden met een licht verhoogde kans op arteriële trombotische gebeurtenissen (bvb. myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Het percentage van de gevallen waarbij een bepaald ongewenst effect mogelijk is, is hierna weergegeven: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$); niet bekend (kan niet geschat worden vanuit de beschikbare gegevens).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst.

Systeem orgaanklasse	Frequentie
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Thrombocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie	Zelden
Anemie	Niet bekend
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Allergische reacties	Soms
Anafylaxie	Zelden
Anafylactische shock	Niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Hoofdpijn, duizeligheid	Vaak
Aseptische meningitis	Niet bekend
<i>Oogaandoeningen</i>	
Gezichtsstoornissen	Zelden
Papiloedeem	Niet bekend
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Gehoorstoorissen	Zelden
<i>Hartaandoeningen</i>	
Hartfalen	Niet bekend
Kounis syndroom	Niet bekend
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Arteriële trombose, hypertensie, hypotensie	Niet bekend
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Astma, verergering van astma, bronchospasme, dyspnea	Soms
Keel irritatie	Niet bekend
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Dyspepsie, diarree	Zeer vaak
Abdominale pijn, misselijkheid, flatulentie	Vaak
Ulcus pepticum, gastro-intestinale bloeding, braken melaena, gastritis	Soms
Gastro-intestinale perforatie, constipatie, haematemese, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis, verergering	Zelden

van de ziekte van Crohn	
Anorexia	Niet bekend
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Leverstoornissen	Zelden
Lever schade, hepatitis, geelzucht	Niet bekend
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Huidproblemen, huiduitslag	Vaak
Pruritis, urticaria, purpura, angio-oedeem	Soms
Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse)	Zeer zelden
Fotosensitiviteitsreactie, verergering van huidreactie	Niet bekend
Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS) Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)	Niet bekend
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Hematurie	Zelden
Interstitiële nefritis, papillaire necrose, acuut nierfalen	Zeer zelden
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Oedeem	Niet bekend
<i>Onderzoeken</i>	
Abnormale leverfunctietest	Zelden
Abnormale nierfunctietest	Niet bekend

Pediatrische patiënten

Vanuit cumulatieve klinische ervaring, is er geen klinisch relevant verschil in aard, frequentie, ernst en omkeerbaarheid van bijwerkingen tussen het veiligheidsprofiel bij volwassenen en dat bij de goedgekeurde pediatrie populatie (kinderen ouder dan 12 jaar).

Melding van mogelijke 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen van overdosering gemeld bij volwassenen en pediatrie patiënten.

Symptomen

In het algemeen omvatten de overdoseringssymptomen misselijkheid, gastralgie, braken (bloed) en diarree (bloed), duizeligheid, spasmen, nystagmus en diplopie, hoofdpijn en tinnitus. Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden. In geval van ernstige intoxicatie ook

nierfunctiestoornissen, hypotensie, verminderd bewustzijn en coma (het is niet duidelijk of de nierfunctiestoornis wordt veroorzaakt door intoxicatie of door de gelijktijdige hypotensie).

Behandeling bij overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor ibuprofen. De maag moet zo snel mogelijk geledigd worden. Indien mogelijk de patiënt laten braken. Als de patiënt bewusteloos is, moeten een maagspoeling en een correctie van ernstige elektrolytafwijkingen worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Ibuprofen is een synthetisch pijnstillend/anti-inflammatoir middel met een uitgesproken koortswerende werking.

Werkingsmechanisme

Ibuprofen behoort tot de groep van de NSAIDs, analgetica en antipyretica. Ibuprofen inhibeert de synthese van de prostaglandinen (cyclo-oxygenase), die de mediators zijn van de inflammatie, pijn en koorts.

Het bezit een niet-narcotische analgetische activiteit.

Het werkingsmechanisme van ibuprofen (*in situ* vorming van L-arginine zout) is gelinkt met de reversibele remming van het COX enzym, dat verantwoordelijk is voor de omzetting van arachidonzuur in cyclische endoperoxydes, wat op die manier de synthese van tromboxaan (TXA₂), prostacyclines (PGI₂) en prostaglandines (PG) vermindert.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstrooming, 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 trombocytenuitstrooming 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).

Farmacodynamische effecten

Bij tandpijn treedt een relevante pijnstilling op binnen 25-30 minuten.

Bij primaire dysmenorrhoea meldde 82% van de patiënten een duidelijke vermindering van pijnintensiteit aan na 15 minuten en 98% na 30 minuten, na orale inname van 600 mg.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Dankzij de associatie met arginine in het vehiculum, kan ibuprofen in oplossing worden toegediend, zodat de actieve component snel en volledig kan worden geabsorbeerd na orale toediening.

Na 5 tot 10 minuten worden effectieve plasmaconcentraties bereikt terwijl het plasmaconcentratie-maximum na 15 minuten wordt gemeten: ongeveer 56 µg/ml voor Spidifen 400 mg granulaat voor drank. Gelijktijdige inname met voedsel beïnvloedt de mate van absorptie niet, maar vertraagt de

absorptie met ongeveer 1 uur, hetgeen resulteert in een lagere C_{max} (ongeveer 50%). De relatieve biodisponibiliteit ten opzichte van een gewone orale vorm bedraagt 100%. De halfwaardetijd van ibuprofen bedraagt 2 uur.

Distributie

Na absorptie wordt ibuprofen voor ongeveer 99% gebonden aan plasmaproteïnen en wordt het voornamelijk verdeeld via het plasmacompartiment. Het diffundeert langzaam naar de synoviale ruimtes en wordt vanuit deze ruimtes trager geëlimineerd dan uit het plasma.

Biotransformatie

Ibuprofen wordt voor het grootste deel in de lever gemetaboliseerd door hydroxylatie en carboxylatie van de isobutyldgroep. De metabolieten hebben geen gekende farmacologische activiteit.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd bedraagt 1-2 uur. Meer dan 90% van de dosis wordt in de urine teruggevonden als metabolieten en hun conjugaten. Minder dan 1% wordt als onveranderd ibuprofen uitgescheiden via de urine.

De excretie van ibuprofen na toediening van Spidifen is volledig na 24 uur. Accumulatie zal dus niet optreden.

Lineariteit/non-lineariteit

Ibuprofen heeft een niet-lineaire kinetiek, in die zin dat de totale plasma AUC minder snel stijgt dan proportioneel met de toegediende dosis. De niet-lineariteit wordt toegeschreven aan de verzadiging van de plasmaprotëïnebinding.

De maxima worden beduidend vroeger gemeten dan bij klassieke ibuprofenformules. Tijdens het eerste uur na toediening worden hogere concentraties bereikt dan bij de klassieke ibuprofenformules, zodat Spidifen zijn plaats verdient bij de behandeling van klinische toestanden, waar een snelle pijnverlichting nodig is.

Bijzondere populaties

Oudere patiënten

Er is geen aanwijzing voor accumulatie bij ouderen of voor retentie in bepaalde lichaamscompartimenten. Daarom is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

Milde tot matige nierfunctievermindering lijkt geen verlenging van de plasmahalfwaardetijd te veroorzaken. Patiënten met een eindfase nierziekte dienen geen ibuprofen te nemen, aangezien er een toegenomen risico voor systemische accumulatie wordt verwacht (zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie

Er is weinig bewijs voor een wijziging van de plasma farmacokinetiek bij patiënten met een milde leveraandoening. Patiënten met een ernstige leveraandoening dienen geen ibuprofen te nemen, aangezien er een toegenomen risico voor systemische accumulatie wordt verwacht (zie rubriek 4.3).

Pediatrische populatie

De farmacokinetiek van ibuprofen bij kinderen vanaf 12 jaar is gelijklopend met dat bij volwassenen.

PK/PD relatie

De snellere absorptie van ibuprofen (*in situ* vorming van L-arginine zout) ten opzichte van ibuprofen base resulteert in een snellere analgetische activiteit.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens geven geen bijzonder gevaren voor de mens maar wel voor laesies en ulceraties in het maagdarmkanaal op basis van conventionele studies naar de veiligheids-farmacologie en herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit carcinogeniciteit. *In vitro* en *in vivo* studies gaven geen klinisch relevant bewijs van een mutageen potentieel van ibuprofen. In studies bij ratten en muizen werd geen bewijs van carcinogene effecten van ibuprofen gevonden.

Op vlak van toxiciteit met betrekking tot reproductie en ontwikkeling: ibuprofen remde de ovulatie bij hCG-gestimuleerde konijnen en verhinderde de implantatie bij verschillende diersoorten (konijnen, ratten en muizen). Reproductieve toxiciteitsstudies uitgevoerd in ratten en konijnen hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert. Bij voor de moeder toxische dosissen werd een verhoogde incidentie van malformaties (bvb. ventriculaire septumdefecten) geobserveerd.

Pediatrische populatie

Er zijn geen juveniele dierstudies uitgevoerd.

Aangezien ibuprofen in zogende en gespeende ratten en bij pasgeboren konijnen de renale COX2 en vasodilerende prostanoiden onderdrukt, terwijl deze belangrijke regulatoren zijn bij de renale ontwikkeling en functie, zijn er mogelijk ernstige renale effecten wanneer ibuprofen wordt toegediend aan de pasgeborene.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Spidifen 400 mg granulaat voor drank bevat als hulpstoffen: L-arginine, natriumwaterstofcarbonaat, natriumsaccharine, aspartaam, sucrose, anijsaroma en muntaroma.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien er geen compatibiliteitsstudies zijn uitgevoerd, mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Spidifen 400 mg granulaat voor drank wordt geleverd in dozen van 30 zakjes.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

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

Zambon N.V.
Burgemeester Etienne Demunterlaan 3
1090 Brussel

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

Spidifen 400 mg granulaat voor drank: BE157805

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

Spidifen 400 mg granulaat voor drank:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6/03/1992

Datum van hernieuwing van de vergunning: 15/10/2010

10. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van de laatste goedkeuring van de tekst: 06/2024