

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nurofen Fastine Liquid Caps 400 mg, capsule, zacht

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 400 mg ibuprofen

Hulpstoffen met bekend effect:

- Sorbitol (E420) 36,6 mg/capsule
- Ponceau 4R (E124) 0,79 mg/capsule

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht

Een rode, ovale, transparante, zachte gelatinecapsule met het Nurofen-logo in witte opdruk. Elke capsule is ongeveer 10,3 mm breed en ongeveer 16,9 mm lang.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Uitsluitend voor kortdurend gebruik.

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

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

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

Als het middel bij volwassenen langer dan 3 dagen nodig is bij koorts of 4 dagen voor de behandeling van pijn, of als de symptomen verslechteren, wordt de patiënt geadviseerd om advies te vragen aan de arts.

Als Nurofen kort na de maaltijd wordt ingenomen, kan de werking vertraagd zijn. Als dit gebeurt, neem dan niet meer Nurofen dan wordt aangeraden in rubriek 4.2 (dosering) en wacht tot het juiste interval tussen 2 doses voorbij is.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen:

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

Nierinsufficiëntie:

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

Leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2):

Dosisverlaging is niet noodzakelijk bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen (voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, zie rubriek 4.3).

Kinderen en adolescenten:

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

Wijze van toediening:

Voor oraal gebruik. Er mag niet op de capsules worden gekauwd.

Patiënten met een gevoelige maag wordt aangeraden om Nurofen samen met voedsel in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties (bronchospasme, astma, rhinitis, angio-oedeem of urticaria) bij gebruik van acetylsalicylzuur (ASA) of andere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's).

Voorgeschiedenis van maag-darmbloeding of –perforatie bij eerder gebruik van een NSAID.

Actieve maagzweer/-bloeding of voorgeschiedenis van recidiverende maagzweer/-bloeding (twee of meer afzonderlijke episoden van bewezen ulceratie of bloeding)

Patiënten met ernstig nierfalen, ernstig leverfalen of ernstig hartfalen (NYHA-klasse IV). Zie ook rubriek 4,4.

Patiënten met cerebrovasculaire bloeding of andere actieve bloeding.

Patiënten met onverklaarde stoornissen van de bloedaanmaak.

Patiënten met ernstige dehydratie (door braken, diarree of onvoldoende vochtinname).

In het laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Adolescenten met een lichaamsgewicht onder 40 kg of kinderen jonger dan 12 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bepaalde aandoeningen, die kunnen verslechteren bij gebruik van Nurofen:

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

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties:

Nurofen Fastine 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 Nurofen Fastine wordt toegediend voor koorts of pijnverlichting gerelateerd aan infectie, wordt geadviseerd de infectie te bewaken. Bij zorg buiten een ziekenhuis, dient de patiënt een arts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

Gastro-intestinale (GI) veiligheid

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

Ouderen:

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

Gastro-intestinale (GI) bloeding, ulceratie of perforatie:

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

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

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

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nevenmedicatie die het risico op ulceratie of bloeding kan verhogen, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia als warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of trombocytenuitstroomremmers als acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

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

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's):

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), Drugreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kan zijn, zijn gemeld in samenhang met het gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.8). Als tekenen en symptomen die op deze reacties wijzen zich voordoen, dient ibuprofen onmiddellijk ingetrokken en een alternatieve behandeling overwogen (indien van toepassing) te worden.

In uitzonderlijke gevallen kan het varicellavirus ernstige infectieuze complicaties van huid en weke delen veroorzaken. In geval van varicella wordt dan ook aanbevolen om Nurofen niet te gebruiken.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten:

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Nurofen Fastine Liquid Caps 400 mg. Het Kounis-syndroom wordt omschreven als cardiovasculaire symptomen als gevolg van een allergische of overgevoeligheidsreactie, die kunnen leiden tot vernauwing van de kransslagaders en mogelijk tot een myocardinfarct.

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

Klinische studies wijzen erop dat gebruik van ibuprofen, met name hoge doses (2400 mg/dag) geassocieerd kan worden met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Over het algemeen wijzen epidemiologische studies niet uit dat lage doseringen ibuprofen (bijv. ≤ 1200 mg/dag) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogde kans op arteriële trombotische gebeurtenissen.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen (NYHA II-III), vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte, en/of cerebrovasculaire ziekte mogen alleen met ibuprofen worden behandeld na zorgvuldige overweging. Hoge doses (2400 mg/dag) dienen te worden vermeden.

Ook moet zorgvuldige overweging plaatsvinden vóór aanvang van langdurige behandeling van patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire gebeurtenissen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken), met name wanneer hoge doses ibuprofen (2400 mg/dag) nodig zijn.

Andere opmerkingen:

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

Ibuprofen, de werkzame stof van Nurofen, kan tijdelijk de trombocytenuitstrooming remmen. Daarom wordt aanbevolen om patiënten met stollingsstoornissen zorgvuldig te controleren.

Bij langdurige toediening van Nurofen dienen leverfuncties, nierfuncties en het bloedbeeld regelmatig gecontroleerd te worden.

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

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

Gelijktijdig gebruik van alcohol en NSAID's kan leiden tot toename van de bijwerkingen van de werkzame stof, vooral in het maag-darmkanaal of het centrale zenuwstelsel.

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

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

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

Dit geneesmiddel bevat Ponceau 4R (E124). Dit kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Acetylsalicylzuur (lage dosis):

Gelijktijdige behandeling van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt meestal niet aangeraden omdat het 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).

Andere NSAID's, zoals selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers:

Gelijktijdig gebruik van verschillende NSAID's kan het risico op gastro-intestinale ulcera en bloeding verhogen, als gevolg van een synergistisch effect. Het gelijktijdig gebruik van ibuprofen met andere NSAID's dient dan ook te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Digoxine, fenytoïne, lithium:

Gelijktijdig gebruik van Nurofen en digoxine, fenytoïne of lithium kan de serumspiegels van deze middelen verhogen. Bij correct gebruik (gedurende maximaal 4 dagen) is controle van de serumspiegels van lithium, digoxine of fenytoïne doorgaans niet nodig.

Corticosteroïden:

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

Trombocytenaggregatieremmers en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):

Verhoogde kans op gastro-intestinale bloedingen (Zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia:

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

Probenecide en sulfinpyrazon:

Geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten, kunnen de uitscheiding van ibuprofen vertragen.

Diuretica, ACE-remmers, bètablokkers en angiotensine-II-antagonisten:

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

Kaliumsparende diuretica:

Gelijktijdig gebruik van Nurofen en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie.

Methotrexaat:

Het gebruik van Nurofen binnen 24 uur voor of na toediening van methotrexaat kan leiden tot verhoogde concentraties van methotrexaat en een toename van het toxische effect ervan.

Ciclosporine:

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

Tacrolimus:

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

Zidovudine:

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

Sulfonylureumderivaten:

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

Chinolonantibiotica:

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

Mifepriston:

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

CYP2C9-remmers:

Gelijktijdige toediening van ibuprofen met CYP2C9-remmers kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9-substraat). In een studie met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers), is een verhoogde S(+)-ibuprofenblootstelling aangetoond van ongeveer 80 tot 100%. Verlaging van de ibuprofendosering moet worden overwogen wanneer krachtige CYP2C9-remmers gelijktijdig worden gebruikt, met name wanneer een hoge dosering ibuprofen gelijktijdig wordt gebruikt met voriconazol of fluconazol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Bij proefdieren is aangetoond dat toediening van een prostaglandinesyntheseremmer leidt tot een hogere frequentie van verlies van de vrucht voor en na de implantatie en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast is melding gemaakt van een verhoogde incidentie van verschillende malformaties, waaronder cardiovasculaire, bij dieren die tijdens de periode van organogenese een prostaglandinesyntheseremmer toegediend hadden gekregen.

Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van ibuprofen oligohydramnion veroorzaken als gevolg van foetale nierdisfunctie. Dit kan kort na het aanvangen van de behandeling optreden en is meestal reversibel bij stopzetting van de behandeling. Daarnaast zijn er meldingen van constrictie van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na beëindiging van de behandeling. Daarom mag ibuprofen niet tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap worden gegeven, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als ibuprofen wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, dient de dosis zo laag mogelijk en de behandeling zo kort mogelijk te worden gehouden. Prenatale controle voor oligohydramnion en constrictie van de ductus arteriosus moet worden overwogen na blootstelling aan ibuprofen gedurende enkele dagen vanaf zwangerschapsweek 20. Ibuprofen moet worden stopgezet als er oligohydramnion of constrictie van de ductus arteriosus wordt gevonden.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers:

- de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (premature constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- nierfunctiestoornissen (zie hierboven); die kunnen verslechteren tot nierfalen met oligohydramnion.
- de moeder en de neonaat aan het einde van de zwangerschap blootstellen aan:
 - mogelijke verlenging van de bloedingsstijd, een anti-aggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
 - remming van uteruscontracties, wat leidt tot een uitgestelde of verlengde bevalling.

In verband hiermee is ibuprofen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

4.8 Bijwerkingen

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

De volgende bijwerkingen zijn vooral dosisafhankelijk en vertonen individuele verschillen.

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

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

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

Er zijn overgevoelighedsreacties gerapporteerd, bijvoorbeeld:

- (a) niet-specifieke allergische reacties en anafylaxie
- (b) reactiviteit van de luchtwegen, bijvoorbeeld astma, verergering van astma, bronchospasmen,

- dyspnoe
- (c) huidreacties zoals pruritus, urticaria, angio-oedeem en, zeldzamer, exfoliatieve en bulleuze dermatosen (zoals epidermale necrolyse en erythema multiforme)

De patiënten wordt geadviseerd om direct contact op te nemen met de arts en te stoppen met het gebruik van Nurofen, als zij symptomen opmerken van een van bovenstaande aandoeningen.

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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 ($<1/10.000$)>
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Infecties en parasitaire aandoeningen

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

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

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

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

Bij langdurige behandeling dient het bloedbeeld regelmatig gecontroleerd te worden.

Immuunsysteemaandoeningen (overgevoeligheid):

Soms: Overgevoelighedsreacties met urticaria en jeuk, en ook astma-aanvallen (mogelijk met bloeddrukdaling).

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

Exacerbatie van astma en bronchospasme.

Psychische stoornissen:

Zeer zelden: Psychotische reacties, depressie

Zenuwstelselaandoeningen:

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

Oogaandoeningen:

Soms: Visusstoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Zelden: Tinnitus, slechter horen

Hartaandoeningen:

Zeer zelden: palpataties, hartfalen, myocardinfarct

Niet bekend: Kounis-syndroom

Bloedvataandoeningen:

Zeer zelden: Arteriële hypertensie, vasculitis

Gastro-intestinale aandoeningen:

Vaak: Maagdarmlaachten als dyspepsie, pyrosis, buikpijn, misselijkheid, braken, winderigheid, diarree, obstipatie en gering gastro-intestinaal bloedverlies dat in uitzonderlijke gevallen kan leiden tot anemie.

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

Zeer zelden: Oesofagitis, pancreatitis, vorming van membraanuze stricturen in de darm. De patiënt dient te worden geïnstrueerd om het gebruik van het geneesmiddel te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van hevige pijn in de bovenbuik, melena of hematemesis.

Lever- en galaandoeningen:

Zeer zelden: Leverfunctiestoornissen, leverbeschadiging, vooral bij langdurige behandeling, leverfalen, acute hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: Diverse vormen van huiduitslag

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

Niet bekend: Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). Fotosensitiviteitsreacties

Nier- en urinewegaandoeningen:

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

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

Onderzoeken:

Zelden: Verminderde hemoglobinewaarden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij adolescenten en volwassenen is het dosisresponseeffect niet duidelijk. De halfwaardetijd bij overdosering is 1,5 tot 3 uur.

Symptomen

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

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij orale toediening wordt ibuprofen gedeeltelijk in de maag geresorbeerd en daarna volledig in de dunne darm.

Na metabolisering in de lever (hydroxylatie, carboxylatie, conjugatie) worden de farmacologisch inactieve metabolieten volledig geëlimineerd, vooral door de nier (90%), maar ook met de gal. De eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde personen en personen met lever- en nieraandoeningen is 1,8 – 3,5 uur. De binding aan plasma-eiwit is ongeveer 99%.

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

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Vulling

Macrogol 600

Kaliumhydroxide

Gezuiverd water

Omhulsel van de capsules:

Gelatine

Sorbitol, vloeibaar (E420)

Ponceau 4R (E124)

Inkt:

Titaniumdioxide (E171)

Propyleenglycol

Hypromellose (E464)

Hulpstoffen bij de productie:

Triglyceriden (middellange keten)

Lecithine (E322)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

B blister, wit, opaak PVC/PVDC-aluminium. Elke blisterstrip bevat 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 40 of 50 capsules, zacht. De blisterstrips zijn verpakt in een kartonnen doosje. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Reckitt Benckiser Healthcare B.V.
Siriusdreef 14
2132 WT Hoofddorp

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

RVG 105812

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 februari 2012

Datum van laatste verlenging: 13 december 2016

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.9: 23 april 2025