

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 500 mg paracetamol en 150 mg ibuprofen.

Hulpstof met bekend effect:
Lactosemonohydraat 3,81 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Wit gekleurde, capsulevormige tabletten van 19 mm lang met breukstreep aan de ene zijde en effen aan de andere zijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor kortdurende symptomatische behandeling van milde tot matige pijn bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor orale toediening en kortdurend gebruik (niet langer dan 3 dagen).

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

De patiënt dient een arts te raadplegen indien de klachten aanhouden of verergeren of als het gebruik van het middel langer dan 3 dagen nodig is. Dit geneesmiddel is voor kortdurend gebruik en wordt niet aanbevolen voor gebruik langer dan 3 dagen.

Volwassenen (lichaamsgewicht \geq 50 kg)

De gebruikelijke dosering is één (500 mg paracetamol en 150 mg ibuprofen) tot twee (1000 mg paracetamol en 300 mg ibuprofen) tabletten om de zes uur, al naargelang de behoefte en tot maximaal zes tabletten per 24 uur. De maximale dagelijkse doseringsaanbeveling is 3000 mg paracetamol en 900 mg ibuprofen.

Volwassenen (lichaamsgewicht $<$ 50 kg)

De maximale dagelijkse dosis paracetamol bij volwassenen die minder dan 50 kg wegen, is 60 mg/kg/dag.

Ouderen

Er zijn geen speciale doseringsaanpassingen nodig (zie rubriek 4.4). Ouderen hebben een verhoogd risico op ernstige gevolgen van bijwerkingen. Als een NSAID noodzakelijk wordt geacht, dient de laagste werkzame dosis te worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijke periode. Tijdens een behandeling met een NSAID dient de patiënt regelmatig te worden gecontroleerd op gastro-intestinale bloedingen.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Dit product is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig nierfalen (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen speciale doseringsaanpassingen nodig bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten moet de nierfunctie worden gecontroleerd. De behandeling dient te worden gestaakt bij patiënten die ernstig nierfalen ontwikkelen (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Dit product is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig leverfalen en bij patiënten met actief alcoholisme (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie moet de dosis worden verlaagd of moet het doseringsinterval worden verlengd. De dagelijkse dosis paracetamol mag in de volgende situaties niet hoger zijn dan 2000 mg:

- Matige leverinsufficiëntie
- Syndroom van Gilbert (familiaire niet-hemolytische geelzucht).

Pediatrische patiënten

Kinderen jonger dan 18 jaar

Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg filmomhulde tabletten zijn gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Het is aanbevolen om dit middel in te nemen met een vol glas water.

4.3 Contra-indicaties

Dit middel is gecontra-indiceerd voor gebruik:

- bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-classificatie IV)
- bij patiënten met een bekende overgevoeligheidsreactie op paracetamol, ibuprofen, andere NSAID's of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- bij patiënten met actief alcoholisme omdat chronisch overmatig alcoholgebruik patiënten kan predisponeren voor hepatotoxiciteit (vanwege de paracetamolcomponent).
- bij patiënten die astma, urticaria of allergie-achtige reacties hebben ervaren na het gebruik van acetylsalicylzuur of van andere NSAID's.
- bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, gerelateerd aan eerdere behandeling met NSAID's.
- bij patiënten met actieve of een voorgeschiedenis van recidiverende peptische ulceratie/hemorragie (twee of meer afzonderlijke episodes van bewezen ulceratie of bloeding).
- bij patiënten met ernstig leverfalen of ernstig nierfalen (zie rubriek 4.4.).
- bij patiënten met een cerebrovasculaire of andere actieve bloeding.
- bij patiënten met bloedvormingsstoornissen.
- tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6.).
- bij patiënten jonger dan 18 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit geneesmiddel is voor kortdurend gebruik en is niet aanbevolen voor gebruik langer dan 3 dagen. Om het risico op overdosering te vermijden (zie rubriek 4.9) :

- mogen geen andere paracetamolhoudende producten tegelijk worden ingenomen.
- mogen geen andere ibuprofenhoudende producten tegelijk worden ingenomen.
- bijwerkingen kunnen beperkt worden door de laagste werkzame dosis te gebruiken gedurende een zo kort mogelijke periode, nodig om de klachten te verminderen. (zie rubriek 4.2).

Cardiovasculaire trombotische voorvallen

Klinische studies suggereren dat het gebruik van ibuprofen, vooral in een hoge dosis (2400 mg/dag) geassocieerd kan zijn met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Globaal gezien suggereren epidemiologische studies niet dat lage doseringen van ibuprofen (bijv. ≤ 1200 mg/dag) geassocieerd zijn met een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen.

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

Zorgvuldige afweging moet ook gebeuren voordat een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken), in het bijzonder wanneer hoge doseringen ibuprofen (2400 mg/dag) nodig zijn.

Leverinsufficiëntie

Het gebruik van paracetamol in hogere dan aanbevolen doseringen kan leiden tot hepatotoxiciteit en zelfs leverfalen en overlijden. Patiënten met een verminderde leverfunctie of een voorgeschiedenis van leveraandoening, of die langdurig ibuprofentherapie of paracetamolbehandeling ondergaan, moeten de leverfunctie met regelmatige tussenpozen laten controleren, aangezien gemeld is dat ibuprofen een gering en voorbijgaand effect op leverenzymen heeft. Dosisreductie wordt aanbevolen bij patiënten die tekenen van verslechtering van de leverfunctie vertonen (zie rubriek 4.2). De behandeling moet worden gestopt bij patiënten die ernstig leverfalen ontwikkelen (zie rubriek 4.3). Ernstige hepatische reacties, waaronder geelzucht en gevallen van fatale hepatitis, hoewel zeldzaam, zijn gemeld met ibuprofen net als met andere NSAID's. Als abnormale levertesten aanhouden of verergeren, of als klinische tekenen en symptomen die overeenkomen met leverziekte zich ontwikkelen, of als systemische manifestaties optreden (bijvoorbeeld eosinofilie, huiduitslag, enz.), moet het gebruik van ibuprofen worden gestaakt. Van beide werkzame geneesmiddelen is gemeld dat ze hepatotoxiciteit en zelfs leverfalen veroorzaken, vooral paracetamol.

Patiënten die regelmatig meer alcohol gebruiken boven de aanbevolen hoeveelheden, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Het innemen van meerdere dagelijkse doses in één keer kan de lever ernstig beschadigen; in dat geval treedt bewusteloosheid niet altijd op. Omwille van het risico op onomkeerbare leverschade dient echter onmiddellijk medische hulp te worden ingeroepen (zie rubriek 4.9).

Voorzichtigheid is geboden in geval van de volgende risicofactoren die de drempel voor levertoxiciteit van paracetamol kunnen verlagen. De dosis dient in deze gevallen te worden aangepast

en de maximale dagelijkse dosis mag bij deze patiënten absoluut niet worden overschreden (zie rubriek 4.2):

- matige nierinsufficiëntie (kan leiden tot een ophoping van geconjugeerde verbindingen)
- milde tot matige leverinsufficiëntie (met inbegrip van het syndroom van Gilbert)
- acute hepatitis
- gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de leverfunctie aantasten
- glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie
- hemolytische anemie
- dehydratie, hypovolemie
- chronische ondervoeding, anorexia, boulimie of cachexie (lage reserves glutathion in de lever)
- volwassenen die minder dan 50 kg wegen
- patiënten die veel stoffen gebruiken die leverenzymen induceren (alcohol, barbituraten, anti-epileptica); in deze gevallen kan de accumulatie van toxische metabolieten van paracetamol leverlaesies verergeren of veroorzaken (zie rubriek 4.5).

Nierinsufficiëntie

Paracetamol kan worden gebruikt bij patiënten met chronische nierziekte, zonder doseringsaanpassing. Er is minimale kans op paracetamoltoxiciteit bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie. Echter, voor het ibuprofen-bestanddeel van dit middel is voorzichtigheid geboden bij het opstarten van een behandeling met ibuprofen bij patiënten met dehydratie. De twee belangrijkste metabolieten van ibuprofen worden voornamelijk uitgescheiden in de urine en verminderde nierfunctie kan leiden tot accumulatie ervan. De significantie hiervan is onbekend. Er is gemeld dat NSAID's nefrotoxiciteit veroorzaken in verschillende vormen: interstitiële nefritis, nefritisch syndroom en nierfalen. Nierinsufficiëntie door gebruik van ibuprofen is meestal reversibel. Bij patiënten met nier-, hart- of leverinsufficiëntie, patiënten die diuretica en ACE-remmers nemen, en bij ouderen, is voorzichtigheid geboden omdat het gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen kan leiden tot een verslechtering van de nierfunctie. De dosering moet zo laag mogelijk worden gehouden en de nierfunctie moet bij deze patiënten worden gecontroleerd. De behandeling moet gestopt worden bij patiënten die ernstige nierfalen ontwikkelen (zie rubriek 4.3).

Het gecombineerde gebruik van ACE-inhibitoren of angiotensinereceptorantagonisten, anti-inflammatoire geneesmiddelen en thiazidediuretica

Het gelijktijdige gebruik van een ACE-remmend geneesmiddel (ACE-inhibitor of angiotensinereceptorantagonist), een anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID of COX-2-inhibitor) en een thiazidediureticum verhoogt het risico op nierinsufficiëntie. Dit omvat het gebruik in vastecombinatiemiddelen die meer dan één klasse geneesmiddelen bevatten. Het gecombineerde gebruik van deze geneesmiddelen moet gepaard gaan met een verhoogde opvolging van serumcreatinine, vooral bij het opstarten van de combinatie. Vooral bij oudere patiënten of patiënten met reeds bestaande nierinsufficiëntie moet de combinatie van geneesmiddelen uit deze drie klassen met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt.

Ouderen

Bij oudere patiënten die een paracetamolbehandeling moeten volgen, is er geen aanpassing van de op het etiket vermelde dosering nodig. Patiënten die een behandeling langer dan 10 dagen nodig hebben, moeten hun arts raadplegen voor een opvolging van hun conditionele toestand; een verlaging van de aanbevolen dosering is echter niet nodig. Voorzichtigheid is echter geboden ten aanzien van het gebruik van ibuprofen omdat het niet dient te worden ingenomen door volwassenen ouder dan 65 zonder rekening te houden met comorbiditeiten en comediatie vanwege een hoger risico op bijwerkingen, vooral hartfalen, gastro-intestinale ulceratie en nierinsufficiëntie.

Hematologische effecten

Bloeddyscrasieën zijn zelden gemeld. Patiënten die een langdurige behandeling met ibuprofen volgen, moeten regelmatig een hematologische controle ondergaan.

Coagulatiestoornissen

Net als andere NSAID's kan ibuprofen de aggregatie van bloedplaatjes remmen. Er is aangetoond dat ibuprofen, bij normale personen, de bloedingstijd verlengt (maar binnen het normale bereik). Omdat dit verlengde bloedingseffect erger kan zijn bij patiënten met onderliggende hemostatische afwijkingen, moeten middel en die ibuprofen bevatten met voorzichtigheid worden gebruikt bij personen met intrinsieke coagulatie-defecten en bij personen die anticoagulatietherapie ondergaan.

Gastro-intestinale voorvallen

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie: gastro-intestinale bloedingen, ulceratie of perforatie, die fataal kunnen zijn, zijn bij alle NSAID's op elk moment tijdens de behandeling gemeld, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is groter bij hogere doses NSAID, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, vooral indien gecompliceerd door bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling starten met de laagst beschikbare dosis.

Voor deze patiënten dient combinatietherapie met beschermende stoffen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpompremmers) te worden overwogen, maar ook voor patiënten die gelijktijdig een lage dosis acetylsalicylzuur of andere geneesmiddelen nodig hebben die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie hieronder en 4.5). Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, vooral ouderen, dienen alle ongewone abdominale symptomen (vooral gastro-intestinale bloeding) te melden, vooral in de beginstadia van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die concomitante medicatie gebruiken die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropnameremmers of plaatjesaggregatieremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Wegens het ibuprofenbestanddeel moet dit product altijd met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale ziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) en aan patiënten met porfyrie en varicella.

Stop de inname van dit middel onmiddellijk als er aanwijzingen zijn van gastro-intestinale bloeding of ulceratie.

Het gebruik van Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg filmomhulde tabletten met concomitante NSAID's, waaronder cyclooxygenase-2 selectieve inhibitoren, moet worden vermeden.

Ouderen: Ouderen hebben een verhoogde frequentie van bijwerkingen van NSAID's, vooral gastro-intestinale bloeding en perforatie, die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Hypertensie

NSAID's kunnen leiden tot het begin van nieuwe hypertensie of verergering van reeds bestaande hypertensie, en patiënten die antihypertensieve geneesmiddelen met NSAID's combineren, kunnen een verminderde antihypertensieve respons ervaren. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van NSAID's aan patiënten met hypertensie. De bloeddruk moet nauwlettend worden gevolgd tijdens de start van de behandeling met NSAID's en met regelmatige tussenpozen daarna.

Hartfalen

Vochtretentie en oedeem zijn waargenomen bij sommige patiënten die NSAID's nemen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met vochtretentie of hartfalen.

Ernstige huidreacties

NSAID's kunnen zeer zelden leiden tot ernstige cutane bijwerkingen zoals exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse (TEN) en Stevens-Johnson-syndroom (SJS), die fataal kunnen zijn en zonder waarschuwing kunnen optreden. Het grootste risico op deze reacties bij patiënten lijkt in het begin van de therapie te zijn: het begin van de reactie treedt meestal op in de eerste maand van de behandeling. Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in samenhang met de behandeling met producten met ibuprofen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en hun arts raadplegen bij de eerste verschijnselen van huiduitslag of een ander teken van overgevoeligheid.

Reeds bestaande astma

Middelen die ibuprofen bevatten, mogen niet worden toegediend aan patiënten met voor acetylsalicylzuur gevoelige astma, en dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met reeds bestaande astma.

Oftalmologische effecten

Er zijn gevallen van schadelijke oogheelkundige effecten waargenomen bij het gebruik van NSAID's; patiënten die tijdens de behandeling met middelen die ibuprofen bevatten gezichtsstoornissen ontwikkelen, moeten dan ook een oftalmologisch onderzoek ondergaan.

Aseptische meningitis

Met middelen die ibuprofen bevatten, is slechts zelden aseptische meningitis gemeld, wat gewoonlijk, maar niet altijd, voorkwam bij patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) of andere bindweefselafwijkingen.

Mogelijke verstoring van laboratoriumtesten

Met de huidige analytische systemen veroorzaakt paracetamol geen interferentie met laboratoriumtesten. Er zijn echter bepaalde methoden waarbij de mogelijkheid op laboratoriuminterferentie bestaat, zoals hieronder beschreven:

Urinetests:

Paracetamol in therapeutische doses kan interfereren met de bepaling van 5-hydroxyindoolazijnzuur (5HIAA), wat tot vals-positieve resultaten kan leiden. Foutieve bepalingen kunnen worden voorkomen door inname van paracetamol enkele uren voor en tijdens de urinemonsterneming te vermijden.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

NSAID's kunnen de symptomen van infectie en koorts maskeren.

Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg filmomhulde tabletten 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 Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg filmomhulde tabletten wordt toegediend voor pijnverlichting gerelateerd aan infectie, wordt geadviseerd de infectie te bewaken. In een extramurale omgeving, moet de patiënt altijd een arts raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

Langdurig gebruik van analgetica kan leiden tot hoofdpijn die niet mag worden behandeld door de dosis van het geneesmiddel te verhogen.

Metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA) als gevolg van pyroglutamine acidose

Er zijn gevallen gemeld van metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA) als gevolg van pyroglutamine acidose bij patiënten met een ernstige ziekte zoals ernstige nierinsufficiëntie en sepsis of bij patiënten met ondervoeding of andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme) die gedurende langere tijd met paracetamol werden behandeld in therapeutische dosering of met een combinatie van paracetamol en flucloxacilline. Indien HAGMA als gevolg van pyroglutamine acidose wordt vermoed, wordt onmiddellijke stopzetting van het gebruik van paracetamol en nauwgezette controle aanbevolen. Meting van 5-oxoprolin in de urine kan nuttig zijn om pyroglutamine acidose vast te stellen als onderliggende oorzaak van HAGMA bij patiënten met meerdere risicofactoren.

Speciale voorzorgsmaatregelen

Om verergering van de ziekte of adrenale insufficiëntie te voorkomen, dienen patiënten die langdurige corticosteroïdebehandeling hebben gevolgd, hun behandeling langzaam af te bouwen in plaats van plotseling te stoppen wanneer middelen met ibuprofen aan het behandelingsprogramma worden toegevoegd.

Er zijn aanwijzingen dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remmen, verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid kunnen veroorzaken door een effect op de ovulatie. Dit effect is omkeerbaar wanneer het gebruik van het geneesmiddel wordt stopgezet.

Eén filmomhulde tablet bevat 3,81 mg lactose, wat resulteert in 22,86 mg lactose per maximale aanbevolen dagelijkse dosis. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dit geneesmiddel mag niet worden ingenomen met andere geneesmiddelen die paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylzuur, salicylaten bevatten, noch met andere anti-inflammatoire middelen (NSAID's) tenzij onder begeleiding van een arts.

De volgende interacties van paracetamol met andere geneesmiddelen zijn waargenomen:

- antistollingsmiddelen (warfarine) - doseringsvermindering kan nodig zijn als paracetamol en antistollingsmiddelen gedurende langere tijd worden ingenomen. In dit geval wordt een regelmatige controle van de INR aanbevolen.
- de paracetamolabsorptie wordt verhoogd door stoffen die de maaglediging bevorderen, bijvoorbeeld metoclopramide of domperidon.
- de paracetamolabsorptie wordt verlaagd door stoffen die de maaglediging verminderen, bijvoorbeeld propantheline, antidepressiva met anticholinerge eigenschappen, en narcotische pijnstillers.
- paracetamol kan plasmaconcentraties van chlooramfenicol verhogen.
- het risico op paracetamoltoxiciteit kan verhoogd zijn bij patiënten die andere potentieel hepatotxische geneesmiddelen krijgen, of die geneesmiddelen krijgen die microsomale leverenzymen induceren zoals alcohol en anti-epileptica (barbituraten, carbamazepine, fenytoïne,

primidon).de uitscheiding van paracetamol kan worden beïnvloed en plasmaconcentraties kunnen veranderen bij gelijktijdige toediening met probenecid. Een verlaging van de paracetamoldosering dient overwogen te worden in geval van gelijktijdige behandeling met probenecide.

- cholestyramine vermindert de absorptie van paracetamol indien toegediend binnen 1 uur na paracetamol.
- ernstige hepatotoxiciteit bij therapeutische doses of matige overdoses van paracetamol werd gemeld bij patiënten die isoniazide alleen krijgen, of bij de combinatie met andere geneesmiddelen voor tuberculose zoals rifampicine.
- ernstige hepatotoxiciteit is opgetreden na het gebruik van paracetamol bij een patiënt die zidovudine en co-trimoxazol nam
- Gelijktijdige toediening van paracetamol en zidovudine kan neutropenie en hepatotoxiciteit induceren. Frequent gebruik van paracetamol bij patiënten die met zidovudine worden behandeld dient te worden vermeden.
- Vanwege een mogelijke inductie van het levermetabolisme kan paracetamol de biologische beschikbaarheid van lamotrigine verminderen met een mogelijke vermindering van het therapeutische effect.
- Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt aangezien gelijktijdige inname geassocieerd is met metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).

De volgende interacties van ibuprofen met andere geneesmiddelen zijn waargenomen:

- antiplaatjesremmers en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) - een verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4)
- anticoagulantia, waaronder warfarine - ibuprofen interfereert met de stabiliteit van de INR en kan het risico op ernstige bloeding en soms fatale hemorrhagie verhogen, vooral in het maag-darmkanaal. Ibuprofen mag alleen worden gebruikt bij patiënten die warfarine gebruiken als dit absoluut noodzakelijk is en zij moeten nauwlettend worden gecontroleerd.
- Ibuprofen kan de renale klaring verlagen en de plasmaconcentratie van lithium verhogen.
- Ibuprofen kan het antihypertensieve effect van ACE-remmers, bètablokkers en diuretica verminderen en kan natriurese en hyperkaliëmie veroorzaken bij patiënten die deze behandelingen volgen.
- Ibuprofen vermindert de klaring van methotrexaat.
- Ibuprofen kan plasmaspiegels van hartglycosiden verhogen.
- Ibuprofen kan het risico op gastro-intestinale bloeding verhogen, vooral indien gelijktijdig genomen met corticosteroiden.
- Ibuprofen kan de bloedingstijd verlengen bij patiënten behandeld met zidovudine.
- Ibuprofen kan ook interageren met probenecid, antidiabetica en fenytoïne.
- Ibuprofen kan ook interageren met tacrolimus, ciclosporine, sulfonylureum, chinolonantibiotica en CYP2C9-inhibitoren (voriconazol, fluconazol).

Acetylsalicylzuur

Gelijktijdige toediening van ibuprofen en acetylsalicylzuur is over het algemeen niet aanbevolen door het potentieel van verhoogde kans op bijwerkingen.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur op de plaatjesaggregatie competitief kan remmen wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. Hoewel er onzekerheid is over het extrapoleren van deze gegevens naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat regelmatig langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van een lage dosis acetylsalicylzuur vermindert, niet worden uitgesloten. Er wordt geen klinisch relevant effect waarschijnlijk geacht voor incidenteel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 5.1).

Effecten op laboratoriumtesten

Paracetamol kan interfereren met laboratoriumtesten voor serumurinezuur met behulp van fosfowolframzuur, en bloedsuikertesten met behulp van glucose-oxidase-peroxidase.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen ervaring met het gebruik van dit middel bij de mens tijdens de zwangerschap.

Voor ibuprofen

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatieve invloed hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico op een miskraam en op cardiale misvormingen en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie was verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Het risico wordt verondersteld te stijgen met de dosis en de duur van de behandeling. Bij dieren bleek de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer te leiden tot een verhoogd pre- en post-implantatieverlies en tot embryofoetale letaliteit. Daarnaast werden verhoogde incidenties van diverse malformaties, waaronder cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen tijdens de periode van organogenese. Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg filmomhulde tabletten leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, meestal verdwenen die na stopzetting van de behandeling. Daarom mag tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg filmomhulde tabletten wordt gebruikt door 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. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg filmomhulde tabletten worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg filmomhulde tabletten moet worden stopgezet als er oligohydramnion of ductus arteriosus vernauwing wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven).

Bovendien kunnen de moeder en het pasgeboren kind aan het einde van de zwangerschap worden blootgesteld aan:

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

Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg filmomhulde tabletten. is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Voor paracetamol

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen die paracetamol gebruiken, wijst niet op misvormende noch op foetale/neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld,

laten geen eenduidig resultaat zien. Paracetamol kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien klinisch nodig, maar dient in de laagste werkzame dosis gedurende de kortst mogelijke tijd en in de laagst mogelijke frequentie te worden gebruikt.

Borstvoeding

Paracetamol wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar niet in een klinisch significante hoeveelheid. De beschikbare gepubliceerde gegevens geven geen contra-indicatie voor borstvoeding. Ibuprofen en zijn metaboliëten kunnen in zeer kleine hoeveelheden overgaan in de moedermelk. Er zijn geen schadelijke effecten op zuigelingen bekend.

Gezien het bovengenoemde bewijs is het niet noodzakelijk om de borstvoeding te onderbreken bij een kortdurende behandeling in de aanbevolen dosis van dit middel.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van dit middel kan de vrouwelijke vruchtbaarheid beïnvloeden en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te worden of die onderzoek naar onvruchtbaarheid ondergaan, moet de stopzetting van het middel worden overwogen.

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

Bijwerkingen zoals duizeligheid, slaperigheid, vermoeidheid en visuele stoornissen zijn mogelijk na het nemen van NSAID's. Patiënten die dit ervaren, mogen niet autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Vier herhaalde dosisklinische studies werden uitgevoerd met een vaste dosis combinatie van paracetamol en ibuprofen. Gedurende deze studies hebben 216 patiënten een volledige dosis ontvangen van de vaste dosis combinatie formules. Deze studies hebben geen andere bijwerkingen aan het licht gebracht dan die voor paracetamol alleen of ibuprofen alleen.

b. Samenvattende tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie aan de hand van de volgende conventie:

1. Zeer vaak ($\geq 1/10$);
2. Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$);
3. Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$);
4. Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$);
5. Zeer zelden ($< 1/10.000$);
6. Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden: Exacerbatie van infectiegerelateerde ontstekingen (bijvoorbeeld de ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) die samenvalt met het gebruik van NSAID's.
Bloed-lymfestelselaandoeningen	Soms: Daling van hemoglobine en hematocriet. Bloedingen (bijvoorbeeld epistaxis, menorrhagie). Zeer zelden: Hematopoëtische afwijkingen (agranulocytose, anemie, aplastische anemie, hemolytische anemie leukopenie, neutropenie, pancytopenie en trombocytopenie met of zonder purpura).
Immuunsysteemaandoeningen	Soms: Serumziekte, lupus erythematosus-syndroom, Henoch-Schönlein-vasculitis, angio-oedeem. Zeer zelden: Overgevoelighedsreacties waaronder huiduitslag en kruisgevoeligheid met sympathicomimetica.

		Niet bekend: anafylactische shock
Voedings- stofwisselingsstoornissen	en	Soms: Gynaecomastie, hypoglykemische reactie. Zeer zelden: Hypokaliëmie. Niet bekend: Metabole acidose met verhoogde anion gap
Zenuwstelselaandoeningen		Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn, nervositeit Soms: Depressie, slapeloosheid, verwardheid, emotionele labiliteit, slaperigheid, aseptische meningitis met koorts en coma Zelden: Paresthesieën, hallucinaties, abnormale dromen Zeer zelden: Paradoxe stimulatie, optische neuritis, psychomotorische stoornissen, extrapiramidale effecten, tremor en convulsies.
Oogaandoeningen		Soms: Amblyopie (wazig en/of verminderd gezichtsvermogen, scotomata en/of veranderingen in kleurenzicht) zijn waargenomen maar lossen gewoonlijk op na het stopzetten van de therapie. Elke patiënt met oogklachten dient een oftalmologisch onderzoek te ondergaan dat de centrale gezichtsvelden omvat.
Evenwichtsorgaan- ooraandoeningen	en	Vaak: Tinnitus (voor geneesmiddelen met ibuprofen) Zeer zelden: Vertigo.
Hartaandoeningen		Vaak: Oedeem, vochtretentie; vochtretentie reageert over het algemeen snel op het stopzetten van het gebruik van het geneesmiddel. Zeer zelden: Hartkloppingen; tachycardie; aritmie en andere hartritmestoornissen. Hypertensie en hartfalen met NSAID-behandeling.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Soms: Verdikte secreties in de luchtwegen Zeer zelden: astma, verergering van astma, bronchospasme en dyspneu.
Maagdarmstelselaandoeningen		Vaak: Buikpijn, diarree, dyspepsie, misselijkheid, maagklachten en braken, flatulentie, constipatie, licht gastro-intestinaal bloedverlies dat in uitzonderlijke gevallen anemie kan veroorzaken Soms: Peptisch/gastro-intestinaal ulcus, perforatie of gastro-intestinale hemorragie, met symptomen van melaena haematemesis die soms fataal is, in het bijzonder bij ouderen. Ulceratieve stomatitis en verergering van colitis en de ziekte van Crohn. Gastritis, pancreatitis. Zeer zelden: Oesofagitis, vorming van intestinale diafragma-achtige vernauwingen
Lever- en galaandoeningen		Zelden: Abnormale leverfunctie, leverfalen, levernecrose, geelzucht. Zeer zelden: Leverschade, vooral bij langdurige behandeling. Hepatitis, acuut leverfalen en leverschade.
Huid- onderhuidaandoeningen	en	Vaak: Huiduitslag (waaronder het maculopapulaire type), pruritus. Zelden: urticaria, hyperhidrose Zeer zelden: Alopecia. Purpura en lichtgevoeligheid. Exfoliatieve huidziekten. Bulleuze reacties waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse. Ernstige huidreacties. In uitzonderlijke gevallen kunnen ernstige huidinfecties en wekedelencomplicaties optreden tijdens een varicella-infectie. Niet bekend: Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS). Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP).
Nier- urinegewaandoeningen	en	Soms: Urineretentie Zelden: Nierweefselschade (papillaire necrose), vooral bij langdurige therapie Zeer zelden: Steriele pyurie (troebele urine). Nefrotoxiciteit in verschillende vormen, waaronder interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom en acute en chronische nierinsufficiëntie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden: Duizeligheid, malaise. Zeer zelden: Vermoeidheid.
Onderzoeken	Vaak: Verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde gammaglutamyltransferase en abnormale leverfunctietesten met paracetamol. Verhoogde bloedcreatinine en verhoogd ureum in het bloed. Soms: Verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde creatinefosfokinase in het bloed, verlaagde hemoglobine en verhoogde bloedplaatjestelling. Zelden: verhoogde urinezuurconcentraties in het bloed
Letsels, vergiftiging en procedurele complicaties	Zelden: overdosis en intoxicatie met paracetamol.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Klinische studies suggereren dat het gebruik van ibuprofen, vooral in een hoge dosis (2400 mg/dag) geassocieerd kan zijn met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Nadelige renale effecten worden meestal waargenomen na overdosis, na chronisch misbruik (vaak met meerdere analgetica), of in combinatie met paracetamolgerelateerde levertoxiciteit.

Acute tubulaire necrose komt meestal voor in combinatie met leverfalen, maar is in zeldzame gevallen waargenomen als een geïsoleerde bevinding. Een eventuele verhoging van het risico op niercelcarcinoom is ook geassocieerd met chronisch paracetamolgebruik.

Een case-control-studie bij patiënten met eindstadium nierziekte suggereerde dat de langdurige consumptie van paracetamol het risico op terminaal nierfalen significant kan verhogen, in het bijzonder bij patiënten die meer dan 1000 mg per dag nemen.

Metabole acidose met verhoogde anion gap: Er zijn gevallen van metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose waargenomen bij patiënten met risicofactoren die paracetamol gebruiken (zie rubriek 4.4). Pyroglutamine acidose kan optreden als gevolg van lage glutathionconcentraties bij deze patiënten.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

Paracetamol:

Leverschade en zelfs falen kan optreden na een overdosis paracetamol, in het bijzonder bij oudere patiënten, bij jonge kinderen in geval van lever- of nierinsufficiëntie, chronisch alcoholisme, chronische ondervoeding, gebruik van enzymatische inductoren of bij volwassenen die minder dan 50 kg wegen. Symptomen van paracetamoloverdosis in de eerste 24 uur zijn bleekheid, misselijkheid, braken, anorexie en buikpijn. Leverschade kan 12 tot 48 uur na de inname zichtbaar worden. Afwijkingen van glucosemetabolisme en metabole acidose kunnen voorkomen. Bij ernstige vergiftiging kan leverfalen voortschrijden tot encefalopathie, coma en de dood. Er kan acuut nierfalen met acute tubulaire necrose ontstaan bij afwezigheid van ernstige leverschade. Er zijn hartritmestoornissen gemeld. Leverschade is mogelijk bij volwassenen die 10 g of meer paracetamol hebben genomen of bij kinderen die 150 mg/kg paracetamol hebben ingenomen door overmatige hoeveelheden van een toxische metaboliet. Er zijn ook verhoogde transaminasen (ALT, AST),

lactaatdehydrogenase en bilirubine waargenomen, met een verlengde protrombinetijd (12 tot 48 uur na inname).

De drempel voor levertoxiciteit kan worden verlaagd in aanwezigheid van een van de hierboven vermelde risicofactoren.

Ibuprofen

Symptomen zijn onder meer nausea, buikpijn en braken, duizeligheid, convulsies en, zelden, verlies van bewustzijn. Klinische kenmerken van overdosering met ibuprofen die kunnen voorkomen, zijn depressie van het centrale zenuwstelsel en het ademhalingsstelsel.

Langdurig gebruik in een hogere dosering dan aanbevolen of overdosering kan leiden tot renale tubulaire acidose en hypokaliëmie.

Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden.

Behandeling

Paracetamol:

Zelfs bij afwezigheid van duidelijke symptomen is een snelle behandeling bij de aanpak van een paracetamoloverdosis van cruciaal belang vanwege de risico's op leverschade, die soms met enkele uren of zelfs dagen vertraging optreedt. Medische behandeling zonder uitstel is aangeraden bij elke patiënt die 7,5 g of meer paracetamol heeft ingenomen in de voorafgaande 4 uur. Spoedprocedure:

- Onmiddellijke ziekenhuisopname.
- Bloedmonster om de initiële plasmaconcentratie van paracetamol te bepalen.
- Maagspoeling dient te worden overwogen.
- Toediening van actieve kool, indien mogelijk, binnen één uur na inname.
- Het antidotum acetylcysteïne (intraveneus) dient zo spoedig mogelijk, indien mogelijk binnen 8 uur na inname, te worden toegediend. Acetylcysteïne is het meest werkzaam wanneer het wordt toegediend in de eerste 8 uur na de inname van de overdosis, en het effect vermindert geleidelijk tussen 8 en 16 uur na de inname. Vroeger werd aangenomen dat een behandeling meer dan 15 uur na de overdosis geen voordeel had en de kans op hepatische encefalopathie mogelijk verergerde. Late toediening is nu echter veilig gebleken en uit studies van patiënten die tot 36 uur na inname werden behandeld, is gebleken dat gunstige resultaten kunnen worden verkregen na 15 uur. Bovendien is aangetoond dat de toediening van intraveneus acetylcysteïne aan patiënten die reeds fulminant leverfalen hebben ontwikkeld, de morbiditeit en mortaliteit vermindert.
- Een initiële dosering van 150 mg/kg acetylcysteïne in 200 ml 5% glucose wordt gedurende 15 minuten intraveneus toegediend, gevolgd door een intraveneuze infusie van 50 mg/kg in 500 ml 5% glucose gedurende 4 uur, en vervolgens 100 mg/kg in 1 liter 5% glucose gedurende 16 uur. Het volume van intraveneuze vloeistoffen dient te worden aangepast voor kinderen.
- Symptomatische behandeling.

Het bewijs van ernstige symptomen kan pas 4 tot 5 dagen na een overdosis duidelijk worden en de patiënten dienen zorgvuldig gedurende een langere periode te worden geobserveerd.

Ibuprofen:

De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn en onder meer het behoud van open luchtwegen en bewaking van de cardiale en vitale tekenen tot stabiliteit te omvatten. Een maagspoeling is enkel aanbevolen binnen 60 minuten na de inname van een levensbedreigende dosis. Omdat het geneesmiddel zuur is en in de urine wordt uitgescheiden, is het theoretisch gunstig om

alkali toe te dienen en diurese te induceren. Naast ondersteunende maatregelen kan het gebruik van orale geactiveerde kool helpen om de absorptie en reabsorptie van ibuprofen-tabletten te verminderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: N02BE51 - Zenuwstelsel, analgetica. Overige analgetica en antipyretica; Aniliden; paracetamol, combinaties met uitzondering van psycholeptica.

Werkingsmechanisme

Hoewel de precieze plaats en het mechanisme van de analgetische werking van paracetamol niet duidelijk is beschreven, blijkt dat het de analgesie induceert door verhoging van de pijndrempel. Het potentiële mechanisme kan de remming van de stikstofoxideroute omvatten, gemedieerd door verschillende neurotransmitterreceptoren zoals N-methyl-D-aspartaat en substantie P.

Ibuprofen is een propionzuurderivaat met analgetische, anti-inflammatoire en antipyretische werking. De therapeutische effecten van het geneesmiddel als een NSAID zijn het gevolg van het remmende effect op het cyclo-oxygenase-enzym, waardoor vermindering van de prostaglandinesynthese optreedt.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur op de plaatjesaggregatie competitief kan remmen wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. In sommige farmacodynamische studies is aangetoond dat wanneer enkelvoudige doses van ibuprofen 400 mg in de 8 uur voor of binnen de 30 minuten na een onmiddellijke afgifte van een acetylsalicylzuurdosering (81 mg) werden ingenomen, het acetylsalicylzuur een verminderd effect had op de vorming van tromboxaan of de plaatjesaggregatie. Hoewel er onzekerheid is over het extrapoleren van deze gegevens naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat regelmatig langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van een lage dosis acetylsalicylzuur vermindert, niet worden uitgesloten. Er wordt geen klinisch relevant effect waarschijnlijk geacht voor incidenteel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.5).

Klinische studies

Gerandomiseerde, dubbelblinde studies werden uitgevoerd met de combinatie met behulp van het acute kiespijnmodel van postoperatieve pijn. In de studies is aangetoond dat:

- Na 48 uur had dit middel (**Maxigesic® = Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg filmomhulde tabletten**) een snellere start dan elk van zijn twee werkzame bestanddelen en verschaftte het een veel betere analgesie dan dezelfde dagelijkse dosis paracetamol ($p=0,007$ bij rust, $p=0,006$ bij activiteit) en ibuprofen ($p=0,003$ bij rust, $p=0,007$ bij activiteit)
- De drie geëvalueerde doses (halve tablet of één tablet of twee tabletten) waren werkzaam in vergelijking met placebo ($p = 0,004-0,002$) en de hoogste dosis [twee tabletten] had het grootste responspercentage (50%), de laagste maximale VAS-pijnscores, de langste tijd tot rescuemedicatie en het laagste % patiënten dat rescuemedicatie nodig had. Al deze metingen waren significant verschillend ten opzichte van placebo ($p < 0,05$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zowel paracetamol en ibuprofen worden gemakkelijk geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal met een piekplasmaconcentratie die ongeveer 10 tot 60 minuten na de orale toediening optreedt.

De snelheid en de absorptie van zowel paracetamol als ibuprofen uit het combinatiemiddel is licht vertraagd na toediening na de maaltijd.

Distributie

Net zoals elk middel dat paracetamol bevat, wordt het verdeeld in de meeste lichaamsweefsels. Ibuprofen is sterk gebonden (90-99%) aan plasma-eiwitten.

Metabolisme

Paracetamol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever en uitgescheiden in de urine, voornamelijk als inactieve glucuronide en sulfaatconjugaten. Minder dan 5% wordt onveranderd uitgescheiden. De metabolieten van paracetamol omvatten een klein gehydroxyleerd tussenproduct dat een hepatotoxische activiteit heeft. Dit actieve tussenproduct wordt ontgift door conjugatie met glutathion, maar kan accumuleren na een overdosis paracetamol. Als het onbehandeld blijft, kan het potentieel ernstige en zelfs onherstelbare leverschade veroorzaken.

Paracetamol wordt anders gemetaboliseerd door prematuren, baby's en jonge kinderen in vergelijking met volwassenen, waarbij de sulfaatconjugaat het meest overheersend is.

Ibuprofen wordt extensief gemetaboliseerd tot inactieve stoffen in de lever, voornamelijk door glucuronidatie.

De metabole routes van paracetamol en ibuprofen zijn verschillend en er zouden geen interacties mogen optreden waarin het metabolisme van de ene het metabolisme van de andere beïnvloedt. Een formele studie met behulp van humane leverenzymen om een dergelijke mogelijkheid te onderzoeken vond geen enkele mogelijke geneesmiddeleninteractie op de metabole routes.

In een andere studie werd het effect van ibuprofen op het oxidatieve metabolisme van paracetamol geëvalueerd bij gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand. Uit de studieresultaten bleek dat ibuprofen de hoeveelheid paracetamol die oxidatieve metabolisatie onderging, niet wijzigde, omdat de hoeveelheid paracetamol en zijn metabolieten (glutathion, mercapturate-, cysteïne-, glucuronide- en sulfaatparacetamol) vergelijkbaar was bij toediening alleen, als paracetamol, of met de concomitante toediening van ibuprofen (als een vaste combinatie, aangeduid als Maxigesic[®]). Deze studie ontslaat paracetamol van alle toegevoegde leverrisico's van de hepatotoxische metaboliet NAPQI indien het wordt toegediend met ibuprofen.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van paracetamol varieert van ongeveer 1 tot 3 uur.

Zowel de inactieve metabolieten als een kleine hoeveelheid onveranderd ibuprofen worden snel en volledig uitgescheiden door de nieren, waarbij 95% van de toegediende dosis binnen vier uur na inname in de urine wordt uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd van ibuprofen is ongeveer 2 uur.

Farmacokinetische relatie

Een specifieke studie om de mogelijke effecten van paracetamol op de plasmaklaring van ibuprofen en vice versa te onderzoeken, kon geen geneesmiddeleninteracties identificeren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ibuprofen

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen in dierexperimenten werden voornamelijk waargenomen als laesies en ulceraties in het maag-darmkanaal. In vitro en in vivo studies gaven geen klinisch relevante aanwijzingen voor een mutageen potentieel van ibuprofen. In studies bij ratten en muizen werd geen bewijs van carcinogene effecten van ibuprofen gevonden. Ibuprofen leidde tot remming van de ovulatie bij konijnen, maar ook een verstoorde innesteling bij verschillende

diersoorten (konijn, rat, muis). Experimentele studies hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert. Bij voor de moeder toxische doses werd een verhoogde incidentie van misvormingen (ventrikelseptumdefecten) waargenomen.

Paracetamol

Paracetamol in hepatotoxische doses toonde genotoxisch en carcinogeen potentieel (lever- en blaastumoren) bij muizen en ratten. Men neemt echter aan dat deze genotoxische en carcinogene activiteit verband houdt met veranderingen in het metabolisme van paracetamol in hoge doses/concentraties en dat het geen risico inhoudt voor klinisch gebruik.

Er zijn geen conventionele studies beschikbaar op basis van de momenteel aanvaarde normen voor de evaluatie van de toxiciteit voor de voortplanting en de ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Maïszetmeel
Gepregelatineerd maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat
Talk

Tabletomhulling:

Opadry wit OY-LS-58900 bestaande uit:

- Hypromellose (E464)
- Lactosemonohydraat
- Titaandioxide (E171)
- Macrogol/PEG-4000
- Natriumcitraat (E331)

Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking bevat 8, 10, 16, 20, 24, 30, 32 en 100 filmomhulde tabletten verpakt in PVC-folie/aluminium blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Vale Pharmaceuticals Limited
Dungarvan Enterprise Centre, Lower Main Street, Dungarvan, Co. Waterford, X35 FX45, Ierland

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

RVG 117254

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 augustus 2018.

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 29 december 2022.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 15 januari 2025