SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nurofen Retard 300 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 300 mg ibuprofen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte

Wit tot gebroken wit capsulevormig tablet, met "N12" aan een zijde opgedrukt en onbedrukt aan de andere kant.
Afmetingen: 17,5 mm lang, 7,5 mm breed en 4,9 mm dik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nurofen Retard 300 mg tabletten met verlengde afgifte is voor een kortdurende behandeling van lichte tot matige pijn die naar verwachting langer dan 6-8 uur zal werken voor, onder andere rugpijn, spierpijn, gewrichtspijn, menstruatiepijn en tandpijn.

Nurofen Retard 300 mg tabletten met verlengde afgifte is geïndiceerd voor alleen volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen (ouder dan 18 jaar) en ouderen:
De startdosis zijn twee tabletten (2 x 300 mg ibuprofen). Vervolgens kan zo nodig na 12 uur nog een dosis van twee tabletten (2 x 300 mg ibuprofen) worden ingenomen. Het interval tussen de twee dosissen moet ten minste 12 uur zijn. De maximale dagelijkse dosis is 1200 mg ibuprofen (4 tabletten) die in geen enkele periode van 24 uur mag worden overschreden.

Alleen voor kortdurend gebruik. De patiënt moet een arts raadplegen als de symptomen aanhouden of verergeren of als het geneesmiddel langer dan 4 dagen nodig is.

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door de laagste werkzame dosis te gebruiken voor de kortste periode die nodig is om de symptomen te verlichten (zie rubriek 4.4).

Speciale patiëntengroepen

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

Nierinsufficiëntie:
Dosisverlaging is niet noodzakelijk bij patiënten met lichte tot matige vermindering van de nierfunctie (voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie):
Dosisverlaging is niet noodzakelijk bij patiënten met lichte tot matige vermindering van de leverfunctie (voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten
Niet geïndiceerd voor gebruik door kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.
De veiligheid en werkzaamheid van Nurofen Retard 300 mg tabletten met verlengde afgifte bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening:

De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water en mogen niet gekauwd, gebroken, geplet of opgezogen worden om zo ongemak in de mond en irritatie van de keel te voorkomen.

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 (bijv. bronchospasme, astma, rhinitis, angio-oedeem of urticaria) bij gebruik van acetylsalicylzuur (ASA) 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-of darmbloeding of –perforatie bij eerder gebruik van een NSAID.
- Patiënten met cerebrovasculaire bloeding of andere actieve bloeding.
- Patiënten met onverklaarde stoornissen van de bloedaanmaak.
- Patiënten met ernstige dehydratie (bijv. door braken, diarree of onvoldoende vochtinname).
- Patiënten met ernstig leverfalen, ernstig nierfalen of ernstig hartfalen (NYHA-klasse IV). Zie ook rubriek 4.4.
- Tijdens de laatste 3 maanden van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Deze formulering met verlengde afgifte is bedoeld voor situaties waarin naar verwachting meer dan één lagere dosis behandeling (formulering met onmiddellijke afgifte) nodig is.

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 rubriek 4.2 en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bepaalde aandoeningen:

- systemische lupus erythematodes en gemengde bindweefselziekte (MCTD) – toegenomen risico van aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).
- congenitale afwijkingen in de stofwisseling van porfyrine (bijvoorbeeld acute intermitterende porfyrie).
- nierinsufficiëntie, omdat de nierfunctie verder kan verslechteren (zie rubriek 4.3 en 4.8).
- leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.8).
- Patiënten met aandoeningen waarbij verhoogde kans op bloedingen aanwezig is
- onmiddellijk 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 Retard 300 mg tabletten met verlengde afgifte 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.

Ernstige acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) worden zeer zelden waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoeligheidsreactie na inname van Nurofen Retard 300 mg tabletten met verlengde afgifte moet de therapie worden gestopt. Medisch noodzakelijke maatregelen, in overeenstemming met de symptomen, moeten door gespecialiseerd personeel worden geïnitieerd.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties:
Nurofen Retard 300 mg tabletten met verlengde afgifte 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 Retard 300 mg tabletten met verlengde afgifte 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.

Aseptische meningitis
Aseptische meningitis is in zeldzame gevallen waargenomen bij patiënten die met ibuprofen werden behandeld. Hoewel het waarschijnlijk vaker voorkomt bij patiënten met systemische lupus erythematosus en verwante bindweefselziekten, is het gemeld bij patiënten die geen onderliggende chronische ziekte hebben.

Nieren
Over het algemeen leidt de regelmatige inname van pijnstillers, vooral de combinatie van verschillende pijnstillers, tot blijvende schade aan de nieren met het risico van nierfalen (analgetische nefropathie).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten:

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Nurofen Retard 300 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.

Gastro-intestinale (GI) effecten
Gelijktijdig gebruik van Nurofen Retard 300 mg tabletten met verlengde afgifte met andere NSAID's zoals selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers dient vermeden te worden (zie rubriek 4.5).
NSAIDS moeten met zorg worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

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) bloedingen, ulceratie of perforatie die levensbedreigend kunnen zijn, zijn gerapporteerd voor alle NSAID's op elk moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssignalen of voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen.

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.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het risico op ulceratie of bloedingen kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine of heparine, selectieve serotonineheropnameremmers of plaatjesaggregatieremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

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

Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonenpompremmers) 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 ongewone buikklachten (vooral gastro-intestinale bloeding) te melden, in het bijzonder in de beginfasen van de behandeling.

Hematologische effecten
Ibuprofen kan de bloedplaatjesfunctie (trombocytenaggregatie) tijdelijk remmen. Patiënten met stollingsstoornissen moeten daarom zorgvuldig worden gemonitord.

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, zijngemeld in samenhang met het gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.8). Als tekenen en symptomen die op deze reacties wijzen zich voordoen Ibuprofen dient dit onmiddellijk ingetrokken en een alternatieve behandeling overwogen (indien van toepassing) te worden.
Hoofdpijn door overmatig gebruik van medicijnen:

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 medicatiegerelateerde hoofdpijn (MOH) dient overwogen te worden bij patiënten met frequente of dagelijkse hoofdpijn, ondanks (of ten gevolge van) regelmatig gebruik van hoofdpijnmedicatie.

Andere opmerkingen:
Bij langdurige toediening van Nurofen Retard 300 mg tabletten met verlengde afgifte dienen leverwaardes, nierfunctie en het bloedbeeld regelmatig gecontroleerd te worden.

Verminderde vruchtbaarheid bij vrouwen: Zie rubriek 4.6

Bij uitzondering kan varicella ernstige cutane en weke delen infectieuze complicaties veroorzaken. Daarom is het raadzaam het gebruik van ibuprofen bij varicella te vermijden.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ibuprofen moet worden vermeden in combinatie met andere NSAID's, waaronder cyclo-oxygenase-2-selectieve remmers: gelijktijdig gebruik van twee of meer NSAID's moet worden vermeden omdat dit het risico op bijwerkingen kan verhogen (zie rubriek 4.4).

Acetylsalicylzuur (lage dosis):
Gelijktijdige toediening van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt meestal niet aangeraden omdat het de kans op bijwerkingen vergroot.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op trombocytenaggregatie, wanneer deze 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).

Gebruik ibuprofen voorzichtig in combinatie met:

Aminoglycosiden:
NSAID's kunnen de uitscheiding van aminoglycosiden verminderen.

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

Antihypertensiva (ACE-remmers, bètablokkers en angiotensine-II-antagonisten) en diuretica
NSAID’s kunnen het effect van deze geneesmiddelen verminderen. Bij sommige patiënten met verminderde nierfunctie (bijvoorbeeld gedehydreerde patiënten of ouderen met verminderde nierfunctie) 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.
Diuretica kunnen het risico van nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen.

Kaliumsparende diuretica:
Gelijktijdig gebruik van ibuprofen en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie (monitoring van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen).

Cholestyramine
Bij gelijktijdige toediening van ibuprofen en cholestyramine wordt de absorptie van ibuprofen vertraagd en verminderd (25%). De geneesmiddelen moeten met enkele uren tussentijd worden toegediend.

Corticosteroïden:
Verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie en bloedingen (zie rubriek 4.4).

Trombocytenaggregatieremmers en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):
Verhoogde kans op gastro-intestinale bloedingen (Zie rubriek 4.4).

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.

Digoxine, fenytoïne, lithium:
Gelijktijdig gebruik van Nurofen Retard 300 mg tabletten met verlengde afgifte 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.

Methotrexaat:
Er zijn aanwijzingen voor een mogelijke verhoging van de plasmaspiegel van methotrexaat. Het gebruik van ibuprofen binnen 24 uur voor of na toediening van methotrexaat kan leiden tot verhoogde concentraties van methotrexaat en een toename van de toxische werking ervan.

Ciclosporine:
Verhoogd risico op nefrotoxiciteit

Mifepriston:
Als NSAID's binnen 8-12 dagen na toediening van mifepriston worden gebruikt, kunnen deze het effect van mifepriston verminderen.

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.

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

Sulfonylureumderivaten

Klinische onderzoeken hebben interacties aangetoond tussen NSAID's en antidiabetica (sulfonylureumderivaten). Bij gelijktijdige toediening wordt monitoring van de bloedglucosewaarden aanbevolen.

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

Kruidenextracten (Ginkgo biloba)
Ginkgo in combinatie met NSAID's kan het risico op bloedingen verhogen.

Alcohol
Door gelijktijdig gebruik van alcohol en NSAID's kunnen werkzame stof-gerelateerde bijwerkingen ontstaan en kunnen met name effecten op het maagdarmkanaal of het centrale zenuwstelsel toenemen.

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 oligohydramnios veroorzaken als gevolg van nierfunctiestoornissen bij de foetus. Dit kan kort na het begin van de behandeling optreden en is gewoonlijk reversibel na het staken van de behandeling. Daarnaast zijn er meldingen van ductus arteriosus-vernauwing na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na het staken van de behandeling.

Gebruik van ibuprofen tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap dient daarom vermeden te worden, 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. Antenatale monitoring op oligohydramniose en ductus arteriosus-vernauwing dient te worden overwogen na blootstelling aan ibuprofen gedurende enkele dagen vanaf zwangerschapsweek 20. Ibuprofen dient te worden gestaakt als oligohydramniose of een ductus arteriosus-vernauwing wordt gevonden.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers:

- de foetus blootstellen aan:
  - cardiopulmonale toxiciteit (met premature sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
  - nierfunctiestoornissen (zie boven)

- de moeder en de neonaat aan het einde van de zwangerschap blootstellen aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, 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 (0,0008% van de oorspronkelijke dosis) in de moedermelk voorkomen. Tot op heden zijn er geen schadelijke effecten bekend op zuigelingen. Daarom kan een kortdurende behandeling met de aanbevolen dosis voor bestrijding van pijn en koorts tijdens het geven van borstvoeding plaatsvinden.

Vruchtbaarheid
Er zijn enkele aanwijzingen dat geneesmiddelen die de synthese van cyclo-xygenase/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 gebruik van machines

Nurofen Retard 300 mg tabletten met verlengde afgifte heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen bij de aanbevolen doses en duur van de behandeling.
Echter, omdat bij hogere doseringen ongewenste effecten op het centrale zenuwstelsel kunnen optreden zoals vermoeidheid en duizeligheid, kan het reactievermogen en het vermogen om actief deel te nemen aan het verkeer en machines te bedienen in geïsoleerde gevallen worden aangetast. Dit geldt in sterkere mate in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De volgende lijst met bijwerkingen omvat alle bijwerkingen die tijdens het 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 zetpillen.

Bij de volgende bijwerkingen moet rekening ermee worden gehouden dat deze voornamelijk dosisafhankelijk zijn en verschillen tussen individuen.

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).

Bijwerkingen die in verband zijn gebracht met ibuprofen staan hieronder vermeld, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 en <1/10), soms (≥1/1000 en <1/100), zelden (≥1/10.000 en <1/1000), zeer zelden

(<1/10.000) en niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklassen	***Frequentie***	***Bijwerking***
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden	Verergering van infectiegerelateerde ontstekingen (bijv. ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) is beschreven die samenvalt met het gebruik van niet-steroïde ontstekingsremmers. Dit houdt mogelijk verband met het werkingsmechanisme van de niet-steroïde ontstekingsremmers. Als er verschijnselen van een infectie optreden of als deze verergeren tijdens het gebruik van Nurofen 300 mg tabletten met verlengde afgifte, 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 kunnen zijn: 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	Soms	Overgevoeligheidsreacties met urticaria en jeuk, en ook astma-aanvallen (mogelijk met bloeddrukdaling).
	Zeer zelden	Ernstige, algemene overgevoeligheidsreacties. De symptomen kunnen zijn: zwelling van het gezicht, de tong en de larynx, dyspneu, tachycardie, hypotensie (anafylaxie, angio-oedeem of ernstige shock). Exacerbatie van astma en bronchospasme.
	Onbekend	Reactiviteit van de luchtwegen bestaande uit astma of dyspneu.
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. In dit geval moet de patiënt onmiddellijk een arts raadplegen en het gebruik van ibuprofen staken.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	Tinnitus, slechter horen
Hartaandoeningen	Zeer zelden	palpitaties, hartfalen, myocardinfarct
	Niet bekend	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Arteriële hypertensie, vasculitis
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Maagdarmklachten 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 membraneuze 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 huiduitslag
	Zeer zelden	Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) (inclusief exfoliatieve dermatitis,Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme 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	Nierweefselbeschadiging (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 gepaard kan gaan met acute nierinsufficiëntie. De nierfunctie dient regelmatig gecontroleerd te worden.
Onderzoeken	Zelden	Verminderde hemoglobinewaarden

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Er zijn overgevoeligheidsreacties gerapporteerd na behandeling met ibuprofen. Deze kunnen bestaan uit:
(a) niet-specifieke allergische reacties en anafylaxie
(b) reactiviteit van de luchtwegen, bestaande uit astma, verergering van astma, bronchospasmen, dyspneu of
(c) diverse huidreacties zoals pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem en, zeldzamer, exfoliatieve en bulleuze dermatosen (zoals epidermale necrolyse en erythema multiforme)

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 kinderen kan inname van meer dan 400mg/kg symptomen veroorzaken. Bij volwassenen is het dosis-effect minder duidelijk.

Symptomen
De meeste patiënten die klinisch relevante 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 ernstigere vergiftiging wordt toxiciteit waargenomen in het centrale zenuwstelsel, die zich presenteert als slaperigheid, soms opwinding 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 monitoring 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-steroïden; propionzuurderivaat
ATC-code: M01A E01

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten
Ibuprofen 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 trombocytenaggregatie.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen competitief het effect kan remmen van lage doseringen acetylsalicylzuur op de trombocytenaggregatie, wanneer deze gelijktijdig worden toegediend. Sommige farmacodynamische studies tonen aan dat, wanneer een enkele dosis ibuprofen van 400 mg werd ingenomen binnen 8 uur voor of 30 minuten na inname van acetylsalicylzuur met directe afgifte (81 mg), er een verminderd effect van de acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of trombocytenaggregatie optrad. Er zijn nog onzekerheden met betrekking tot de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, maar de mogelijkheid dat normaal, langdurig gebruik van ibuprofen de cardioprotectieve werking van lage doseringen acetylsalicylzuur kan verlagen, kan niet worden uitgesloten. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen worden geen relevante klinische effecten verwacht (zie rubriek 4.5).

In een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-dummy, parallelgroep, multiple-dose, actief en placebo gecontroleerd onderzoek naar tandpijn, toonde de Nurofen Retard 300 mg tabletten met verlengde afgifte prolonged release (PR)-groep die een enkele dosis van 2 tabletten (2 x 300 mg) nam, een statistisch significante en klinisch betekenisvolle pijnverlichting vergeleken met placebo vanaf 30 minuten die consistent aanhield tot 12 uur. De analgetische werking van PR (2 x 300 mg) gedoseerd op het tijdstip nul en 12 uur was aantoonbaar vergelijkbaar over een periode van 24 uur met die van immediate release (IR) (2 x 200 mg) gedoseerd op het tijdstip nul, 8 uur en 16 uur.

In de intent-to-treat (ITT) populatie waren de kleinste kwadraten (LS) gemiddelde standaardfout (SE) som van het verschil in pijnintensiteit (SPID) 12 uur-scores statistisch significant hoger in zowel de ibuprofen PR-groep als de ibuprofen IR-groep vergeleken met de placebogroep. De LS-gemiddelde-SPID24-scores waren vergelijkbaar en het verschil in LS-gemiddelden was niet statistisch significant bij analyse in de ITT-populatie.

De mediane (95% BI) tijd tot zinvolle pijnverlichting was sneller voor de ibuprofen IR-groep (0,99 [0,84, 1,21] uur), gevolgd door de ibuprofen PR-groep (1,25 [0,94, 1,54] uur) in vergelijking met de placebogroep (2,88 [1,98, niet te schatten] uur, P-waarde = 0,0075 en <0,0001 en voor respectievelijk de ibuprofen PR- en IR-groep).

Na 24 uur gebruikten de proefpersonen statistisch significant minder vaak pijnmedicatie in de PR-groep (25%) en de IR-groep (16%) in vergelijking met die in de placebogroep (82%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een enkelvoudige dosis werd T_{max} later waargenomen (3 uur vs. gewoonlijk ongeveer 1-2 uur) en daalden de plasmaconcentraties geleidelijker voor de 300 mg PR-tablet in vergelijking met een ibuprofen 200 mg IR-tablet, wat de verlengde afgifte-eigenschappen van de 300 mg PR-tablet bevestigt.

Na 12 uur resulteerde de toediening van een enkele dosis van 2 x 300 mg PR-tabletten in een algemeen vergelijkbare C_{max} en AUC_{0-12h} voor S-ibuprofen, vergeleken met de toediening van ibuprofen 200 mg tabletten met onmiddellijke afgifte om de 4 uur (3 toedieningen).

Voor de steady state vergelijkingen resulteerde de toediening van 2 x 300 mg PR tabletten om de 12 uur in een 35% lagere $C_{max,ss}$, een 20% lagere $AUC_{tau,ss}$ en een 31% hogere $C_{min,ss}$ en blootstelling over 24 uur ($AUC_{0-24h,ss}$), vergeleken met toediening van 2 x 200 mg ibuprofen immediate release tabletten om de 8 uur.
Vergelijkbare patronen werden waargenomen na een enkele dosis en bij steady state voor de R-isomeer en totaal ibuprofen. In het algemeen lieten de farmacokinetische parameters een vergelijkbare blootstelling zien bij vergelijking van een enkele dosis PR met meerdere doses IR van dezelfde totale dosis.

Toediening van een enkele dosis van 2 x 300 mg PR-tabletten met een vetrijk, calorierijk ontbijt resulteerde in een T_{max} van ongeveer 5,5 uur en een 52% hogere C_{max}. De hogere S-ibuprofen-piekplasmaconcentratie zal naar verwachting geen invloed hebben op de veiligheid van het product, aangezien de concentratie binnen het bereik ligt van de C_{max} na een standaard enkelvoudige dosis van 400 mg IR ibuprofen. Dienovereenkomstig kunnen de 300 mg PR-tabletten onafhankelijk van de voedselinname worden gedoseerd.

Distributie

Ibuprofen is voor 99% gebonden aan plasma-eiwitten. Ibuprofen wordt door het hele lichaam verspreid en diffundeert in de gewrichtsvloeistof. Beperkte gegevens wijzen erop dat ibuprofen in zeer lage concentraties wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Metabolisme

Ibuprofen wordt in de lever voornamelijk door hydroxylering en carboxylering gemetaboliseerd tot farmacologisch inactieve metabolieten. Meer dan 90% van de dosis wordt renaal geëlimineerd als metabolieten en hun conjugaten. Minder dan 1% wordt uitgescheiden als intacte ibuprofen.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 2 uur.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen relevante informatie

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern
Hypromellose (E464)
Microkristallijne cellulose (E460)
Silica, colloïdaal gehydrateerd (E551)
Croscarmellose natrium (E468)
Glycine (E640)
Stearinezuur (E570)

Omhulling:
Hypromellose (E464)
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol
Polysorbaat 80 (E433)

Polijstmiddel:
Carnaubawas (E903)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen bestaande uit PVC/alu/polyamide met aluminiumfolie als afdekking in een omdoos met 6, 8, 10, 12, 16, 20 en 24 tabletten. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Reckitt Benckiser Healthcare B.V.
Radarweg 60
1043 NT Amsterdam

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

RVG 128689

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2023

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 16 januari 2026.