SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NUROFEN 200, 200 mg omhulde tabletten
NUROFEN 200 Fastcaps, 200 mg zachte capsules
NUROFEN 400, 400 mg omhulde tabletten
NUROFEN 400 Fastcaps, 400 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nurofen 200 en Nurofen 200 Fastcaps: ibuprofen 200 mg
Nurofen 400 en Nurofen 400 Fastcaps: ibuprofen 400 mg

Hulpstoffen met bekend effect:
Nurofen 200: sucrose 116,1 mg per tablet
Nurofen 400: sucrose 232,2 mg per tablet
natrium 34,7 mg per tablet
Nurofen 200 Fastcaps: Ponceau 4R (E124) 0,485 mg en sorbitol 22,3 mg per capsule.
Nurofen 400 Fastcaps: Ponceau 4R (E124) 0.79 mg en sorbitol 36,6 mg per capsule. Elke capsule is ongeveer 10,3 mm breed en ongeveer 16,9 mm lang.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

- Nurofen 200, omhulde tabletten zijn witte tot gebroken witte, met sucrose omhulde biconvexe tabletten, langs één zijde bedrukt in het zwart met "Nurofen".
- Nurofen 200 Fastcaps zijn rode, transparante, zachte gelatine capsules met identificatie bedrukking in het wit.
- Nurofen 400, omhulde tabletten zijn witte, met sucrose omhulde biconvexe tabletten, langs één zijde bedrukt in het rood met "Nurofen 400".
- Nurofen 400 Fastcaps zijn rode, ovale transparante, zachte gelatine capsules met identificatie bedrukking in het wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van milde tot matige pijn.
Symptomatische behandeling van koorts.

Nurofen 200, Nurofen 200 Fastcaps, Nurofen 400 en Nurofen 400 Fastcaps zijn geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Niet voor gebruik bij kinderen onder de 12 jaar.

Nurofen 200 en Nurofen 200 Fastcaps

Volwassenen en adolescent vanaf 12 jaar: startdosis 1 à 2 omhulde tabletten of capsules (200 mg à 400 mg ibuprofen), daarna indien nodig 1 à 2 omhulde tabletten of capsules (200 mg – 400 mg) om de 4 à 6 uur. Niet meer dan 2 tabletten of capsules (400 mg) per inname en 6 tabletten of capsules (1 200 mg) per 24 uur.

Nurofen 400 – Nurofen 400 Fastcaps
Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar: startdosis 1 tablet of capsule (400 mg), daarna indien nodig 1 tablet of capsule (400 mg) om de 4 à 6 uur. Niet meer gebruiken dan 1 tablet of capsule (400 mg) per inname en dan 3 tabletten of capsules (1 200 mg) per 24 uur.

Ouderen: aanpassing van de dosering is niet nodig.

Alleen geschikt voor gebruik op korte termijn.

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

Als het product bij volwassenen langer nodig is dan 3 dagen in geval van koorts of langer dan 4 dagen bij de behandeling van pijn of als de symptomen verergeren, moet de patiënt de raad krijgen om een arts te raadplegen.

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

Wijze van toediening:
Voor oraal gebruik.

Nurofen 200 – Nurofen 200 Fastcaps
Omhulde tabletten: 1 of 2 omhulde tabletten innemen met een half glas water.
Capsules: 1 of 2 capsules innemen met een half glas water.

Nurofen 400 – Nurofen 400 Fastcaps
Omhulde tabletten: 1 omhulde tablet innemen met een half glas water.
Capsules: 1 capsule innemen met een half glas water.

Aan patiënten met een gevoelige maag wordt aangeraden Nurofen in te nemen tijdens een maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

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

Patiënten die in het verleden overgevoeligheidsreacties (zoals bronchospasmen, astma, rhinitis, angio-oedeem of urticaria) hebben vertoond in samenhang met acetylsalicylzuur, ibuprofen of andere niet steroïdale ontstekingsremmende middelen.

Patiënten met ernstig leverfalen, ernstig nierfalen of ernstig hartfalen (NYHA Klasse IV).

Voorgeschiedenis van maag-darmbloeding of –perforatie bij vroegere behandeling met NSAID.

Actief peptisch ulcus/bloeding, of een voorgeschiedenis van recidiverende, ulcus/bloeding (twee of meer onderscheiden episodes van bewezen ulceratie of bloeding).

Patiënten met een cerebrovasculaire of andere actieve bloeding.

Patiënten met onopgehelderde stoornissen van de bloedvorming.

Patiënten met een ernstige uitdroging (veroorzaakt door braken, diarree of onvoldoende vochtinname).

Tijdens het laatste trimester van de zwangerschap (zie ook rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen kunnen worden beperkt door de laagste werkzame dosis te gebruiken tijdens een zo kort mogelijke periode om de symptomen onder controle te houden (zie verder voor gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's).

Ouderen: ouderen vertonen vaker bijwerkingen op NSAID's, vooral maag-darmbloeding en -perforatie, die fataal kunnen zijn. Ouderen lopen een hoger risico op de gevolgen van bijwerkingen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met:

- Systemische lupus erythematosus of met gemengde bindweefselziekte, gezien het hogere risico op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).
- Aangeboren stoornis van het porfyrinemetabolisme (bv. acute intermitterende porfyrie).
- Maag-darmaandoeningen en chronische inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) (zie rubriek 4.8).
- Een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen, aangezien vochtretentie en oedeem werden gerapporteerd bij behandeling met NSAID's.
- Nierinsufficiëntie omdat de nierfunctie verder kan verslechteren (zie rubriek 4.3 en 4.8).
- Leverdisfunctie (zie rubriek 4.3 en 4.8).
- Meteen na een zware operatie.
- Hooikoorts, neuspoliepen of chronisch obstructief longlijden, omdat die patiënten een hoger risico lopen op optreden van allergische reacties. Die kunnen zich voordoen als astma-aanvallen (zogeheten astma op pijnstillers), Quincke-oedeem of urticaria.
- Bij patiënten die al allergisch gereageerd hebben op andere substanties aangezien er ook een hoger risico op overgevoeligheidsreacties is als die patiënten Nurofen gebruiken.

Andere NSAID's: Het gebruik van Nurofen met concomiterende NSAID's, met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, moet 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 effecten:
Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Nurofen. 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 de start van de behandeling bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen omdat vochtretentie, hypertensie en oedeem werden gerapporteerd bij behandeling met NSAID's.

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 effecten: GI bloeding, ulceratie of perforatie, die fataal kunnen zijn, zijn gerapporteerd met alle NSAID's om het even wanneer tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of voorgeschiedenis van ernstige GI evenementen.
Het risico op GI bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij hogere dosering van het NSAID, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, vooral indien gecompliceerd met een bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Die patiënten moeten de behandeling starten met de laagste beschikbare dosering.

Bij die patiënten moet een combinatietherapie met beschermende middelen (bv. misoprostol of protonpompremmers) worden overwogen, evenals bij patiënten die tevens behoefte hebben aan acetylsalicylzuur in lage dosering of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinale risico waarschijnlijk verhogen (zie rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van GI toxiciteit, vooral ouderen, moeten eventuele ongewone abdominale symptomen (vooral GI bloeding) rapporteren, vooral in de beginstadia van de behandeling.

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

Als een GI bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die Nurofen krijgen, moet de behandeling worden stopgezet.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van NSAID's aan patiënten met een voorgeschiedenis van maag-darmziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) omdat die aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's): ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's), waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), hetgeen levensbedreigend of fataal kan zijn, zijn gemeld in verband met het gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.8). De meeste van deze reacties deden zich voor binnen de eerste maand.
Als er tekenen en symptomen optreden die kunnen wijzen op deze reacties, moet ibuprofen onmiddellijk worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling worden overwogen (zoals van toepassing).

Uitzonderlijk kan varicella leiden tot ernstige infectieuze complicaties van de huid en de weke weefsels. Het is raadzaam Nurofen niet te gebruiken in geval van varicella.

Respiratoir: er kan een bronchospasme worden uitgelokt bij patiënten met (een voorgeschiedenis van) bronchiaal astma of allergische ziekte.

Andere opmerkingen: zeer zelden worden ernstige acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoeligheidsreactie na inname/toediening van Nurofen moet de behandeling worden stopgezet. Afhankelijk van de symptomen moeten de medisch vereiste maatregelen worden genomen door gespecialiseerd personeel.

Ibuprofen, de werkzame stof in Nurofen, kan tijdelijk de bloedplaatjesfunctie (aggregatie van plaatjes) remmen. Daarom wordt aanbevolen patiënten met stollingsstoornissen zorgvuldig te volgen.

Bij langdurige toediening van Nurofen moeten de leverwaarden, de nierfunctie en het aantal bloedcellen regelmatig worden gecontroleerd.

Langdurig gebruik van onverschillig welk type pijnstiller voor hoofdpijn kan de hoofdpijn verergeren. Als die situatie zich voordoet of wordt vermoed, moet medisch advies worden gevraagd en moet de behandeling worden stopgezet. De diagnose van medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH) moet worden vermoed bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of wegens) regelmatig gebruik van geneesmiddelen voor hoofdpijn.

Bij concomiterend gebruik van alcohol kunnen de bijwerkingen van de werkzame stof, vooral de bijwerkingen op het maag-darmkanaal of het centrale zenuwstelsel, toenemen bij gebruik van NSAID's.

Renaal: over het algemeen kan frequent gebruik van pijnstillers, vooral van een combinatie van verschillende pijnstillende werkzame stoffen, leiden tot een permanente beschadiging van de nieren met een risico op nierinsufficiëntie (analgeticanefropathie).

Pediatrische patiënten: er is een risico op nierstoornissen bij uitgedroogde adolescenten.
Bij dehydratatie moet men er op toezien dat voldoende vocht ingenomen wordt. Speciale aandacht is nodig bij kinderen met ernstige dehydratatie, bv. bij diarree.

Stoornis van de vrouwelijke vruchtbaarheid: zie rubriek 4.6.

Productspecifieke waarschuwingen

NUROFEN 200 omhulde tabletten en NUROFEN 400 omhulde tabletten bevatten sucrose:
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit middel niet te gebruiken.

NUROFEN 200 Fastcaps en NUROFEN 400 Fastcaps bevatten sorbitol:
Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding. Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

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

NUROFEN 200 omhulde tabletten bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

NUROFEN 400 omhulde tabletten bevatten 34,7 mg (of 1,51 mmol) natrium per dosis (1 tablet), overeenkomend met 1,73 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie
Ibuprofen moet worden vermeden in combinatie met:
Acetylsalicylzuur
Gelijktijdige behandeling van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt meestal niet aangeraden omdat het de kans op bijwerkingen vergroot.

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

Acetylsalicylzuur (ASZ): tenzij ASZ in lage dosering (volgens de lokale klinische standaardpraktijk) door een arts werd aangeraden, aangezien dat het risico op bijwerkingen kan verhogen (zie rubriek 4.4).

Andere NSAID's met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers: vermijd concomiterend gebruik van twee of meer NSAID's, aangezien dat het risico op bijwerkingen kan verhogen (zie rubriek 4.4).

Net zoals bij andere NSAID's is voorzichtigheid geboden bij gebruik van ibuprofen in combinatie met:
- Corticosteroïden: hoger risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).
- Anticoagulantia: NSAID's kunnen het effect van anticoagulantia zoals warfarine verhogen (zie rubriek 4.4).
- Fenytoïne: concomiterend gebruik van Nurofen met fenytoïnepreparaten kan de serumspiegels van die geneesmiddelen verhogen. Bij correct gebruik (gedurende hoogstens 4 dagen) is een controle van de serumspiegel van fenytoïne in de regel niet vereist.
- Antiplaatjesmiddelen en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): hoger risico op maag-darmbloeding (zie rubriek 4.4).
- Antihypertensiva (ACE-remmers, bètablokkers en angiotensine II-receptorantagonisten) en diuretica: NSAID's kunnen de effecten van die geneesmiddelen verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. uitgedroogde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer, een bètablokker of een angiotensine II-receptorantagonist en geneesmiddelen die het cyclo-oxygenase remmen, resulteren in een verdere verslechtering van de nierfunctie met mogelijk een acute nierinsufficiëntie, die gewoonlijk reversibel is. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van de combinatie, vooral bij ouderen. De patiënten moeten voldoende vocht innemen en na de start van een concomiterende behandeling en periodiek daarna moet worden overwogen om de nierfunctie te monitoren. Diuretica kunnen het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen.
- Hartglycosiden zoals digoxine: NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de GFR verlagen en de plasmaglycosidespiegel verhogen. Concomiterend gebruik van Nurofen en digoxinepreparaten kan de serumspiegels van die geneesmiddelen verhogen. Bij correct

gebruik (gedurende hoogstens 4 dagen) is een controle van de serumspiegel van digoxine in de regel niet vereist.
- Ciclosporine: hoger risico op nefrotoxiciteit.
- Lithium: er zijn aanwijzingen van een mogelijke stijging van de plasmaconcentraties van lithium. Bij correct gebruik (gedurende hoogstens 4 dagen) is een controle van de serumspiegel van lithium in de regel niet vereist.
- Probenecide en sulfinpyrazon: geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten, kunnen de excretie van ibuprofen vertragen.
- Kaliumsparende diuretica: concomiterende toediening van Nurofen en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie (controle van het serumkalium wordt aanbevolen).
- Methotrexaat. Er zijn aanwijzingen van een mogelijke stijging van de plasmaconcentraties van methotrexaat. Toediening van Nurofen minder dan 24 uur voor of na toediening van methotrexaat kan de concentratie van methotrexaat en de toxiciteit ervan verhogen.
- Zidovudine. Er zijn aanwijzingen van een verhoogd risico op hemartrose en hematoom bij hiv-positieve hemofiliepatiënten die een behandeling krijgen met zidovudine én ibuprofen.
- Sulfonylureumderivaten: in klinische studies werden interacties vastgesteld tussen niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen en antidiabetica (sulfonylureumderivaten). Hoewel er tot nog toe geen interacties werden beschreven tussen ibuprofen en sulfonylureumderivaten, wordt veiligheidshalve aanbevolen om de bloedglucosewaarden te checken bij concomiterende inname.
- Tacrolimus: mogelijk hoger risico op nefrotoxiciteit als NSAID's samen worden gegeven met tacrolimus.
- Chinolonantibiotica: diergegevens wijzen erop dat NSAID's het risico op convulsies bij gebruik van chinolonantibiotica kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's en chinolonen innemen, lopen een hoger risico op ontwikkeling van convulsies.
- CYP2C9-remmers: concomiterende toediening van ibuprofen met CYP2C9-remmers kan de blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9-substraat) verhogen. In een studie met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers) werd een stijging van de blootstelling aan S(+)-ibuprofen met ongeveer 80 tot 100% aangetoond. Een verlaging van de dosering van ibuprofen moet worden overwogen als krachtige CYP2C9-remmers concomiterend worden toegediend, vooral als ibuprofen in hoge dosering wordt toegediend samen 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 embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens van epidemiologische studies wijzen op een hoger risico op miskraam, cardiale misvormingen en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in het begin van de zwangerschap.

Het absolute risico op cardiovasculaire misvormingen steeg van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Het risico zou stijgen met de dosering en de duur van de behandeling. Bij dieren resulteert toediening van een prostaglandinesyntheseremmer in meer verlies voor en na inplanting en een hogere embryofoetale sterfte. Bovendien werd een verhoogde incidentie van allerhande misvormingen waaronder cardiovasculaire misvormingen gerapporteerd bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen tijdens de periode van de organogenese.
Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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 het tweede trimester van de zwangerschap worden gegeven tenzij het duidelijk noodzakelijk is. Als ibuprofen wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste en het tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosering zo

laag mogelijk worden gehouden en de behandeling zo kort mogelijk. Prenatale controle voor oligohydramnion en constrictie van de ductus arteriosus moet worden overwogen na blootstelling aan Nurofen 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 (voortijdige constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- een stoornis van de nierfunctie (zie hierboven), die kan evolueren tot nierfalen met oligo-hydramnion;

de moeder en de pasgeborene op het einde van de zwangerschap, aan:
- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een aggregatieremmend effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
- remming van de baarmoedercontracties met daardoor een uitstel van of langere arbeid. Ibuprofen is dan ook gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding
Ibuprofen en zijn metabolieten verschijnen in lage concentraties in de moedermelk. Tot dusver zijn geen schadelijke effecten bij zuigelingen bekend. Daarom is het bij een korte behandelingen met de aanbevolen dosering voor pijn en koorts doorgaans niet nodig de borstvoeding te onderbreken.

Vruchtbaarheid
Er zijn aanwijzingen dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/de prostaglandinesynthese remmen, de vruchtbaarheid van de vrouw kunnen verstoren door een effect op de ovulatie. Dat is omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen
Bij een kort gebruik heeft Nurofen geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen
De lijst van de volgende bijwerkingen omvat alle bijwerkingen die werden beschreven bij behandeling met ibuprofen, ook bij reumapatiënten die gedurende lange tijd met hoge doseringen werden behandeld. De vermelde frequenties, die ook zeer zeldzame rapporten omvatten, hebben betrekking op een kort gebruik van dagdoseringen tot hoogstens 1 200 mg ibuprofen per os en hoogstens 1 800 mg in de vorm van suppositoria.

Wat de volgende bijwerkingen betreft, moet er rekening mee worden gehouden dat ze overwegend dosisafhankelijk zijn en kunnen variëren van het ene individu tot het andere.

De bijwerkingen die opgetreden zijn met ibuprofen worden hieronder opgesomd volgens de systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1 000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10 000 tot <1/1 000), zeer zelden (<1/10 000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

De bijwerkingen die het vaakst worden gezien, zijn van gastro-intestinale aard. De bijwerkingen zijn veelal dosisafhankelijk, en vooral het risico op gastro-intestinale bloeding, dat afhangt van de doseringsvork en de duur van de behandeling. Peptische ulcera, perforatie of GI bloeding, soms met fatale afloop, vooral bij ouderen, zijn mogelijk (zie rubriek 4.4). Nausea, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melena, hematemesis, ulceratieve stomatitis,

exacerbatie van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) werden gerapporteerd na toediening. Minder vaak werd gastritis waargenomen.

Oedeem, hypertensie en hartfalen werden gerapporteerd bij behandeling met NSAID's.

Klinische studies wijzen erop dat 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).

Exacerbatie van aan een infectie gerelateerde ontstekingen (zoals ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) zijn beschreven tijdens het gebruik van niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen. Dat hangt mogelijk samen met het werkingsmechanisme van niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen.

Als er tekenen van een infectie optreden of als die tekenen verergeren tijdens gebruik van Nurofen, moet de patiënt meteen naar een arts gaan. Er moet worden onderzocht of er een indicatie is voor behandeling met anti-infectieuze middelen/antibiotica.

Het aantal bloedcellen moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens een langetermijnbehandeling.

Patiënten moeten de instructie krijgen om meteen een arts in te lichten en te stoppen met Nurofen als een van de symptomen van overgevoeligheidsreacties optreedt. Dat kan zelfs bij het eerste gebruik gebeuren. Onmiddellijke bijstand van een arts is vereist.

De patiënt moet weten dat hij het geneesmiddel moet stopzetten en onmiddellijk naar een arts moet gaan als hij hevige pijn in de bovenbuik, melena of hematemesis vertoont.

Systeem-/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden	Exacerbatie van een ontsteking als gevolg van een infectie (vb. ontstaan van necrotiserende fasciitis), in uitzonderlijke gevallen kunnen ernstige huidinfecties en complicaties van de weke weefsels optreden tijdens een varicella-infectie.
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zeer zelden	Hematopoëtische stoornissen (anemie, leukopenie, trombopenie, pancytopenie, agranulocytose). De eerste tekenen zijn: koorts, keelpijn, oppervlakkige mondulcera, griepachtige symptomen, ernstige uitputting, neus- en huidbloeding en blauwe plekken. In dergelijke gevallen moet de patiënt de raad krijgen om het geneesmiddel stop te zetten, om zelfmedicatie met pijnstillers en koortswerende middelen te vermijden en om een arts te raadplegen.
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Psychotische reacties, depressie.
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheidsreacties bestaande uit [1]:
	Soms	Urticaria en pruritus.

	Zeer zelden	Ernstige overgevoeligheidsreacties. Mogelijke symptomen zijn: zwelling van het gezicht, de tong, de larynx, dyspneu, tachycardie, hypotensie (anafylaxie, angio-oedeem of ernstige shock). Exacerbatie van astma.
	Niet bekend	Reactiviteit van de luchtwegen waaronder astma, bronchospasme of dyspneu.
Zenuwstelsel-aandoeningen	Soms	Stoornissen van het centrale zenuwstelsel zoals hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid of vermoeidheid.
	Zeer zelden	Aseptische meningitis[2].
Oogaandoeningen	Soms	Gezichtsstoornissen.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	Tinnitus.
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Hartfalen, palpitaties en oedeem, myocardinfarct.
	Niet bekend	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie, vasculitis.
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Vaak	Gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, misselijkheid en dyspepsie. Diarree, flatulentie, constipatie, zuurbranden, braken en licht gastro-intestinaal bloedverlies dat in uitzonderlijke gevallen anemie kan veroorzaken.
	Soms	Maag-darmulcera, -perforatie of GI bloeding. Ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4), gastritis.
	Zeer zelden	Oesofagitis en vorming van diafragma-achtige darmstricturen, pancreatitis.
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Leverdisfunctie, leverbeschadiging, vooral bij een langdurige behandeling, leverfalen, acute hepatitis.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Allerhande soorten huiduitslag.
	Zeer zelden	Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse), alopecie.
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Fotosensitiviteitsreacties

Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Zelden kunnen ook beschadiging van het nierweefsel (papilnecrose) en een stijging van de ureumconcentraties in het bloed optreden.
	Zeer zelden	Vorming van oedeem, vooral bij patiënten met arteriële hypertensie of nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis die gepaard kan gaan met acute nierinsufficiëntie.
Onderzoeken	Zelden	Gedaald hemoglobinegehalte.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
[1]Er zijn overgevoeligheidsreacties gemeld na behandeling met ibuprofen. Die kunnen bestaan uit (a) niet-specifieke allergische reactie en anafylaxie, (b) reactiviteit van de luchtwegen bestaande uit astma, verergering van astma, bronchospasme of dyspneu, of (c) allerhande huidaandoeningen, waaronder verschillende soorten huiduitslag, jeuk, urticaria, purpura, angio-oedeem en zeldzamer exfoliatieve en bulleuze dermatosen (zoals toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom en erythema multiforme).

[2]Het pathogene mechanisme van geneesmiddelengeïnduceerde aseptische meningitis is niet volledig bekend. De beschikbare gegevens over aan NSAID-gerelateerde aseptische meningitis wijst echter in de richting van een immuunreactie (gezien een verband in de tijd met de inname van de geneesmiddelen en het verdwijnen van de symptomen na stopzetting van de geneesmiddelen). Opmerkelijk is dat in individuele gevallen symptomen van aseptische meningitis (zoals stijve nek, hoofdpijn, nausea, braken, koorts of desoriëntatie) waargenomen zijn tijdens behandeling met ibuprofen bij patiënten met een bestaande auto-immuunziekte (zoals systemische lupus erythematosus en gemengde bindweefselziekte).

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 nationale meldsysteem.

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten www.fagg.be
Afdeling Vigilantie :
Website: www.eenbijwerkingmelden.be E-mail: adr@fagg-afmps.be
Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Bij kinderen kan ingestie van meer dan 400 mg/kg symptomen veroorzaken. Bij volwassenen is het dosis-responseffect minder duidelijk. De halfwaardetijd bij een overdosering is 1,5 - 3 uur.

Symptomen:
De meeste patiënten die klinisch belangrijke hoeveelheden NSAID's hebben ingeslikt, zullen enkel nausea, braken, buikpijn en minder vaak diarree ontwikkelen. Tinnitus, hoofdpijn en maag-darmbloeding zijn ook mogelijk. Bij een ernstigere intoxicatie wordt toxiciteit van het centrale zenuwstelsel gezien met vertigo, duizeligheid, sufheid, af en toe opwinding, desoriëntatie of coma. Af en toe ontwikkelen patiënten convulsies. Bij een ernstige vergiftiging kan hyperkaliëmie en metabole acidose optreden en kan de protrombinetijd/INR toenemen, waarschijnlijk door interferentie met de effecten van circulerende stollingsfactoren. Langdurig gebruik in doses hoger dan aanbevolen of overdosering kan resulteren in renale tubulaire acidose en hypokaliëmie. Acuut

nierfalen, leverbeschadiging, hypotensie, respiratoire depressie en cyanose kunnen optreden. Verergering van astma is mogelijk bij astmalijders. Nystagmus, wazig zicht en bewustzijnsverlies.

Behandeling:
Er bestaat geen specifiek antidotum.

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend en omvat het vrijhouden van de luchtwegen en controle van de cardiale en vitale tekenen tot de patiënt stabiel is. Overweeg orale toediening van actieve kool of een maagspoeling als de patiënt zich aanmeldt binnen 1 uur na inname van een potentieel toxische hoeveelheid. Als ibuprofen al is geabsorbeerd, kunnen alkalische substanties worden toegediend om de excretie van ibuprofenzuur in de urine te verhogen. Indien frequent of langdurig, moeten convulsies worden behandeld met intraveneus diazepam of lorazepam. Geef bronchodilatatoren voor astma. Er moet contact worden opgenomen met het lokale antigifcentrum voor medisch advies (070/245 245).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-inflammatoire en antireumatische producten, niet steroïde; propionzuur derivaten.
ATC code: M01AE01.

IBUPROFEN bezit analgetische, antipyretische en anti-inflammatoire eigenschappen. De analgetische dosis bedraagt 200 tot 400 mg per inname met een maximum van 1,2 g per dag. Het anti-inflammatoir effect komt pas tot uiting bij doses die hoger zijn dan de analgetische/antipyretische doses.
Het is een verbinding welke deel uitmaakt van de klasse der propionzuurderivaten.
Ibuprofen is een niet steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID) dat zijn effectiviteit heeft aangetoond in de gebruikelijke dierenmodellen door inhibitie van de prostaglandinesynthese (cyclo-oxygenase). Daardoor vermindert ibuprofen ontstekingspijn, zwelling en koorts. Verder heeft ibuprofen een reversibel inhiberend effect op de bloedplaatjesaggregatie.

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).

Ibuprofen werd bestudeerd bij postoperatieve tandpijn, bij keelpijn en bij abdominale krampen bij primaire dysmenorroe. Deze standaardmodellen worden algemeen aanvaard voor de evaluatie van analgetica bij acute lichte tot matige pijn. Deze studies hebben aangetoond dat een dosis van 200 à 400 mg ibuprofen effectief is tegen acute pijn. Verder is ibuprofen actief bij patiënten met pijn en koorts door griep en verkoudheid en bij hoofdpijn, spierpijn of kneuzing en rugpijn.
Nurofen wordt over het algemeen goed verdragen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij therapeutische dosis vertoont ibuprofen een lineaire farmacokinetiek, en deze wordt niet merkelijk veranderd bij kinderen, volwassenen, noch bij bejaarden.
De biodisponibiliteit wordt niet beïnvloed door het innemen van ibuprofen samen met voedsel, bij inname na de maaltijd wordt de maximale serumconcentratie langzamer bereikt en is deze

minder hoog, dit heeft echter geen invloed op de totaal geresorbeerde hoeveelheid van het product.
Ibuprofen wordt snel geresorbeerd zodat de maximale serumconcentratie na circa 1u30 wordt bereikt.
Nurofen 400 Fastcaps bevat 400 mg ibuprofen, opgelost in een hydrofiel oplosmiddel in een gelatine omhulsel. Na inname desintegreert de omhulling in het maagsap waardoor het opgeloste ibuprofen onmiddellijk vrij komt voor absorptie.
Na orale inname van Nurofen 200 Fastcaps wordt ibuprofen tweemaal sneller geabsorbeerd uit het gastro-intestinaalkanaal en wordt de maximale plasmaconcentratie tweemaal sneller bereikt (Tmax 35-40 minuten) dan voor ibuprofen tabletten.
Een vergelijking van de 400 mg ibuprofen capsule met 2 x 200 mg Nurofen dragees toonde aan dat de mediane plasmapiekconcentratie (Tmax) meer dan tweemaal sneller bereikt wordt voor de capsules (40 min) in vergelijking met de dragees (90 minuten).
Ibuprofen bindt zich voor 99% aan plasmaproteïnen maar dit heeft gezien zijn bindingsplaats geen invloed op de interacties; zijn halfwaardetijd bedraagt 2 uur.
In identieke omstandigheden verhoogt de plasmaconcentratie proportioneel met de hoeveelheid geabsorbeerd geneesmiddel. Het synoviaal concentratieplateau wordt bekomen 2 uur na de inname, houdt 5 à 6 uur aan en na 12 uur is deze hoger dan de plasmaconcentratie.
De maximale synoviale concentratie is ongeveer een derde van de maximale serumconcentratie. Ibuprofen wordt voor het grootste deel in de lever gemetaboliseerd tot een gehydroxyleerd en een gecarboxyleerd inactief derivaat.
De snelle excretie van ibuprofen gebeurt hoofdzakelijk (meer dan 90%) via de urine, en is praktisch volledig binnen de 24 uren zodat geen accumulatie optreedt. Deze excretie gebeurt voor 10% in onveranderde vorm en voor 90% onder de vorm van twee inactieve metabolieten.
In beperkte studies verschijnt ibuprofen in zeer lage concentraties in de moedermelk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen in dierexperimenten werd voornamelijk waargenomen als laesies en ulceraties in het maagdarmkanaal. *In vitro* en *in vivo* studies toonden geen klinisch relevant bewijs van het potentieel mutageen effect van ibuprofen. Studies bij ratten en muizen leverden geen bewijs van het carcinogeen effect van ibuprofen. Ibuprofen leidde tot inhibitie van de ovulatie bij ratten. Experimentele studies hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert. Toediening van prostaglandinesynthese inhibitoren bij dieren resulteert in een toename van pre- en postimplantatie verlies en van het embryofoetaalafsterven. Bovendien werd een toename van verschillende misvormingen, inclusief cardiovasculaire, vastgesteld bij dieren aan welke prostaglandinesynthese inhibitoren toegediend werden tijdens de organogenese periode.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Nurofen 200, omhulde tabletten
Natriumcroscarmellose, natriumlaurylsulfaat, natriumcitraat, stearinezuur, colloïdaal siliciumdioxide, natrium carmellose, talk, acaciagom, sucrose, titaandioxide (E171), macrogol 6000 en drukinkt.

Nurofen 200 Fastcaps, zachte capsules
Vloeibare kern: macrogol 600, kaliumhydroxide.
Capsule: gelatine, sorbitol, gezuiverd water, Ponceau 4R (E124) en drukinkt.

Nurofen 400, omhulde tabletten
Natriumcroscarmellose, natriumlaurylsulfaat, natriumcitraat, stearinezuur, colloïdaal siliciumdioxide, natriumcarmellose, talk, acaciagom, sucrose, titaandioxide (E171), macrogol 6000 en drukinkt.

Nurofen 400 Fastcaps, zachte capsules

Polyethyleenglycol 600, kaliumhydroxide, gelatine, sorbitol (E420), gezuiverd water, Ponceau 4R (E124) en drukinkt.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid
Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid
Nurofen 200 omhulde tabletten en Nurofen 400 Fastcaps: 3 jaar
Nurofen 200 Fastcaps en Nurofen 400 omhulde tabletten: 2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren
Nurofen 200 Fastcaps: Bewaren beneden 30°C.
Nurofen 200, Nurofen 400 omhulde tabletten en Nurofen 400 Fastcaps:
Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking
Nurofen 200, omhulde tabletten worden verpakt per 12, 24, 30 en 48 in blisterverpakkingen gevormd uit PVC en aluminiumfolie. De blisterverpakkingen worden verpakt in kartonnen doosjes.

Nurofen 200 Fastcaps worden verpakt per 2, 4, 6, 8,10, 12, 16, 20, 24, 30, 40, 50 en 60 capsules in een blisterverpakking uit wit opaak PVC/PVdC/Alu. De blisterverpakkingen worden verpakt in kartonnen doosjes.

Nurofen 400, omhulde tabletten worden verpakt per 12, 24 en 30 in blisterverpakkingen gevormd uit PVC en aluminiumfolie. De blisterverpakkingen worden verpakt in kartonnen doosjes.

Nurofen 400 Fastcaps worden verpakt per 10, 12, 20, 24 en 30 capsules in een blisterverpakking uit opaak PVC/PVdC/Alu.
De blisterverpakkingen worden verpakt in kartonnen doosjes.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgroottes 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 (Belgium) NV/SA,
Industrielaan 13B
1070 Brussel

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

Nurofen, 200 omhulde tabletten: BE132011, LU 0209/11041123 (0404547 [12 drg], 0472631 [30 drg], 0208903 [24 drg], 0211957 [48 drg]
Nurofen 200 Fastcaps: BE442346, LU 2014090205 (0755895 [2 caps], 0755901 [4 caps], 0755914 [6 caps], 0755928 [8 caps], 0755931 [10 caps], 0755945 [12 caps], 0755959 [16 caps], 0755962 [20 caps], 0755976 [24 caps], 0755993 [30 caps], 0756004 [40 caps], 0756018 [50 caps], 0756021 [60 caps]
Nurofen 400, omhulde tabletten: BE189926, LU 0209/11041124 (0253795 [12 drg], 0487908 [30 drg], 0253801 [24 drg]
Nurofen 400 Fastcaps: BE305724, LU 2011041125 (0505567 [10 caps], 0505571 [12 caps],

0505584 [20 caps], 0505598 [24 caps], 0524643 [30 caps]

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Nurofen 200, omhulde tabletten: 03/07/1985
Nurofen 200 Fastcaps: 05/09/2013
Nurofen 400, omhulde tabletten: 03/07/1985
Nurofen 400 Fastcaps: 12/11/2007

Datum van laatste verlenging:
Nurofen 200, omhulde tabletten: 15/07/2002
Nurofen 200 Fastcaps: 14/04/2020
Nurofen 400, omhulde tabletten: 15/07/2002
Nurofen 400 Fastcaps: 27/02/2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2025
Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 02/2026