

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nurofen voor Kinderen Zetpil-60, zepillen 60 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zetpil bevat 60 mg ibuprofen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zetpil

Witte tot bijna witte cilindrische zetpil.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de kortdurende symptomatische behandeling van matige tot gemiddelde pijn.

Voor de kortdurende symptomatische behandeling van koorts.

Het gebruik van Nurofen voor Kinderen Zetpil-60 wordt aanbevolen wanneer orale toediening niet mogelijk is, bijvoorbeeld in geval van overgeven.

Voor gebruik bij kinderen vanaf 6,0 kg lichaamsgewicht (3 maanden) tot 12,5 kg lichaamsgewicht (2 jaar).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Uitsluitend voor kortdurend gebruik.

Nurofen voor Kinderen Zetpil-60 is slechts geschikt voor gebruik bij kinderen vanaf 3 maanden met een minimum lichaamsgewicht van 6,0 kg. De maximum enkele dosis mag niet meer dan 10 mg ibuprofen per kg lichaamsgewicht bedragen. Het doseringsinterval moet minstens 6 uur bedragen. De maximum totale dosering per dag is 20-30 mg ibuprofen per kg lichaamsgewicht, verdeeld over 3 of 4 giften. Dit betekent voor:

Kinderen van 6 – 8 kg lichaamsgewicht (3 – 9 maanden): aan het begin van de behandeling 1 zetpil en zonodig na minimaal 6 – 8 uur weer 1 zetpil. Niet meer dan 3 zepillen mogen gegeven worden per 24 uur.

Kinderen van 8 – 12,5 kg lichaamsgewicht (9 maanden tot 2 jaar): aan het begin van de behandeling 1 zetpil en zonodig na minimaal 6 uur weer 1 zetpil. Niet meer dan 4 zetpillen mogen gegeven worden per 24 uur.

Nurofen voor Kinderen Zetpil-60 is gecontra-indiceerd voor kinderen met een lichaamsgewicht lager dan 6,0 kg (jonger dan 3 maanden) (zie rubriek 4.3).

Patiënten met renale of hepatische deficiëntie moeten eerst een arts raadplegen voordat Nurofen voor Kinderen Zetpil-60 gebruikt wordt.

Voor kinderen in de leeftijd van 3 tot 5 maanden dient een arts worden geraadpleegd wanneer de symptomen verergeren of ten laatste na 24 uur als de symptomen aanhouden.

Als dit geneesmiddel bij kinderen ouder dan 6 maanden langer dan 3 dagen gebruikt moet worden, of als de symptomen verergeren, dient een arts te worden geraadpleegd.

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 rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor rectale toediening.

4.3 Contra-indicaties

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

Patiënten die in het verleden overgevoeligheidsreacties hebben vertoond (bv. bronchospasmen, angio-oedeem, astma, rhinitis of urticaria), geassocieerd met acetylsalicylzuur, ibuprofen of andere niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's);

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, na eerder gebruik van NSAID's;

Patiënten met een bestaande of terugkerende maagzweer of maagdarmbloeding (twee of meer periodes van aangetoonde maagbloeding of maagzweer);

Patiënten met ernstig leverfalen, ernstig nierfalen of ernstig hartfalen;

Patiënten met een cerebrovasculaire bloeding 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);

Gedurende de laatste drie maanden van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Baby's met een gewicht lager dan 6 kg (jonger dan 3 maanden).

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere 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).

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.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met:

- systemische lupus erythematosus of gemengde bindweefsel ziekten (mixed connective tissue disease), vanwege een verhoogd risico van aseptische meningitis (zie rubriek 4.8);
- aangeboren stoornis van het porfyrimetabolisme (bijv. acute intermitterende porfyrie)
- maagdarmaandoeningen en chronische darmontstekingen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) (zie rubriek 4.8)
- een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartproblemen. Vochtretentie, hypertensie en oedeem zijn gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's.
- nieraandoeningen, omdat de nierfunctie kan verslechteren (zie rubriek 4.3 en 4.8)
- leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.8)
- direct na een zware operatieve ingreep
- 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
- bij patiënten die een allergische reactie vertonen op andere stoffen, aangezien er bij hen ook sprake is van een verhoogd risico van overgevoeligheidsreacties bij gebruik van Nurofen.

Andere NSAID's:

Het gebruik van Nurofen voor Kinderen Zetpil-60 gelijktijdig met NSAID's waaronder cyclooxygenase-2 selectieve remmers, dient te worden vermeden.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Nurofen 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 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.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire bijwerkingen:

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Nurofen voor Kinderen Zetpil-60. 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 is geboden (overleg met de arts of apotheker) voor aanvang van behandeling bij patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of hartfalen aangezien vochtretentie en oedeemvorming is gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van ibuprofen, vooral bij hoge doseringen (2400 mg per dag) en bij langdurig gebruik, geassocieerd kunnen worden met een klein toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld hartinfarct of beroerte). In het algemeen suggereren epidemiologische gegevens niet dat lage doseringen van ibuprofen (bijv. ≤ 1200 mg per dag) geassocieerd zijn met een toegenomen risico op hartinfarct.

Gastro-intestinale effecten:

Gastro-intestinale bloeding, zweer of perforatie die fataal kunnen zijn, zijn waargenomen met alle NSAID's. Deze waarnemingen waren op elk tijdstip tijdens de behandeling, met of zonder

waarschuwingssymptomen of een bekende voorgeschiedenis van ernstige maagdarmproblemen, en aandoeningen van het rectum of de anus.

Het risico op gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of maagperforaties is groter bij toegenomen NSAID doses, bij patiënten bekend met ulcera, met name indien ze reeds eerder bloedingen of perforaties hebben gehad (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten dienen met de laagst beschikbare dosis te beginnen.

Combinatie therapie met beschermende agentia (i.e. misoprostol of protonpompremmers) dient te worden overwogen bij deze patiënten en ook bij patiënten die gelijktijdig een lage dosis acetylsalicylzuur gebruiken of andere geneesmiddelen gebruiken die een verhoogd risico op maagdarmproblemen met zich mee brengen (zie verder en ook rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, met name ouderen, moeten elk ongewoon maagdarmprobleem (speciaal gastro-intestinale bloeding) doorgeven aan de arts vooral in het begin van de behandeling.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken waarbij het risico op ulceratie of maagbloeding kan toenemen zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropname remmers of trombocytenaggregatieremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Indien gastro-intestinale bloedingen of ulceraties optreden bij patiënten die Nurofen voor Kinderen Zetpil-60 gebruiken, moet de behandeling worden gestaakt.

NSAID's moeten met beleid worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van maagproblemen (ulceratieve colitis en de ziekte van Crohn), aangezien hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8- bijwerkingen).

Respiratoir:

Bronchospasme kan zich voordoen bij patiënten die lijden of hebben geleden aan bronchiale astma, chronische rhinitis, sinusitis, nasale poliepen of allergische aandoeningen.

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 moet de behandeling worden gestaakt. Afhankelijk van de verschijnselen moet gespecialiseerd personeel de medisch noodzakelijke maatregelen nemen.

Ibuprofen, het werkzame bestanddeel van Nurofen, kan tijdelijk de trombocytenfunctie remmen (trombocytenaggregatie). Daarom wordt aanbevolen patiënten met stollingsstoornissen nauwgezet te controleren.

In geval van langdurige toediening van Nurofen 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).

Bij gebruik van NSAID's kunnen door gelijktijdige alcoholinname aan het werkzame bestanddeel gerelateerde bijwerkingen toenemen, in het bijzonder die van het maag-darmkanaal en het centrale zenuwstelsel. Bij langdurig gebruik van hoge doses pijnstillers voor een indicatie die in deze bijsluiter

niet wordt vermeld, kunnen hoofdpijnen ontstaan die niet moeten worden bestreden met hogere doses van dit product.

Nauwkeurige controle van diurese en nierfunctie moet worden overwogen bij de behandeling van patiënten met hartfalen, nier- of leverinsufficiëntie, patiënten die diuretica krijgen of recentelijk een ingrijpende chirurgische ingreep hebben ondergaan gepaard gaand met vochtverlies.

Nieren:

Over het algemeen kan dagelijks gebruik van pijnstillers, met name de combinatie van verschillende pijnstillers, leiden tot blijvende schade aan de nieren met het risico op nierfalen (analgetische nefropathie).

Pediatrische patiënten:

Er bestaat een risico op een nierfunctiestoornis bij gedehydrateerde kinderen.

Verminderde vruchtbaarheid:

Zie rubriek 4.6.

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. 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 niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ibuprofen moet worden vermeden in combinatie met:

- Acetylsalicylzuur (aspirine): tenzij een lage dosis aspirine door een arts is voorgeschreven volgens de plaatselijke klinische praktijkstandaard, omdat het risico op bijwerkingen kan toenemen (zie rubriek 4.4).
- 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).

Er zijn aanwijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen het effect van laag gedoseerd acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstrooming kan remmen wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend. Echter op basis van de beperking van de gegevens en de onzekerheid bij het extrapoleren van *ex vivo* gegevens naar de klinische situatie, kan dit niet met zekerheid worden geconcludeerd over het regelmatige gebruik van ibuprofen. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen is een klinisch relevant effect onwaarschijnlijk (zie rubriek 5.1).

Ibuprofen moet (evenals andere NSAID's) met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met:

- Corticosteroïden: verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).
- Anticoagulantia. NSAID's kunnen de effecten van orale anticoagulantia (zoals warfarine) versterken (zie rubriek 4.4).

- Fenytoïne: Het gelijktijdig gebruik van Nurofen met fenytoïnepreparaten kan de serumspiegel van fenytoïne verhogen. Bij correct gebruik (de maximale dosering gedurende 3 dagen) is controle van de fenytoïnespiegel in serum doorgaans niet nodig.
- Trombocytenaggregatieremmers en selectieve serotonineheropname remmers (SSRI's): verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen (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 nierfunctiestoornis (bijvoorbeeld gedehydrateerde patiënten of ouderen met nierfunctiestoornis) kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer, bètablokker of angiotensine-II-antagonist en middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot verdere verslechtering van de nierfunctie, en mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. De combinatie moet dan ook met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende worden gehydrateerd en overwogen moet worden om na de start van gelijktijdige behandeling en daarna periodiek de nierfunctie te controleren. Diuretica kunnen het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen.
- Lithium. Er zijn aanwijzingen voor een mogelijke verhoging in plasmaspiegels van lithium. Bij correct gebruik (de maximale dosering gedurende 3 dagen) is controle van de lithiumspiegel in serum doorgaans niet nodig.
- Probenecide en sulfinpyrazon: Geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten, kunnen de uitscheiding van ibuprofen vertragen.
- Kaliumsparende diuretica: De gelijktijdige toediening van Nurofen en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie (controle van de kaliumspiegel in serum wordt aanbevolen).
- Hartglycosiden bv. Digoxine: NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de glomerulaire filtratiesnelheid verlagen en de glycosidespiegel in plasma verhogen. Gelijktijdig gebruik van Nurofen en digoxine kan de serumspiegel van deze geneesmiddelen verhogen. Bij correct gebruik (de maximale dosering gedurende 3 dagen) is controle van de digoxinespiegel in serum doorgaans niet nodig.
- Methotrexaat: Er zijn aanwijzingen voor een mogelijke verhoging in plasmaspiegels van methotrexaat. De toediening van Nurofen binnen 24 uur voor of na toediening van methotrexaat kan leiden tot verhoogde methotrexaatconcentraties en een toename van het toxische effect ervan.
- Tacromilus: Het risico op nefrotoxiciteit is verhoogd als beide geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven.
- Ciclosporine: Er zijn beperkte aanwijzingen voor een mogelijke interactie die kan leiden tot een verhoogd risico op nefrotoxiciteit.
- Zidovudine: Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico op haemarthroses en haematoma in HIV (+) haemofiliepatiënten die gelijktijdig behandeld worden met zidovudine en ibuprofen.
- 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 dieronderzoek tonen aan dat NSAID's het risico op convulsies door chinolonantibiotica kunnen verhogen. Bij patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken, kan er sprake zijn van een verhoogde kans op het ontstaan van convulsies.
- 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 prostaglandine synthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden.

Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op malformaties van het hart en gastroschisis na het gebruik van een prostaglandine synthese remmer in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformaties was toegenomen van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandine synthese remmers in dieren resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandine synthese remmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese.

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 gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als ibuprofen wordt gebruikt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren. 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 prostaglandine synthese remmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig constrictie/sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven); wat zich kan ontwikkelen tot renaal falen met oligohydramniose;

de moeder en neonaat, aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd; een antiaggregatie effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen;
- remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Om die reden dient ibuprofen niet te worden gebruikt tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Ibuprofen en zijn metabolieten kunnen in lage concentraties in de moedermelk terecht komen. Aangezien hiervan tot op heden geen schadelijke effecten op de neonaat bekend zijn, is het in het algemeen niet nodig om de borstvoeding te onderbreken voor een kortdurende behandeling van pijn en koorts in de aanbevolen dosering.

Vruchtbaarheid

Er zijn aanwijzingen dat werkzame stoffen die de cyclo-oxygenase/ prostaglandine synthese inhiberen verminderde vruchtbaarheid kunnen veroorzaken door een effect op de ovulatie. Dit is reversibel na het stoppen van de behandeling.

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

Bij kortdurend gebruik heeft Nurofen voor Kinderen Zetpil-60 geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

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 zetpillen.

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

Bijwerkingen die zijn geassocieerd met ibuprofen zijn hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van ibuprofen, vooral bij hoge doseringen (2400 mg per dag) en bij langdurig gebruik geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Er is melding gemaakt van exacerbatie van infectiegerelateerde ontstekingen (bv. ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) die samenvalt met het gebruik van niet-steroïde ontstekingsremmers. Dit hangt mogelijk samen met het werkingsmechanisme van NSAID's.

Als er verschijnselen van een infectie optreden of als deze verergeren tijdens het gebruik van Nurofen wordt de patiënt dan ook aangeraden onmiddellijk een arts te raadplegen. Er moet worden onderzocht of er een indicatie is voor anti-infectieuze/ antibiotische behandeling.

Bij langdurige behandeling moet het bloedbeeld regelmatig worden bepaald.

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

De patiënt moet worden geïnstrueerd gebruik van het geneesmiddel te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van hevige pijn in de bovenbuik, melaena of bloedbraken.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden	Exacerbatie van infectiegerelateerde ontstekingen (bijvoorbeeld de ontwikkeling van necrotiserende fasciitis), in uitzonderlijke gevallen kunnen zich tijdens een varicella-infectie ernstige huidinfecties en complicaties van de weke delen voordoen.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	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.
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Psychotische reacties, depressie
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoelighedsreacties, bestaand uit ¹ :
	Soms	Urticaria en pruritus
	Zeer zelden	Ernstige overgevoelighedsreacties. Deze kunnen zich presenteren als gezichtsoedeem, zwelling van de tong en het inwendige van het strottenhoofd, dyspnoe, snelle hartslag, bloeddrukdaling (anafylaxie, angio-oedeem of ernstige shock). Exacerbatie van astma
	Niet bekend	Reactiviteit van de luchtwegen, bestaand uit astma, bronchospasme of dyspnoe
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Stoornissen van het centrale zenuwstelsel zoals hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid
	Zeer zelden	Aseptische meningitis ²
Oogaandoeningen	Soms	Visusstoornissen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	Tinnitus
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Hartfalen, palpitations en oedeem, myocardinfarct
	Niet bekend	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie, vasculitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	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, perforatie of bloeding. Ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4), gastritis, plaatselijke rectale irritatie.
	Zeer zelden	Oesofagitis, vorming van intestinale diafragma-achtige vernauwingen, pancreatitis.
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Leverfunctiestoornis, leverbeschadiging, in het

		bijzonder bij langdurige behandeling, leverfalen, acute hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Diverse vormen van huiduitslag
	Zeer zelden	Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) (inclusief exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme en toxische epidermale necrolyse), alopecia
	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.
	Zeer zelden	Oedeemvorming, in het bijzonder bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die gepaard kan gaan met acute nierinsufficiëntie.
Onderzoeken	Zelden	Verminderde hemoglobinewaarden

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

¹ Overgevoelighedsreacties werden gemeld naar aanleiding van behandeling met ibuprofen. Deze kunnen bestaan uit (a) aspecifieke 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).

² Het pathogene mechanisme van geneesmiddel-geïnduceerde aseptische meningitis wordt niet volledig begrepen. De beschikbare gegevens van NSAID-gerelateerde aseptische meningitis duiden echter op een immuunreactie (gebaseerd op een tijdelijk verband met inname van het geneesmiddel, en het verdwijnen van de symptomen na het staken van het geneesmiddel).

Opgemerkt wordt, dat bij patiënten met bestaande auto-immuun stoornissen (zoals systemische lupus erythematosus, mixed connective tissue disease) er gedurende behandeling met ibuprofen enkele gevallen van symptomen van aseptische meningitis (zoals een stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts en desoriëntatie) zijn waargenomen.

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

Een dosering van meer dan 200 mg/kg vormt een risico voor het ontstaan van toxiciteit.

a) Symptomen van overdosering

De symptomen van overdosering kunnen zijn: misselijkheid, overgeven, abdominale pijn, of, zeldzamer, diarree. Nystagmus, wazig zien, tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloeding kunnen ook optreden. Langdurig gebruik in een hogere dosering dan aanbevolen of overdosering kan leiden tot renale tubulaire acidose en hypokaliëmie. In ernstigere gevallen van vergiftiging is toxiciteit in

het centrale zenuwstelsel waargenomen, die zich manifesteert als vertigo, duizeligheid, sufheid, incidenteel excitatie en desoriëntatie, bewustzijnsverlies of coma. Incidenteel kunnen patiënten convulsies ontwikkelen. Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden. Hypothermie en hyperkaliëmie kan optreden en de prothrombintijd/INR kan verlengd worden, waarschijnlijk veroorzaakt door interferentie met de werking van circulerende stollingsfactoren. Acut nierfalen, leverbeschadiging, hypotensie, ademhalingsdepressie en cyanose kunnen optreden. Bij astmatische patiënten kan exacerbatie van astma optreden.

b) Therapeutische maatregelen bij overdosering
Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend en omvat het vrijhouden van de luchtwegen en controle van de cardiale en vitale functies totdat de patiënt stabiel is. Frequente en langdurige convulsies dienen te worden behandeld met intraveneus diazepam of lorazepam. Geef in geval van astma bronchodilatoren. Raadpleeg voor medisch advies het nationale vergiftigingen informatiecentrum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Ontstekingsremmers en antirheumatica, niet-steroiden; propionzuurderivaten.

ATC code: M01AE01

Ibuprofen is een niet-steroïde ontstekingsremmend geneesmiddel (NSAID) waarvan de effectiviteit is aangetoond in standaard dierexperimentele ontstekingsremming modellen door remming van de prostaglandine synthese. In mensen vermindert ibuprofen ontstekingspijn, zwelling en koorts. Verder heeft ibuprofen een reversibel inhiberend effect op de bloedplaatjes aggregatie.

De klinische effectiviteit van ibuprofen is aangetoond bij de behandeling van matige tot gemiddelde pijn zoals pijn van doorkomende tanden, kiespijn, oorpijn, keelpijn, hoofdpijn, pijn na operaties, letsel van weke delen en koorts, inclusief koorts optredend na vaccinatie, alsook koorts en pijn bij verkoudheid en griep.

Er zijn aanwijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen het effect van laag gedoseerd acetylsalicylzuur op de trombocytenaggregatie kan remmen wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend. In een studie, waarin een eenmalige dosis van 400 mg ibuprofen 8 uur vóór of 30 minuten na een snel oplosbare vorm van acetylsalicylzuur (81 mg) werd ingenomen, trad een verminderd effect op de vorming van tromboxaan of de trombocytenaggregatie op. Echter op basis van de beperking van de gegevens en de onzekerheid bij het extrapoleren van *ex vivo* gegevens naar de klinische situatie, kan dit niet met zekerheid worden geconcludeerd over het regelmatige gebruik van ibuprofen. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen is een klinisch relevant effect onwaarschijnlijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na rectale toediening wordt ibuprofen snel en bijna volledig geabsorbeerd met mediane piek plasma concentraties die bereikt worden na 0,75 uur na toediening van een zetpil van 60 mg.

Ibuprofen wordt sterk aan plasma-eiwitten gebonden en diffundeert naar de synoviale vloeistof.

Ibuprofen wordt gemetaboliseerd in de lever in voornamelijk twee metabolieten, die primair worden uitgescheiden via de nieren – als zodanig of als voornaamste conjugaten - tezamen met een verwaarloosbare hoeveelheid onveranderd ibuprofen. Excretie door de nieren is zowel snel als volledig.

Eliminatie halfwaardetijd is ongeveer 2 uur.

Geen significant verschil in farmacokinetisch profiel wordt gezien bij ouderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen in dierexperimenten is voornamelijk waargenomen als laesies en ulceraties in het maagdarmkanaal. *In vitro* en *in vivo* studies gaven geen klinisch relevant bewijs voor een potentiële mutageniciteit van ibuprofen. Bij studies in ratten en muizen werd geen bewijs gevonden voor carcinogene effecten van ibuprofen. Ibuprofen leidde tot inhibitie van de ovulatie bij konijnen en verminderde implantatie in verschillende diersoorten (konijn, rat, muis). Experimentele studies bij ratten en muizen hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert. Na toediening van toxische doses trad een verhoogde frequentie van misvormingen op (ventrikelseptumdefect) in de nakomelingen van ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hard vet.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking, aluminiumfolie.

Verpakkingsgroottes: 1, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 en 20 zetpillen. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijdering

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 33132

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juli 2007

Datum van laatste verlenging: 18 januari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.9: 23 april 2025