

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nurofen voor Kinderen Suikervrij 4% suspensie voor oraal gebruik
Nurofen voor Kinderen Suikervrij rood 4% suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml suspensie voor oraal gebruik bevat 40 mg ibuprofen

Hulpstoffen met bekend effect:

Vloeibare maltitol 2226 mg per 5 ml

Natrium 9,18 mg (0,40 mmol) per 5 ml

Nurofen voor Kinderen Suikervrij 4% suspensie voor oraal gebruik bevat 15,4 mg tarwezetmeel, dat niet meer dan 0,315 µg gluten per 5 ml bevat.

Nurofen voor Kinderen Suikervrij rood 4% suspensie voor oraal gebruik bevat propyleenglycol (E1520):16,45 mg per 5 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik.

Gebroken witte, viskeuze suspensie met sinaasappel- of aardbeiensmaak.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor een korte symptomatische behandeling van lichte tot matige pijn.

Voor een korte symptomatische behandeling van koorts.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor pijn en koorts: de dagdosering van Nurofen voor Kinderen is 20-30 mg/kg lichaamsgewicht verdeeld over meerdere giften. Die dosering kan met de meegeleverde maatlepel als volgt worden verkregen:

| Gewicht (leeftijd) van het kind | Hoeveelheid en wijze van toediening | Frequentie in 24 uur |
|---------------------------------|--|----------------------|
| 20-29 kg (6-9 jaar) | 1 x 200 mg/5 ml (het juiste uiteinde van de maatlepel eenmaal gebruiken) | 3 keer |
| 30-40 kg (10-12 jaar) | 1 x 300 mg/7,5 ml (de maatlepel tweemaal gebruiken (5 ml & 2,5 ml)) | 3 keer |

De doses moeten ongeveer om de 6 tot 8 uur worden gegeven.

Niet bestemd voor kinderen jonger dan 6 jaar of van minder dan 20 kg.

Alleen voor kortdurend gebruik.

Indien symptomen verergeren, moet medisch advies worden gevraagd.

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

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).

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie: (zie rubriek 5.2)

De dosering hoeft niet te worden verlaagd bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie (patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2):

De dosering hoeft niet te worden verlaagd bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie (patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Bij patiënten met een gevoelige maag wordt aanbevolen Nurofen voor Kinderen tijdens het eten in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

Nurofen voor kinderen is niet aangewezen bij

- Patiënten met een overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten die eerder een overgevoeligheidsreactie (zoals bronchospasme, astma, rinitis, angio-oedeem of urticaria) hebben vertoond in samenhang met acetylsalicylzuur, ibuprofen of andere niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van maagdarmbloeding of -perforatie bij een vroegere behandeling met NSAID's.
- Patiënten met een actieve of een voorgeschiedenis van recidiverende peptische ulcus/bloeding (twee of meer aparte episoden van bewezen ulceratie of bloeding).
- Patiënten met een cerebrovasculaire of andere actieve bloeding.
- Patiënten met ernstig leverfalen or ernstig nierfalen.
- Patiënten met ernstig hartfalen (NYHA IV).
- Patiënten met onopgehelderde stoornissen van de bloedvorming.
- Tijdens het laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Patiënten met ernstige uitdroging (veroorzaakt door braken, diarree of onvoldoende vochtname).

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 maagdarmbloeding en -perforatie, die fataal kunnen zijn. Ouderen lopen een hoger risico op de gevolgen van bijwerkingen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met:

- Systemische lupus erythematoses en bij patiënten met een gemengde bindweefselziekte, gezien het hogere risico op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8)
- Aangeboren stoornis van het porfyrimetabolisme (bv. acute intermitterende porfurie).
- Maagdarmaandoeningen en chronische inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) (zie rubriek 4.8.)
- Een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen omdat vochtretentie en oedeem werden gerapporteerd bij behandeling met NSAID's (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.8)
- Nierinsufficiëntie omdat de nierfunctie verder kan verslechteren (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.8)
- Leverdisfunctie (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.8)
- Meteen na een zware operatie
- Hooikoorts, neuspoliepen of chronische obstructieve respiratoire aandoeningen geeft een verhoogd risico op allergische reacties. Deze kunnen aanwezig zijn als astma-aanvallen (zogenaamde analgetische astma) zijn, Quincke oedeem of urticaria.
- Bij patiënten die reeds allergisch hebben gereageerd hebben op andere stoffen, is er een verhoogd risico dat overgevoelighedsreacties optreden bij het gebruik van dit product.

Respiratoir

Bronchospasme kan uitgelokt worden bij patiënten met of een voorgeschiedenis van, bronchiaal astma of allergische ziekte.

Andere NSAID's

Gelijktijdig gebruik met andere NSAID's waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers moet worden vermeden.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

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

Gastro-intestinale veiligheid

Maag-darmbloeding, -ulcus of -perforatie, die fataal kunnen zijn, werden gerapporteerd met alle NSAID's onverschillig wanneer tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale gebeurtenissen.

Het risico op maag-darmbloeding, -ulceratie of -perforatie is hoger met hogere doses van NSAID's en bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, vooral indien gecompliceerd met een bloeding of een perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Die patiënten moeten de behandeling starten met de laagste beschikbare dosering.

Een combinatietherapie met beschermende middelen (zoals misoprostol of protonpompremmers) moet worden overwogen bij deze patiënten en ook bij patiënten

die tevens een lage dosis acetylsalicylzuur moeten krijgen of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie verder en 4.5).

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het risico op ulceratie of bloeding zouden kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropnameremmers of plaatjesaggregatieremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Als er een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die ibuprofen krijgen, moet de behandeling worden stopgezet.

NSAID's moeten met omzichtigheid worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van maagdarmaandoeningen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) omdat hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8).

Ernstige huidreacties

Ernstige huidreacties, soms met fatale afloop, zoals exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse werden zeer zelden gerapporteerd bij gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). Het risico op die reacties blijkt het hoogst te zijn in het begin van de behandeling. Meestal treedt de reactie op tijdens de eerste maand van de behandeling. Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in samenhang met de behandeling met producten met ibuprofen. De behandeling met Nurofen moet worden gestaakt bij het eerste optreden van tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, zoals huiduitslag, laesies van de slijmvliezen of andere tekenen van overgevoeligheid.

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

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

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

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

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

Andere opmerkingen:

Zeer zelden worden ernstige acute overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoelighedsreactie na inname/toediening van Nurofen voor Kinderen 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 voor Kinderen, kan tijdelijk de bloedplaatjesfunctie (aggregatie van plaatjes) remmen. Patiënten met stollingsstoornissen moeten daarom zorgvuldig gecontroleerd worden.

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

Bij langdurig gebruik van onverschillig welk type pijnstillers 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.

Door gelijktijdig 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 (analgeticaneuropathie).

Er is een risico op nierfalen bij gedehydrateerde kinderen.

Product specifieke waarschuwingen

Dit geneesmiddel bevat vloeibare maltitol.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet innemen.

Door de aanwezigheid van maltitol kan dit geneesmiddel een licht laxerende werking hebben.

Calorische waarde 2,3 kcal/g maltitol.

Dit geneesmiddel bevat 27,54 mg natrium per 15 ml suspensie (= 1,836 mg natrium per ml suspensie). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

Nurofen voor Kinderen Suikervrij 4% suspensie voor oraal gebruik bevat tarwezetmeel. Tarwezetmeel mag slechts sporen van gluten bevatten. Het is daarom veilig te gebruiken door mensen met coeliakie. (Gluten in tarwezetmeel wordt beperkt door de test voor totale hoeveelheid proteïne zoals beschreven in de Ph. Eur. monografie).

Nurofen voor Kinderen Suikervrij 4% suspensie Rood bevat 16,45 mg propyleenglycol per 5 ml suspensie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie Ibuprofen moet worden vermeden in combinatie met:

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).

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).

Net zoals bij andere NSAID's is voorzichtigheid geboden bij gebruik van ibuprofen in combinatie met:

Antihypertensiva, (ACE-remmers, bètablokkers en angiotensine II-receptorantagonisten) en diuretica:

NSAID's kunnen het effect van deze 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 die combinatie, vooral bij ouderen. De patiënten moeten voldoende vocht innemen en na de start van een gelijktijdige 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 digoxin verhogen. Bij correct gebruik (gedurende hoogstens 3 dagen) is een controle van de serumspiegel van digoxine in de regel niet vereist.

Lithium: er zijn aanwijzingen van een mogelijke stijging van de plasmaconcentraties van lithium. Bij correct gebruik (gedurende hoogstens 3 dagen) is een controle van de serumspiegel van lithium in de regel niet vereist.

Kaliumsparende diuretica: gelijktijdige toediening van Nurofen en kaliumsparende diuretica kan leiden tot hyperkaliëmie (controle van het serumkalium wordt aanbevolen).

Fenytoïne: gelijktijdig gebruik van Nurofen met fenytoïne kan de serumspiegels van phenytoin verhogen. Bij correct gebruik (gedurende hoogstens 3 dagen) is een controle van de fenytoïne-serumspiegel in de regel niet vereist.

Methotrexaat: er zijn aanwijzingen voor een mogelijke stijging van de plasmaconcentraties van methotrexaat. Toedienen van Nurofen binnen de 24 uur voor of na toedienen van methotrexaat kan leiden tot verhoogde concentraties van methotrexaat en verhoging van zijn toxisch effect.

Tacrolimus: mogelijk verhoogd risico op nefrotoxiciteit als NSAID's samen worden gegeven met tacrolimus.

Ciclosporine: verhoogd risico op nefrotoxiciteit.

Corticosteroiden: verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia: NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4).

Antiplaatjesmiddelen en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's): verhoogd risico op maag-darmbloeding (zie rubriek 4.4).

Sulfonylureumderivaten: in klinische studies werden interacties vastgesteld tussen NSAID's en antidiabetica (sulfonylureumderivaten). Hoewel er tot nog toe geen interacties werden beschreven tussen ibuprofen en sulfonylureumderivaten, wordt veiligheidshalve aanbevolen om de bloedglucosewaarden te controleren bij gelijktijdige inname.

Zidovudine: er zijn aanwijzingen van een verhoogd risico op haemarthrose en hematoom bij hiv-positieve hemofiliepatiënten die een gelijktijdige behandeling krijgen met zidovudine én ibuprofen.

Probenecide en sulfinpyrazon: geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten, kunnen de excretie van ibuprofen vertragen.

Baclofen: Baclofentoxiciteit kan optreden na het starten van ibuprofen.

Ritonavir: Ritonavir kan de plasmaconcentraties van NSAID's verhogen.

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

Chinolonantibiotica: in dierstudies werd vastgesteld 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 toename van de blootstelling aan S(+)-ibuprofen met ongeveer 80-100% waargenomen. Een verlaging van de dosering van ibuprofen moet worden overwogen als krachtige CYP2C9-remmers tegelijkertijd worden toegediend, vooral bij toediening van een hoge dosering van ibuprofen samen met voriconazol of fluconazol.

Captopril: in experimentele studies werd waargenomen dat ibuprofen het natriumexcreterende effect van captopril remt.

Cholestyramine: bij gelijktijdige toediening van ibuprofen en cholestyramine vertraagt en vermindert de absorptie van ibuprofen (25%). De geneesmiddelen moeten worden toegediend met een interval van enkele uren.

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 risico zou stijgen met de dosering en de duur van de behandeling. Het absolute risico op cardiovasculaire misvorming steeg van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Bij dieren veroorzaakt de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer meer verlies voor en na de implantatie en een hogere embryonale en foetale sterfte. Bovendien werd een verhoogde incidentie van allerlei misvormingen waaronder cardiovasculaire misvormingen gerapporteerd bij

dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen tijdens de periode van de 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 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)
- renale disfunctie (zie hierboven), die kan evolueren naar nierinsufficiëntie met oligohydramnion

de moeder en de pasgeborene op het einde van de zwangerschap blootstellen aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een plaatjesaggregatieremmend effect dat zelfs bij toediening van zeer lage doseringen kan optreden.
- remming van de baarmoedercontracties met daardoor een uitstel van de arbeid of een langere arbeid.

Ibuprofen is bijgevolg gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Ibuprofen en zijn metabolieten kunnen, in lage concentraties overgaan in de moedermelk. Tot nog toe zijn er geen schadelijke effecten bij zuigelingen bekend. Daarom is het bij korte behandelingen met de aangewezen dosering voor pijn en koorts, doorgaans niet nodig om de borstvoeding te onderbreken

Vruchtbaarheid

Er zijn aanwijzingen dat stoffen die het cyclo-oxygenase/de prostaglandinesynthese remmen, de vrouwelijke vruchtbaarheid kunnen verstoren door een effect op de ovulatie. Dat is reversibel bij stopzetting van de behandeling.

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

Bij een kort gebruik heeft dit geneesmiddel geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken

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 1200 mg ibuprofen per os en hoogstens 1800 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.

Bijwerkingen die geassocieerd werden met ibuprofen worden hieronder gegeven. Weergegeven per orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

| | |
|------------------------------------|--|
| Zeer vaak: $\geq 1/10$ | Vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ |
| Soms: $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ | Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$ |
| Zeer zelden: $< 1/10.000$ | Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald |

Binnen elke frequentie categorie 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 doseringsvorm 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. |
| Immuunsysteem-aandoeningen | Soms | Overgevoeligheidsreacties bestaande uit ¹ : 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. |
| Psychische stoornissen | Zeer zelden | Psychotische reacties, depressie. |
| 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, palpitations en oedeem, myocardinfarct. |
| 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- onderhuidaandoeningen | Soms | Allerhande soorten huiduitslag. |
| | Zeer zelden | Ernstige huidreacties zoals bulleuze reacties, waaronder het Stevens-Johnsonsyndroom, erythema multiforme en toxische epidermale necrolyse, alopecie. |

| | | |
|---------------------------------------|-------------|--|
| | Niet bekend | Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS) Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Fotosensitiviteitsreacties |
| Nier- urinewegaandoeningen | Zelden | Zelden kunnen ook beschadiging van het nierweefsel (papilnecrose) en een stijging van de ureumconcentraties in het bloed optreden; verhoogde urinezuur concentratie in het bloed. |
| | 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

¹Er zijn overgevoelighedsreacties gemeld na behandeling met ibuprofen. Deze 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).

²Het 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 vertroebeling van het bewustzijn) 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

Afdeling Vigilantie

Postbus 97, 1000 BRUSSEL, Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.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

Ibuprofen dosissen van meer dan 400 mg/kg kunnen symptomen van toxiciteit veroorzaken dit terwijl een risico op toxische effecten niet uitgesloten kan worden bij dosissen van meer dan 100 mg/kg.

a) Symptomen van overdosering

Symptomen van overdosering kunnen zijn: misselijkheid, braken, buikpijn of minder vaak diarree. Nystagmus, wazig zicht, tinnitus, hoofdpijn en maagdarmlaedingen zijn ook mogelijk. Bij ernstigere intoxicatie wordt toxiciteit van het centrale zenuwstelsel gezien met vertigo, duizeligheid, sufheid, af en toe opwinding en desoriëntatie, bewustzijnsverlies of coma. Af en toe ontwikkelen patiënten convulsies. Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden. Hypothermie en hyperkaliëmie kunnen optreden en de protombinetijd/INR kan toenemen, waarschijnlijk door interferentie met de effecten van circulerende stollingsfactoren. Acuut nierfalen, leverbeschadiging, hypotensie, respiratoire depressie en cyanose kunnen optreden. Verergering van astma is mogelijk bij astmalijders.

b) Behandeling

Er bestaat geen speciaal 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 bronchodilatoren 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: ontstekingsremmende en antireumatische producten, niet-steroïdale; propionzuurderivaten

ATC-code: M01AE01

Ibuprofen is een niet-steroïdaal ontstekingsremmend middel (NSAID) dat zijn doeltreffendheid in de gebruikelijke dierexperimentele modellen van ontsteking heeft aangetoond door remming van de prostaglandinesynthese. Bij de mens vermindert ibuprofen ontstekingspijn, zwelling en koorts. Bovendien remt ibuprofen reversibel de plaatjesaggregatie.

De klinische werkzaamheid van ibuprofen werd aangetoond bij de behandeling van lichte tot matige pijn zoals kiespijn, hoofdpijn en bij de symptomatische behandeling van koorts.

De pijnstillende dosering bij kinderen is 7 tot 10 mg/kg per dosis met een maximum van 30 mg/kg/dag. Nurofen voor Kinderen bevat ibuprofen dat in een "open-label" studie een begin van antipyretische werking toonde na 15 minuten en vermindert de koorts bij kinderen gedurende 8 uur.

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).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er werden geen speciale studies van de farmacokinetiek uitgevoerd bij kinderen. Gegevens uit de literatuur bevestigen dat de absorptie, het metabolisme en de eliminatie van ibuprofen bij kinderen hetzelfde zijn als bij volwassenen.

Na orale toediening wordt ibuprofen gedeeltelijk geabsorbeerd in de maag en daarna volledig in de dunne darm. Na metabolisatie in de lever (hydroxylering, carboxylering, conjugatie) worden de farmacologisch inactieve metabolieten volledig geëlimineerd, vooral via de nieren (90%) en via de gal. De eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde personen en bij patiënten met lever- of nieraandoeningen is 1,8 tot 3,5 uur. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 99%.

Nierinsufficiëntie

Aangezien ibuprofen en zijn metabolieten vooral door de nieren worden uitgescheiden, kan de farmacokinetiek van het geneesmiddel verstoord zijn bij patiënten met wisselende graden van nierinsufficiëntie. Bij patiënten met nierinsufficiëntie werden een lagere eiwitbinding, hogere totale plasmaconcentraties van ibuprofen en hogere plasmaconcentraties van niet-gebonden (S)-ibuprofen, hogere AUC-waarden van (S)-ibuprofen en een verhoogde verhouding van de AUC van de enantiomeren (S/R) waargenomen in vergelijking met gezonde controlepersonen. Bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die werden behandeld met dialyse, bedroeg de gemiddelde vrije fractie van ibuprofen ongeveer 3%, tegen ongeveer 1% bij gezonde vrijwilligers. Een sterk verminderde nierfunctie kan resulteren in accumulatie van ibuprofenmetabolieten. De betekenis van dat effect is niet bekend. De metabolieten kunnen worden verwijderd door hemodialyse (zie ook rubriek 4.3)

Leverinsufficiëntie

Alcoholisch leverlijden met lichte tot matige leverinsufficiëntie resulteerde niet in sterk veranderde farmacokinetische parameters. Leverlijden kan een invloed hebben op de dispositiekinetiek van ibuprofen. Bij cirrosepatiënten met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore 6-10) was de halfwaardetijd gemiddeld 2-maal langer en was de verhouding van de AUC van de enantiomeren (S/R) significant lager dan bij gezonde controlepersonen. Dat wijst op stoornissen van de metabole omzetting van (R)-ibuprofen in het actieve (S)-enantiomeer (zie ook rubriek 4.3)

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen in dierexperimenteel onderzoek uitte zich vooral in de vorm van letsels en ulceraties van het maag-darmkanaal. In *in-vitro*- en *in-vivostudies* waren er geen klinisch relevante aanwijzingen van een mutageen potentieel van ibuprofen. In studies bij ratten en muizen werden geen tekenen van carcinogene effecten van ibuprofen gevonden.

Ibuprofen remde de ovulatie bij konijnen en leidde tot implantatiestoornissen bij verschillende diersoorten (konijnen, ratten, muizen). In experimentele studies bij ratten en konijnen werd aangetoond dat ibuprofen door de placenta gaat. Na toediening van maternotoxische doses werd een hogere incidentie van misvormingen (ventrikelseptumdefect) waargenomen bij de jongen van ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Nurofen voor Kinderen Suikervrij 4% suspensie voor oraal gebruik:

Citroenzuurmonohydraat

Natriumcitraat

Natriumchloride

Natriumsaccharine

Polysorbaat 80

Domifenbromide

Vloeibare maltitol
Glycerol
Xanthaangom
Sinaasappelaroma (bevat tarwezetmeel)
Gezuiverd water

Nurofen voor Kinderen Suikervrij rood 4% suspensie voor oraal gebruik

Citroenzuurmonohydraat

Natriumcitraat

Natriumchloride

Natriumsaccharine

Polysorbaat 80

Domifenbromide

Vloeibare maltitol

Glycerol

Xanthaangom

Aardbeiaroma (bevat propyleenglycol)

Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

50ml, 100ml, 150ml en 200 ml fles: 2 jaar

30ml fles: 1 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van amberkleurig polyethyleentereftalaat (PET) met een kindveilige sluiting van wit polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE).

De verpakking bevat een maatlepel

- polypropyleen (PP) maatlepel met twee uiteindes: een uitsparing van 2,5 ml met een merkteken voor 1,25 ml aan een kant en een uitsparing van 5 ml aan de andere kant.

De fles bevat 30, 50, 100, 150 of 200 ml suspensie voor oraal gebruik.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

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

Reckitt Benckiser Healthcare (Belgium) NV/SA

Researchdreef 20

1070 Brussel

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

Nurofen voor Kinderen Suikervrij 4% suspensie voor oraal gebruik: BE378822
2010120025

- 0588492: 30ml
- 0588508: 50ml
- 0588511: 100ml
- 0588525: 150ml
- 0730378: 200ml

Nurofen voor Kinderen Suikervrij rood 4% suspensie voor oraal gebruik: BE378831
2010120026

- 0588539: 30ml
- 0588542: 50ml
- 0588556: 100ml
- 0588573: 150ml
- 0730364: 200ml

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09/2010
Datum van laatste verlenging: 07/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 09/2022
Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2023.