

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nurofen Fastine Zavance 400 mg zachte capsules

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke zachte capsule bevat 400 mg ibuprofen

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke zachte capsule bevat sojalecithine, 72,59 mg sorbitol (E420) en 0,60 mg Ponceau 4R (E124).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Capsules, zacht

Rode, ovaalvormige zachte capsule met NURO400 bedrukt in witte inkt. Elke capsule is ongeveer 10 mm breed en ongeveer 15.5 mm lang.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Dit geneesmiddel is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten vanaf 40 kg (12 jaar en ouder) voor de kortdurende symptomatische behandeling van milde tot matige pijn zoals hoofdpijn, menstruatiepijn, tandpijn 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 adolescenten vanaf 40 kg (12 jaar en ouder). De aanvangsdosis is één capsule (400 mg). Daarna moeten zo nodig aanvullende doses van één capsule (400 mg) worden ingenomen. Het doseringsinterval moet ten minste 6 uur bedragen. De maximale aanbevolen dagelijkse dosis van drie capsules (1200 mg) mag in geen enkele periode van 24 uur worden overschreden.

Indien dit geneesmiddel bij adolescenten langer dan 3 dagen nodig is of indien de symptomen verergeren, moet een arts worden geraadpleegd.

Indien dit geneesmiddel bij volwassenen langer dan 3 dagen nodig is of indien de symptomen verergeren, wordt de patiënt geadviseerd een arts te raadplegen.

#### **Speciale patientenpopulaties**

Pediatrische populatie

Dit geneesmiddel is niet bestemd voor gebruik bij adolescenten met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg of bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Oudere populatie:

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

Nierfunctiestoornis:

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

Leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2):

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

Wijze van toediening:

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

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

Patiënten met een gevoelige maag wordt geadviseerd Nurofen Fastine mini 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 die eerder overgevoeligheidsreacties hebben vertoond (bijvoorbeeld bronchospasme, astma, rinitis, angio-oedeem of urticaria) gerelateerd aan de inname van acetylsalicylzuur (ASA), ibuprofen of andere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's)
- Actieve maagzweer/-bloeding of voorgeschiedenis van recidiverende maagzweer/-bloeding (twee of meer afzonderlijke episoden van bewezen ulceratie of bloeding)
- Voorgeschiedenis van maag-darmbloeding of -perforatie gerelateerd aan eerdere behandeling met NSAID's
- Patiënten met ernstig leverfalen, ernstig nierfalen of ernstig hartfalen (NYHA klasse IV) (zie ook rubriek 4.4)
- Patiënten met een cerebrovasculaire of een andere actieve bloeding
- Patiënten met niet-opgehelderde stoornissen in de bloedaanmaak
- Patiënten met ernstige dehydratie (ten gevolge van braken, diarree of onvoldoende vochtinname)
- Het laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

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

- systemische lupus erythematoses en gemengde bindweefselziekte, vanwege een verhoogd risico van aseptische meningitis (zie rubriek 4.8)
- aangeboren stoornis van het porfyrimetabolisme (bijv. acute intermitterende porfyrie)
- maag-darmstelselaandoeningen en chronische inflammatoire darmziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) (zie rubriek 4.8)
- voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfunctiestoornis. Vochtretentie, hypertensie en oedeem zijn gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's. (zie rubriek 4.3 en 4.8).
- nierfunctiestoornis, omdat de nierfunctie kan verslechteren (zie rubrieken 4.3 en 4.8)
- leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 4.8)
- direct na een zware operatieve ingreep
- bij patiënten die al eerder een allergische reactie hebben vertoond op andere stoffen, aangezien er bij hen ook sprake is van een verhoogd risico van overgevoeligheidsreacties bij gebruik van
- bij patiënten die last hebben van hooikoorts, neuspoliepen of chronische obstructieve respiratoire aandoeningen, aangezien bij hen sprake is van een verhoogd risico van allergische reacties. Deze kunnen zich presenteren als astma-aanvallen (zogenoemde analgetisch astma), Quincke-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 Zavance 400 mg zachte capsules wordt toegediend voor koorts of pijnverlichting gerelateerd aan infectie, wordt geadviseerd de infectie te bewaken. Bij zorg buiten een ziekenhuis, dient de patiënt een arts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

#### Maagdarmkanaal (GI) veiligheid

Gelijktijdig gebruik van NSAID's, waaronder COX-2-specifieke remmers, verhoogt het risico van bijwerkingen (zie rubriek 4.5) en moet worden vermeden.

#### Ouderen:

Bij ouderen gaat gebruik van NSAID's vaker gepaard met bijwerkingen, vooral gastro-intestinale bloeding en perforatie die fataal kunnen verlopen (zie rubriek 4.2). Ouderen hebben een verhoogd risico van de gevolgen van bijwerkingen.

#### Gastro-intestinale effecten:

Mogelijk fatale gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is voor alle NSAID's op willekeurige momenten tijdens de behandeling gemeld, met of zonder waarschuwend verschijnselen of een voorgeschiedenis van gastro-intestinale voorvallen.

Wanneer sprake is van gastro-intestinale bloeding of ulceratie bij patiënten die ibuprofen gebruiken, wordt geadviseerd de behandeling te staken.

Het risico van gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij verhoging van de NSAID-doses en bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, vooral in geval van complicaties met hemorragie of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling beginnen met de laagst beschikbare dosis. Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijv. misoprostol of protonpompremmers) moet worden overwogen bij deze patiënten en bij patiënten bij wie gelijktijdige toediening noodzakelijk is van acetylsalicylzuur in lage dosering of andere werkzame stoffen die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met comedicaatie die het risico van ulceratie of bloeding zouden kunnen verhogen, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia als warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of trombocytenaggregatieremmers als ASA (zie rubriek 4.5). NSAID's moeten voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van maag-darmziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) aangezien deze aandoeningen door deze middelen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

**Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)**

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) zijn gemeld, waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, in samenhang met het gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.8). De meeste van deze reacties traden op binnen de eerste maand.

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

In uitzonderlijke gevallen kan varicella ernstige infectieuze complicaties van huid en weke delen veroorzaken. In geval van varicella wordt dan ook aanbevolen Nurofen Fastine Zavance 400 mg zachte capsules niet te gebruiken.

**Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten:**

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

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.  $\leq 1200$  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.

**Overige opmerkingen:**

In zeer zeldzame gevallen zijn ernstige acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoeligheidsreactie na inname/toediening van Nurofen Fastine Zavance 400 mg zachte capsules moet de behandeling worden gestaakt. Afhankelijk van de verschijnselen moet gespecialiseerd personeel de medisch noodzakelijke maatregelen nemen.

Ibuprofen, de werkzame stof van Nurofen Fastine Zavance 400 mg zachte capsules, kan tijdelijk de trombocytenfunctie remmen (trombocytenaggregatie). Daarom wordt aanbevolen patiënten met stollingsstoornissen nauwgezet te controleren.

In geval van langdurige toediening van Nurofen Fastine Zavance 400 mg zachte capsules moeten de leverwaarden, de nierfunctie en het bloedbeeld regelmatig worden gecontroleerd.

Langdurig gebruik van elk type pijnstiller bij hoofdpijn kan deze hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of vermoed wordt, moet men een arts raadplegen en moet de behandeling worden stopgezet. Bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of ten gevolge van) het regelmatig gebruik van medicatie bij hoofdpijn, dient men rekening te houden met de diagnose medicatieafhankelijke hoofdpijn (MOH).

In het algemeen kan regelmatig gebruik van pijnstillers, in het bijzonder bij de combinatie van een aantal pijnverlichtende werkzame stoffen, leiden tot permanente nierbeschadiging met het risico van nierfalen (analgeticaneuropathie). Dit risico kan toenemen bij lichamelijke overbelasting met zoutverlies en dehydratie. Daarom moet dit worden vermeden.

Bij gebruik van NSAID's kunnen door gelijktijdige alcoholinname aan de werkzame stof gerelateerde bijwerkingen toenemen, in het bijzonder die van het maag-darmkanaal en het centrale zenuwstelsel.

Er zijn aanwijzingen dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remmen, de vruchtbaarheid van vrouwen kunnen schaden door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar wanneer de behandeling wordt gestaakt (zie rubriek 4.6).

Dit geneesmiddel bevat 72,59 mg sorbitol per capsule  
Patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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

Dit geneesmiddel bevat lecithine (soya). Patiënten die allergies zijn voor pinda's en soy mogen dit geneesmiddel niet innemen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Andere NSAID's waaronder cyclo-oxygenase-2-selectieve remmers: gelijktijdig gebruik van twee of meer NSAID's dient te worden vermeden omdat dit het risico op bijwerkingen kan verhogen (zie rubriek 4.4).

##### Acetylsalicylzuur (lage dosering)

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

Er zijn aanwijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen competitief het effect van laag gedoseerd acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstrooming kan remmen wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend. Hoewel er onzekerheden zijn om deze gegevens te extrapoleren naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van een lage dosis aspirine vermindert niet worden uitgesloten. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen is een klinisch relevant effect onwaarschijnlijk (zie rubriek 5.1).

##### Andere NSAID's waaronder cyclo-oxygenase-2-selectieve remmers

gelijktijdig gebruik van twee of meer NSAID's dient te worden vermeden omdat dit het risico op bijwerkingen kan verhogen (zie rubriek 4.4).

##### Digoxine Lithium Fenytoïne:

Het gelijktijdige gebruik van Nurofen Fastine met lithiumpreparaten kan de serumspiegel van lithium verhogen. Bij correct gebruik (de maximale dosering gedurende 4 dagen) is controle van de lithiumspiegel in serum doorgaans niet nodig

##### Corticosteroiden:

Deze kunnen het risico van bijwerkingen verhogen, vooral die van het maag-darmkanaal (gastro-intestinale ulceratie of bloeding) (zie rubriek 4.4).

Trombocytenuitstroomingsremmers en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs):

Verhoogd risico van gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

#### Anticoagulantia:

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

#### Probenecide en sulfinpyrazon

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

#### Methotrexaat

De toediening van Nurofen Fastine binnen 24 uur voor of na toediening van methotrexaat kan leiden tot verhoogde methotrexaatconcentraties en een toename van het toxische effect ervan.

#### Ciclosporine

Verhoogd risico van nefrotoxiciteit.

#### Tacrolimus:

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

#### Zidovudine:

Er is bewijs voor een verhoogd risico van gewrichtsbloedingen en hematoom bij hiv-positieve hemofiliepatiënten die gelijktijdig met zidovudine en ibuprofen worden behandeld.

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

#### Chinolonantibiotica:

Gegevens uit onderzoek met dieren tonen aan dat NSAID's het risico van convulsies met chinolonantibiotica kunnen verhogen. Bij patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken, kan sprake zijn van een verhoogd risico van het ontstaan van convulsies.

#### Mifepristone

NSAID's mogen gedurende 8-12 dagen na de toediening van mifepriston niet worden gebruikt, aangezien NSAID's 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), werd een toename van de S(+)-ibuprofen blootstelling gezien van ongeveer 80 tot 100%. Verlaging van de ibuprofen dosering moet worden overwogen wanneer krachtige CYP2C9 remmers gelijktijdig worden gebruikt, met name wanneer een hoge dosering ibuprofen gelijktijdig wordt gebruikt met voriconazol of fluconazol.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of de ontwikkeling van het embryo/de foetus. Gegevens afkomstig van epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico op een miskraam en/of cardiale misvorming en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in een vroeg stadium van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvorming was toegenomen van minder dan 1% tot ongeveer 1,5 %. Er wordt aangenomen dat het risico hoger wordt met een toenemende dosering en duur van de therapie.

Aangetoond is dat bij dieren toediening van een prostaglandinesyntheseremmer leidt tot een toename van verlies van de vrucht vóór en na implantatie en van embryo-foetale letaliteit. Daarnaast is melding gemaakt

van een verhoogde incidentie van verschillende malformaties, waaronder cardiovasculaire, bij dieren die tijdens de periode van organogenese een prostaglandinesyntheseremmer toegediend hadden gekregen.

Vanaf de 20<sup>ste</sup> 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);
- nierfunctiestoornis (zie hierboven); die kan verergeren tot nierfalen met oligohydroamniose;

de moeder en de neonat aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een aggregatieremmend effect dat zelfs bij zeer lage doses kan voorkomen;
- remming van uteruscontracties, wat leidt tot een uitgestelde of verlengde bevalling.

In verband hiermee is ibuprofen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap. (zie rubriek 4.3 en 5.3)

#### 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 zou voor kortdurende behandeling met de aanbevolen dosis tegen pijn en koorts onderbreking van borstvoeding in het algemeen niet noodzakelijk zijn.

#### Vruchtbaarheid

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

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

De lijst van de onderstaande bijwerkingen omvat alle bijwerkingen die bekend zijn geworden bij behandeling met ibuprofen, inclusief die met hooggedoseerde langdurige behandeling bij reumapatiënten. De vermelde frequenties, die hoger zijn dan die van zeer zeldzame meldingen, hebben betrekking op het kortdurende gebruik van dagdoses tot maximaal 1200 mg ibuprofen voor orale toedieningsvormen en maxima 1800 mg voor zepillen.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )
Vaak ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )
Soms ( $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$ )
Zelden ( $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$ )
Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Zeer zelden	<p>Verergering van infectiegerelateerde ontstekingen (bv. ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) samenvallend met het gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen is beschreven. Dit houdt mogelijk verband met het werkingsmechanisme van de niet-steroïde ontstekingsremmers.</p> <p>Indien tekenen van een infectie optreden of verergeren tijdens het gebruik van Nurofen Fastine Zavance 400 mg zachte capsules, wordt de patiënt daarom aangeraden onverwijld naar een arts te gaan. Onderzocht moet worden of er een indicatie is voor een anti-infectieuze/antibiotische therapie.</p> <p>De symptomen van aseptische meningitis met nekstijfheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of bewustzijnsvertroebeling zijn waargenomen onder ibuprofen. Patiënten met auto-immuunziekten (SLE, gemengde bindweefselziekte) lijken er vatbaar voor te zijn.</p>
<b>Bloed-lymfestelselaandoeningen</b>	Zeer zelden	<p>Haematopoëtische aandoeningen (anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytose). De eerste verschijnselen kunnen koorts zijn, keelpijn, oppervlakkige mondzweren, griepachtige klachten, ernstige vermoeidheid, neusbloedingen en huidbloeding. In zulke gevallen moet de patiënt worden geadviseerd het gebruik van dit middel te staken, zelfmedicatie met pijnstillers of koortsverlagende middelen te vermijden en een arts te raadplegen.</p>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Soms	<p>Overgevoelighedsreacties met urticaria en pruritus, alsmede astma-aanvallen (eventueel met bloeddrukdaling).</p>



	<p>Zeer zelden Niet bekend</p>	<p>Ernstige algemene overgevoeligheidsreacties. Symptomen kunnen zijn: zwelling van gezicht, tong en strottenhoofd, dyspneu, tachycardie, hypotensie, (anafylaxie, angio-oedeem of ernstige shock). Verergering van astma en bronchospasmes</p>
<b>Psychische stoornissen</b>	Zeer zelden	Psychotische reacties, depressie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Soms	Stoornissen van het centrale zenuwstelsel zoals hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid
	Zeer zelden	Aseptische meningitis
<b>Oogaandoeningen</b>	Soms	Visusstoornissen
<b>Evenwichtsorgaan- ooraandoeningen</b>	Zelden	Tinnitus, gehoorstoornissen
<b>Hartaandoeningen</b>	Zeer zelden	Hartfalen, palpitaties, oedeem en myocardinfarct
	Niet bekend	Kounis-syndroom
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Zeer zelden	Arteriële hypertensie, vasculitis
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Vaak	Gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, misselijkheid en dyspepsie. Diarree, flatulentie, obstipatie, pyrose, braken en licht gastro-intestinaal bloedverlies dat in uitzonderlijke gevallen anemie kan veroorzaken.
	Soms	Maag-darmulcera, mogelijk met bloeding en perforatie. Ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4), gastritis
	Zeer zelden	Oesofagitis, pancreatitis, vorming van intestinale diafragma-achtige vernauwingen. De patiënt moet worden geïnstrueerd het geneesmiddel terug te nemen en onmiddellijk naar een arts te gaan in geval van hevige pijn in de bovenbuik of melaena of hematemesis.
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Zeer zelden	Leverfunctiestoornis, leverbeschadiging, in het bijzonder bij langdurige behandeling, leverfalen, acute hepatitis
<b>Huid- onderhuidaandoeningen</b>	Soms	Diverse vormen van huiduitslag

	Zeer zelden	Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) (inclusief exfoliatieve dermatitis Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse), alopecia. In uitzonderlijke gevallen kunnen bij een varicella-infectie ernstige huidinfecties en complicaties van de weke delen optreden (zie ook "Infecties en aantastingen").
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Fotosensitiviteitsreacties
<b>Nier- urine</b> wegaandoeningen	Zelden	Ook nierweefselbeschadiging (papilnecrose) en verhoogde urinezuurconcentraties in het bloed kunnen in zeldzame gevallen optreden.
	Zeer zelden	Oedeemvorming, in het bijzonder bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die gepaard kan gaan met acute nierinsufficiëntie. De nierfunctie moet daarom regelmatig worden gecontroleerd.
<b>Onderzoeken</b>	Zelden	Verminderde hemoglobinewaarden

Voor de onderstaande bijwerkingen geldt dat ze overwegend dosisafhankelijk zijn en per persoon kunnen verschillen.

De meest waargenomen bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard. Bijwerkingen zijn meestal dosisafhankelijk, met name het risico op het optreden van gastro-intestinale bloeding, dat afhankelijk is van de hoogte van de dosering en de duur van de behandeling. Maagulcera, perforatie of gastro-intestinale bloeding, soms fataal, in het bijzonder bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, obstipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, bloedbraken, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn na toediening gemeld. Minder vaak werd gastritis waargenomen.

Oedeemvorming, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in associatie met behandeling met een NSAID.

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).

Overgevoeligheidsreacties werden gemeld naar aanleiding van behandeling met ibuprofen. Deze kunnen bestaan uit

- a) niet-specifieke allergische reacties en anafylaxie
- b) reactiviteit van de luchtwegen waaronder astma, verergering van astma, bronchospasme of dyspnoe, of
- c) verscheidene huidreacties, waaronder verschillende typen huiduitslag, pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem en, zeldzamer, exfoliatieve en bulleuze dermatosen (met inbegrip van toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom en erythema multiforme).

De patiënt dient te worden geïnstrueerd onmiddellijk een arts te waarschuwen indien er een van de verschijnselen van een overgevoeligheidsreactie optreedt, en geen Nurofen meer in te nemen. Dit kan zelfs bij het eerste gebruik voorkomen en onmiddellijke medische hulp is noodzakelijk

### **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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

De meeste patiënten die klinisch belangrijke hoeveelheden NSAID's hebben ingenomen, ontwikkelen niet meer dan misselijkheid, braken, epigastrische pijn, of meer zelden diarree. Oorsuizen, hoofdpijn en maag-darmbloedingen zijn ook mogelijk. Bij ernstigere vergiftigingen treedt toxiciteit op in het centrale zenuwstelsel, die zich uit in duizeligheid, slaperigheid, soms opwinding en desoriëntatie of coma. Soms ontwikkelen patiënten convulsies. Bij ernstige vergiftiging kan metabole acidose optreden en kan de protrombinetijd/INR worden verlengd, waarschijnlijk door interferentie met de werking van circulerende stollingsfactoren. Acuut nierfalen en leverschade kunnen optreden. Verergering van astma is mogelijk bij astmapatiënten.

### Behandeling

De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn en bestaan uit het handhaven van een vrije luchtweg en het controleren van hart- en vitale functies totdat deze stabiel zijn. Overweeg orale toediening van actieve kool als de patiënt zich binnen 1 uur na inname van een mogelijk toxische hoeveelheid meldt. Bij frequente of langdurige convulsies dienen intraveneuze diazepam of lorazepam te worden toegediend. Geef bronchodilatoren voor astma. Er is geen speciaal antidotum beschikbaar.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: ontstekingsremmende en antireumatische geneesmiddelen, niet-steroïden; propionzuurderivaat.  
ATC-code: M01A E01

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

#### Absorptie

Bij orale toepassing wordt ibuprofen gedeeltelijk in de maag en vervolgens volledig in de dunne darm geabsorbeerd. In een farmacokinetische onderzoek bedroeg de tijd tot piekplasmaconcentraties ( $T_{max}$ ) voor tabletten met het ibuprofenzuur 90 minuten tegenover respectievelijk 40 minuten voor Nurofen Fastine. Een gemiddelde  $C_{max}$  wordt met Nurofen Fastine bereikt in ongeveer de helft van de tijd van die met de farmaceutische vorm met normale afgifte (tablet, "Nurofen").

#### Distributie

Na orale toediening van een farmaceutische vorm met normale afgifte (tablet) worden na 1-2 uur piekplasmaconcentraties bereikt. Na orale toediening wordt ibuprofen echter sneller geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal. Ibuprofen wordt in plasma meer dan 8 uur na toediening van Nurofen Fastine nog aangetoond. De plasma-eiwitbinding ongeveer 99%.

#### Eliminatie

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Vulling:

Macrogol (E1521)  
Kaliumhydroxide (minimum 85% zuiverheid) (E525)  
Gezuiverd water

#### Zacht omhulsel van de capsule:

Vloeibaar sorbitol (E420),  
Gelatine (E441)  
Ponceau 4R (E124)

#### Drukinkt:

Opacode WB wit NSP-78-180002 (bestaande uit Titaandioxide (E171), Propyleenglycol (E1520), SDA 35A Alcohol (Ethanol & Ethylacetaat), Isopropylalcohol, Polyvinylacetaat ftalaat, Gezuiverd water, Macrogol/PEG MW400 (E1521) en Ammoniumhydroxide 28% (E527).

#### Technische hulpstoffen:

Sojalecithine (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**

400mg

PVC/ PVDC//Alu elke blisterverpakking bevat 10, 20, 24, 30 of 40 capsules.

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 VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 128047

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 november 2023

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.4 en 4.8: 9 oktober 2024