

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nuralgan 500 mg/200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet bevat 500 mg paracetamol en 200 mg ibuprofen.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten
Witte tot gebroken witte langwerpige filmomhulde tablet (lengte 20 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nuralgan is geïndiceerd voor de kortdurende symptomatische behandeling van milde tot matige pijn bij volwassenen.
Dit product is vooral geschikt voor pijn die sterkere pijnstilling vereist dan alleen ibuprofen of paracetamol.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door de laagste effectieve dosis te gebruiken voor de kortst mogelijke duur die nodig is om de symptomen onder controle te houden (zie rubriek 4.4).

De patiënt moet een arts raadplegen als de symptomen aanhouden of verergeren of als het product langer dan 3 dagen nodig is. Dit geneesmiddel is bedoeld voor kortdurend gebruik en wordt niet aanbevolen voor gebruik langer dan 3 dagen.

Volwassenen (die meer dan 50 kg wegen)

De gebruikelijke dosering is een à twee tabletten om de zes uur, al naargelang de behoefte, tot een maximum van zes tabletten (3000 mg paracetamol en 1200 mg ibuprofen) per 24 uur. Laat ten minste zes uur tussen de doses.

Volwassenen (die minder dan 50 kg wegen)

De maximale dosis paracetamol mag niet meer zijn dan 60 mg/kg per dag.
De tijd tussen twee doses dient minimaal zes uur te bedragen.

Ouderen

Er zijn geen speciale doseringsaanpassingen nodig (zie rubriek 4.4). Wees u ervan bewust dat nier- of leverinsufficiëntie vaker optreedt bij ouderen.

Ouderen hebben een verhoogd risico op ernstige gevolgen van bijwerkingen. Als een niet-steroïdale ontstekingsremmer (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.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden met de dosering van ibuprofen bij patiënten met nierinsufficiëntie. De dosering moet individueel worden beoordeeld. De dosis moet zo laag mogelijk worden gehouden en de nierfunctie moet worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de dosis paracetamol worden verlaagd:

Glomerulaire filtratiesnelheid	Dosis
10-50 ml/min	500 mg elke 6 uur
< 10 ml/min	500 mg elke 8 uur

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden met de dosering van ibuprofen bij patiënten met leverinsufficiëntie. De dosering moet individueel worden beoordeeld en de dosis moet zo laag mogelijk worden gehouden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie, moet de dosis paracetamol worden verlaagd of het doseringsinterval worden verlengd.

De dagelijkse dosis paracetamol mag niet meer dan 2 g zijn in de volgende situaties:

- leverinsufficiëntie
- het syndroom van Gilbert
- chronisch alcoholisme
- dehydratie
- chronische ondervoeding.

Pediatrie patiënten

Nuralgan is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Voor orale toediening.

Om bijwerkingen te minimaliseren, wordt aanbevolen dat patiënten Nuralgan met voedsel innemen. Het wordt ook aanbevolen om het product met een vol glas water in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- patiënten met overgevoeligheidsreacties in de voorgeschiedenis (bijv. bronchospasmen, angio-oedeem, astma, rhinitis of urticaria) gerelateerd aan acetylsalicylzuur of andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's);

- patiënten met actieve, of een voorgeschiedenis van, recidiverende peptische ulceratie/hemorragie (twee of meer afzonderlijke episodes van bewezen ulceratie of bloeding);
- patiënten met een voorgeschiedenis van, of een bestaande gastro-intestinale ulceratie/perforatie of bloeding, met inbegrip van die welke gerelateerd zijn aan eerdere behandeling met NSAID's (zie rubriek 4.4);
- patiënten met stollingsstoornissen;
- patiënten met een cerebrovasculaire of andere actieve bloeding;
- patiënten met ernstig leverfalen of ernstig nierfalen of ernstig hartfalen (NYHA classificatie IV) (zie rubriek 4.4.);
- tijdens het laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6);
- patiënten jonger dan 18 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit geneesmiddel is bedoeld voor kortdurend gebruik en wordt niet aanbevolen voor gebruik langer dan 3 dagen.

Langdurig of frequent gebruik wordt niet aanbevolen. Langdurig gebruik, tenzij onder medisch toezicht, kan schadelijk zijn voor de gezondheid.

Om het risico van overdosering te vermijden:

- Combineer geen verschillende geneesmiddelen die paracetamol bevatten. Dit verhoogt namelijk het risico op overdosering (zie rubriek 4.9) of ernstige bijwerkingen (zie rubriek 4.5);
- Neem de maximale aanbevolen doses in acht (zie rubriek 4.2).

Paracetamol:

De gevaren van een overdosis paracetamol zijn groter bij patiënten met een niet-cirrotische alcoholische leverziekte. In geval van overdosering moet onmiddellijk medisch advies worden ingewonnen, zelfs als de patiënt zich goed voelt, vanwege het risico op vertraagde, ernstige leverbeschadiging.

Bij acute koorts of tekenen van secundaire infectie of aanhoudende klachten dient een arts geraadpleegd te worden.

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-oxoproline in de urine kan nuttig zijn om pyroglutamine acidose vast te stellen als onderliggende oorzaak van HAGMA bij patiënten met meerdere risicofactoren.

Ibuprofen:

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door de laagste effectieve dosis te gebruiken voor de kortst mogelijke duur die nodig is om de symptomen onder controle te houden (zie rubriek 4.2 en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder) en door patiënten de dosis met voedsel te laten innemen (zie rubriek 4.2).

Cardiovasculaire trombotische voorvallen

Ibuprofen

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). Over het algemeen suggereren epidemiologische onderzoeken niet dat een lage dosis ibuprofen (bijv. ≤ 1200 mg/dag) geassocieerd is 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 te worden behandeld na zorgvuldige overweging, en hoge doseringen (2400 mg/dag) dienen te worden vermeden.

Zorgvuldige afweging moet ook worden gemaakt 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.

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

Leverinsufficiëntie

Paracetamol/Ibuprofen

Het gebruik van paracetamol in hogere dan aanbevolen doseringen kan leiden tot hepatotoxiciteit en zelfs tot leverfalen en overlijden. Patiënten met een verminderde leverfunctie of een voorgeschiedenis van leveraandoening, of die langdurig ibuprofentherapie of paracetamolbehandeling ondergaan, moeten tevens de leverfunctie met regelmatige tussenpozen laten controleren, aangezien gemeld is dat ibuprofen een gering en voorbijgaand effect op leverenzymen heeft.

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 alcohol gebruiken boven de aanbevolen hoeveelheden, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Inname van een dosis die gelijk staat aan enkele malen van de dagelijkse dosis in één keer tegelijk kan ernstige schade aan de lever veroorzaken; bewusteloosheid treedt niet altijd op. Vanwege het risico op onomkeerbare leverschade dient echter onmiddellijk medische hulp te worden ingeroepen (zie rubriek 4.9).

Voorzichtigheid is geboden bij aanwezigheid van de volgende risicofactoren, aangezien deze de drempel voor levertoxiciteit van paracetamol kunnen verlagen. In deze gevallen dient de dosis te

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

- leverinsufficiëntie (inclusief het syndroom van Gilbert)
- acute hepatitis
- nierinsufficiëntie
- chronisch alcoholisme
- volwassenen onder de 50 kg
- glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie
- hemolytische anemie
- gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die van invloed zijn op de leverfunctie
- dehydratie
- chronische ondervoeding (lage reserves leverglutathion).

Dosisverlaging wordt aanbevolen bij patiënten die tekenen van verslechtering van de leverfunctie vertonen. De behandeling moet worden gestopt bij patiënten die ernstig leverfalen ontwikkelen (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

Paracetamol/Ibuprofen

Er is minimale kans op paracetamoltoxiciteit bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie. Echter, voor het ibuprofen-bestanddeel van dit geneesmiddel is voorzichtigheid geboden bij het opstarten van een behandeling met ibuprofen bij patiënten met dehydratie. De twee belangrijkste metaboliëten 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-steroïde 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-remmers of angiotensine-receptorantagonisten, anti-inflammatoire geneesmiddelen en thiazidediuretica

Het gelijktijdige gebruik van een ACE-remmend geneesmiddel (ACE-remmer of angiotensine-receptorantagonist), een anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID of COX-2-inhibitor) en een thiazide-diureticum verhoogt het risico op nierinsufficiëntie. Dit omvat het gebruik in vaste-combinatiemiddelen die meer dan één geneesmiddelenklasse bevatten. Het gecombineerde gebruik van deze geneesmiddelen moet gepaard gaan met een verhoogde controle van serumcreatinine, vooral bij het instellen van de combinatie. De combinatie van geneesmiddelen uit deze drie klassen moet in het bijzonder met voorzichtigheid worden gebruikt bij oudere patiënten of patiënten met reeds bestaande nierinsufficiëntie.

Ouderen

Paracetamol/Ibuprofen

Er is geen aanpassing in geëtiketteerde dosering noodzakelijk voor oudere patiënten die paracetamolbehandeling nodig hebben. 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 co-morbiditeiten en co-medicatie vanwege een hoger risico op bijwerkingen, vooral hartfalen, gastro-intestinale ulceratie en nierinsufficiëntie.

Hematologische effecten

Ibuprofen

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

Coagulatiestoornissen

Ibuprofen

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

Gastro-intestinale voorvallen

Ibuprofen

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 hoger bij toenemende 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 antiplaatjesmiddelen zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Producten die ibuprofen bevatten, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt en in de laagste effectieve dosis voor de kortste duur, bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloedingen of zweren, aangezien hun toestand kan verergeren.

Vanwege de ibuprofencomponent dient dit geneesmiddel met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale ziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) en aan patiënten met porfyrie en varicella.

Het gebruik van dit middel dient te worden gestaakt als er aanwijzingen zijn van gastro-intestinale bloeding of ulceratie.

Gelijktijdig gebruik met andere NSAID-bevattende producten, waaronder cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-specifieke remmers, moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Ouderen hebben een verhoogde frequentie van bijwerkingen van NSAID's, met name gastro-intestinale bloedingen en perforaties die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Hypertensie

Ibuprofen

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

Ibuprofen

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

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)

Ibuprofen

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) zijn gemeld, waaronder exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, in samenhang met het gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.8). De meeste van deze reacties traden op binnen de eerste maand.

Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet het gebruik van ibuprofen onmiddellijk worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien nodig).

Reeds bestaande astma

Ibuprofen

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

Oftalmologische effecten

Ibuprofen

Er zijn oftalmologische bijwerkingen waargenomen met NSAID's; patiënten die tijdens de behandeling met middelen die ibuprofen bevatten gezichtsstoornissen ontwikkelen, dienen daarom een oftalmologisch onderzoek te ondergaan.

Aseptische meningitis

Ibuprofen

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

Mogelijke verstoring van laboratoriumtesten

Paracetamol

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

Urinetesten:

Paracetamol in therapeutische doses kan interfereren met de bepaling van 5-hydroxyindoolazijnzuur (5HIAA), wat fout-positieve resultaten veroorzaakt. Foutieve bepalingen kunnen worden geëlimineerd door het gebruik van paracetamol enkele uren voor en tijdens het afnemen van het urinemonster te vermijden.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Ibuprofen

Nuralgan kan symptomen van infectie maskeren, wat kan leiden tot een vertraagde start van de juiste behandeling en daardoor de uitkomst van de infectie verergeren. Dit is waargenomen bij bacteriële community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer Nuralgan 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.

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

Speciale voorzorgsmaatregelen

Ibuprofen

Om verergering van de ziekte of bijnierinsufficiëntie te voorkomen, dient de behandeling van patiënten die een langdurige behandeling met corticosteroiden hebben ondergaan, langzaam af te bouwen in plaats van abrupt te stoppen wanneer producten die ibuprofen bevatten 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.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per film-omhulde 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.

Ibuprofen

Zoals met andere ibuprofenbevattende producten, dienen de volgende combinaties met Nuralgan 500 mg/200 mg filmomhulde tabletten te worden vermeden:

De dicoumarolgroep: NSAID's kunnen het effect van anticoagulantia zoals warfarine versterken. Experimentele onderzoeken tonen aan dat ibuprofen de effecten van warfarine op de bloedingstijd versterkt. NSAID's en de dicoumarolgroep worden door hetzelfde enzym, CYP2C9, gemetaboliseerd.

Bloedplaatjesaggregatieremmers: NSAID's mogen niet worden gecombineerd met bloedplaatjesaggregatieremmers zoals ticlopidine vanwege de additieve remming van de bloedplaatjesfunctie (zie hieronder).

Methotrexaat: NSAID's remmen de tubulaire secretie van methotrexaat waardoor ook enige metabole interactie kan optreden met een verminderde klaring van methotrexaat tot gevolg. Dienovereenkomstig moet men bij behandeling met een hoge dosis methotrexaat altijd het voorschrijven van NSAID's vermijden (zie hieronder).

Acetylsalicylzuur: Gelijktijdige toediening van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt over het algemeen niet aanbevolen vanwege het potentieel van verhoogde bijwerkingen. Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur op de bloedplaatjesaggregatie competitief kan remmen wanneer ze gelijktijdig worden gedoseerd. Hoewel er onzekerheden zijn met betrekking tot de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van een lage dosis acetylsalicylzuur kan verminderen, niet worden uitgesloten. Een klinisch relevant effect wordt niet waarschijnlijk geacht bij incidenteel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 5.1).

Hartglycosiden: NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de glomerulaire filtratie verminderen en de plasmaconcentraties van hartglycosiden (bijv. digoxine) verhogen.

Mifepriston: Theoretisch kan een afname van de werkzaamheid van het geneesmiddel optreden als gevolg van de antiprostaglandine-eigenschappen van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), waaronder acetylsalicylzuur. Beperkt bewijs suggereert dat gelijktijdige toediening van NSAID's op de dag van toediening van prostaglandine de effecten van mifepriston of prostaglandine op de rijping van de baarmoederhals of de contractiliteit van de baarmoeder niet nadelig beïnvloedt en de klinische werkzaamheid van medicamenteuze zwangerschapsafbreking niet vermindert.

Sulfonylureumderivaten: Er zijn zeldzame meldingen van hypoglykemie bij patiënten die sulfonylureumderivaten gebruiken die ibuprofen krijgen.

Voor de volgende combinaties met Nuralgan 500 mg/200 mg filmomhulde tabletten kan een dosisaanpassing nodig zijn:

NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. Diuretica kunnen ook het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen.

NSAID's kunnen de uitscheiding van aminoglycosiden verminderen. Kinderen: Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met ibuprofen en aminoglycosiden.

Lithium: Ibuprofen vermindert de renale klaring van lithium, waardoor de serumlithiumspiegels kunnen stijgen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij frequente controles van serumlithium kunnen worden uitgevoerd en een mogelijke verlaging van de lithiumdosis kan worden uitgevoerd.

ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten en diuretica: Er is een verhoogd risico op acuut nierfalen, meestal reversibel, bij patiënten met nierinsufficiëntie (bijv. gedehydrateerde en/of oudere patiënten) wanneer behandeling met ACE-remmers of angiotensine-II-antagonisten tegelijkertijd met NSAID's, inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, wordt gegeven. De combinatie moet daarom met zorg worden gegeven aan patiënten met nierinsufficiëntie, met name oudere patiënten. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn en een controle van de nierfunctie dient te worden overwogen na het starten van de combinatiebehandeling en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4).

Bèta-blokkers: NSAID's gaan het antihypertensieve effect van bèta-adrenoceptorblokkerende geneesmiddelen tegen.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): SSRI's en NSAID's brengen elk een verhoogd risico op bloedingen met zich mee, bijv. uit het maagdarmkanaal. Dit risico wordt verhoogd door combinatietherapie. Het mechanisme kan mogelijk verband houden met een verminderde opname van serotonine in de bloedplaatjes (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine: Er wordt aangenomen dat de gelijktijdige toediening van NSAID's en ciclosporine het risico op nefrotoxiciteit kan verhogen als gevolg van een verminderde synthese van prostacycline in de nier. Dienovereenkomstig moet in het geval van een combinatiebehandeling de nierfunctie nauwlettend worden gecontroleerd.

Captopril: Experimentele studies tonen aan dat ibuprofen het effect van captopril op de natriumexcretie tegengaat.

Thiaziden, thiazidegerelateerde preparaten en lisdiuretica: NSAID's kunnen het diuretisch effect van furosemide en bumetanide tegengaan, mogelijk door remming van de prostaglandinesynthese. Ze kunnen ook het antihypertensieve effect van thiaziden tegengaan.

Tacrolimus: Aangenomen wordt dat gelijktijdige toediening van NSAID's en tacrolimus het risico op nefrotoxiciteit kan verhogen als gevolg van verminderde synthese van prostacycline in de nier. Dienovereenkomstig moet in het geval van een combinatiebehandeling de nierfunctie nauwlettend worden gecontroleerd.

Methotrexaat: Het risico van een mogelijke interactie tussen een NSAID en methotrexaat moet ook in overweging worden genomen bij een laaggedoseerde behandeling met methotrexaat, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie. Telkens wanneer een combinatiebehandeling wordt gegeven, moet de nierfunctie worden gecontroleerd. Voorzichtigheid is geboden als zowel een NSAID als methotrexaat binnen 24 uur worden gegeven, aangezien de plasmaspiegels van methotrexaat kunnen stijgen, wat leidt tot verhoogde toxiciteit (zie hierboven).

Corticosteroiden: Gelijktijdige behandeling geeft aanleiding tot een verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding.

Bloedplaatjesaggregatieremmers: Verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen (zie hierboven).

CYP2C9-remmers: Gelijktijdige toediening van ibuprofen met CYP2C9-remmers kan de blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9-substraat) verhogen. In een onderzoek met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers) is een verhoogde blootstelling aan S(+)-ibuprofen met ongeveer 80 tot 100% aangetoond. Verlaging van de dosis ibuprofen moet worden overwogen wanneer krachtige CYP2C9-remmers gelijktijdig worden toegediend, met name wanneer een hoge dosis ibuprofen wordt toegediend met ofwel voriconazol ofwel fluconazol.

Paracetamol

Paracetamol wordt volledig gemetaboliseerd in de lever. Bepaalde metabolieten van paracetamol zijn hepatotoxisch, en gelijktijdige inname van krachtige enzyminductoren (rifampicine, bepaalde anticonvulsiva etc.) kan daarom leiden tot hepatotoxische reacties, vooral wanneer hoge doses paracetamol worden gebruikt.

Vitamine K-antagonisten: Versterking van het effect van vitamine K-antagonisten (met name warfarine) kan optreden, vooral bij regelmatige inname van hoge doses paracetamol. Het effect kan al optreden bij dagelijkse doses van 1,5-2 g gedurende 5-7 dagen. In dergelijk geval, moeten de INR-waarden (International Normalised Ratio) worden gecontroleerd. Incidentele inname van paracetamol heeft geen significant effect op de bloedingsneiging.

Enzyminductoren en alcohol: Het risico op hepatotoxiciteit is mogelijk groter bij gebruik van enzyminductoren zoals barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) en alcohol. De maximale dagdosis mag bij deze patiënten zeker niet worden overschreden (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.9).

Probenecide: Probenecide kan de klaring van paracetamol bijna halveren, door remming van de binding met glucuronzuur. Bij patiënten die gelijktijdig probenecide gebruiken, moet de dosis paracetamol worden verlaagd.

Isoniazide: Isoniazide vermindert de klaring van paracetamol, wat de plasmaconcentratie van paracetamol kan verhogen door het metabolisme ervan in de lever te remmen. Bij sommige personen is echter waargenomen dat inductie van het metabolisme van paracetamol tot de vorming van toxische metabolieten leidt. Dit risico lijkt het grootst te zijn kort na stopzetting van isoniazide of bij snelle acetylatoren van isoniazide als paracetamol laat in het doseringsinterval van isoniazide wordt ingenomen.

Propantheline, antidepressiva met anticholinerge eigenschappen en narcotische analgetica: Ze verminderen de maaglediging en daardoor de absorptie van paracetamol.

Metoclopramide en domperidon: Versnelde resorptie van paracetamol in de dunne darm als gevolg van de versnelde maaglediging.

Lamotrigine: Afname van de biologische beschikbaarheid van lamotrigine, met een mogelijke vermindering van het therapeutische effect, als gevolg van mogelijke inductie van het metabolisme in de lever.

Flucloxacilline: 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).

Interactie met diagnostische testen: De toediening van paracetamol kan interfereren met de bepaling van het urinezuurgehalte in het bloed door de fosforwolframaanzuurmethode en de bepaling van de bloedglucose door de glucoseoxidase-peroxidase-methode.

Hormonale anticonceptiemiddelen/oestrogenen: Verlaging van de plasmaconcentratie paracetamol, met mogelijk een verminderde werkzaamheid als gevolg van inductie van het metabolisme.

Chlooramfenicol: Paracetamol kan tot toename van de toxiciteit van chlooramfenicol leiden doordat het het metabolisme in de lever remt. Monitoring van de plasmaconcentratie chlooramfenicol wordt aanbevolen als paracetamol wordt gecombineerd met een behandeling met chlooramfenicol-injectie.

Paracetamol/Ibuprofen

Colestyramine: Gelijktijdige behandeling met colestyramine en ibuprofen leidt tot verlengde en verminderde (25%) absorptie van ibuprofen. Bovendien kan colestyramine de absorptie van paracetamol verminderen. Als gelijktijdige toediening van Nuralgan en colestyramine noodzakelijk is, dan moet Nuralgan minstens 2 uur vóór of 4 uur na de toediening van colestyramine worden ingenomen.

Zidovudine: Gelijktijdige toediening van paracetamol en zidovudine kan leiden tot neutropenie en hepatotoxiciteit. Chronisch/frequent gebruik van paracetamol bij patiënten die met zidovudine worden behandeld, moet worden vermeden. Wanneer chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine noodzakelijk is, moeten de hoeveelheid witte bloedcellen en de leverfunctie worden gecontroleerd, in het bijzonder bij ondervoede patiënten. Bovendien is er bewijs voor een verhoogd risico op gewrichtsbloedingen en hematomen bij hiv-positieve hemofiliepatiënten die gelijktijdig met zidovudine en ibuprofen worden behandeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen ervaring met het gebruik van dit product bij mensen tijdens de zwangerschap.

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 is aangetoond dat toediening van een

prostaglandinesyntheseremmer leidt 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 gedurende de organogenese.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van ibuprofen 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 dient tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap Ibuprofen niet te worden toegediend, tenzij strikt noodzakelijk. Als Ibuprofen wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, dient de dosis zo laag mogelijk en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die een aantal dagen worden blootgesteld aan ibuprofen worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met Nuralgan 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:
 - cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
 - renale disfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot nierfalen met oligohydroamniose;
- de moeder en de neonat op het einde van de zwangerschap blootstellen aan:
 - een mogelijke verlenging van de bloedingsstijd, een anti-aggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden.
 - remming van de uteruscontracties resulterend in een uitgestelde of langdurige bevalling.

Nuralgan is daarom gecontra-indiceerd voor gebruik gedurende het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Paracetamol

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen die paracetamol gebruiken, wijst niet op misvormende-, noch op foetale/neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies naar neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in de baarmoeder waren blootgesteld aan paracetamol, laten geen eenduidig resultaat zien. Paracetamol kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien klinisch nodig, maar dient in de laagst werkzame dosis gedurende de kortst mogelijke tijd en in de laagst mogelijke frequentie te worden gebruikt.

Borstvoeding

Ibuprofen en zijn metaboliëten kunnen in zeer kleine hoeveelheden (0,0008% van de maternale dosis) overgaan in de moedermelk. Er zijn geen schadelijke effecten op zuigelingen bekend. Paracetamol en de metaboliëten hiervan worden uitgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische doses van Nuralgan worden er geen bijwerkingen verwacht bij kinderen die borstvoeding krijgen. Nuralgan kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt..

Vruchtbaarheid

Het gebruik van dit middel kan de vrouwelijke vruchtbaarheid beïnvloeden en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te

worden of die onderzoek naar onvruchtbaarheid ondergaan, moet de stopzetting van het middel worden overwogen.

Wat betreft de mannelijke vruchtbaarheid zijn er onvoldoende klinische gegevens beschikbaar.

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

Klinische studies met dit product hebben geen andere bijwerkingen aan het licht gebracht dan die voor paracetamol alleen of ibuprofen alleen.

De volgende tabel geeft een overzicht van bijwerkingen van gegevens over geneesmiddelenbewaking die werden ervaren door patiënten die alleen ibuprofen of alleen paracetamol gebruikten bij kort- en langdurig gebruik.

Bijwerkingen die in verband zijn gebracht met alleen ibuprofen of alleen paracetamol worden hieronder weergegeven, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie.

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

zeer vaak ($\geq 1/10$)

vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

zeer zelden ($< 1/10.000$)

frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, neutropenie, hemolytische anemie, agranulocytose, aplastische ¹
	Niet bekend	Anemie ¹
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Allergische reacties ²
	Zeer zelden	Allergische reacties die stopzetting van de behandeling noodzakelijk maken. Symptomen kunnen bestaan uit zwelling van het gelaat, de tong en keel, dyspneu, tachycardie, hypotensie ²
	Niet bekend	Anafylactische shock ²
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Verwardheid, depressie en hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hoofdpijn en duizeligheid
	Zelden	Paresthesie
	Zeer zelden	Aseptische meningitis ³ , optische neuritis, slaperigheid

Oogaandeningen	Zeer zelden	Visuele verstoring
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zeer zelden	Tinnitus en vertigo
Hartaandoeningen	Vaak	Oedeem ⁴
	Zeer zelden	Hartfalen
	Niet bekend	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie ⁴
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Respiratoire reactiviteit zoals: astma, exacerbatie van astma, bronchospasme en dyspneu ²
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn, braken, diarree, misselijkheid, dyspepsie, onprettig gevoel in de buik ⁵
	Soms	Maagzweer, gastro-intestinale perforatie of gastro-intestinale bloeding, melaena, hematemese ⁶ , zweren in de mond, exacerbatie van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn ⁷ , gastritis, pancreatitis, flatulentie en obstipatie
Lever-, en galaandoeningen	Zelden	Abnormale leverfunctie, leverfalen, levernecrose en geelzucht ⁸
	Zeer zelden	Hepatotoxiciteit ⁸
	Niet bekend	Hepatitis ⁸
Metabolisme- en voedingsstoornissen	Niet bekend	Metabole acidose met verhoogde anion gap ⁹
Huid-, en onderhuidaandoeningen	Vaak	Hyperhidrose
	Soms	Verschillende soorten huiduitslag ²
	Zelden	Pruritus, erupties, angio-oedeem, urticaria
	Zeer zelden	Er zijn zeer zeldzame gevallen van ernstige bijwerkingen van de huid gemeld. Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse ²), purpura.
	Niet bekend	Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS syndroom) Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Fotosensitiviteitsreacties
	Zeer zelden	Steriele pyurie (troebele urine)

Nier-, en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Nefropathieën (interstitiële nefritis, tubulaire necrose, nefrotisch syndroom, en acuut en chronisch nierfalen) na langdurig gebruik van hoge doses ¹⁰
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Malaise
	Zeer zelden	Vermoeidheid
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zelden	Overdosering en intoxicatie
Onderzoeken	Vaak	Alanine-aminotransferase verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd en abnormale leverfunctietesten met paracetamol. Bloedcreatinine verhoogd, ureum in het bloed verhoogd.
	Soms	Aspartaataminotransferase verhoogd, alkalische fosfatase in het bloed verhoogd, creatinefosfokinase in het bloed verhoogd, hemoglobine verlaagd en bloedplaatjestelling verhoogd.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

¹ Eerste tekenen zijn koorts, keelpijn, oppervlakkige zweertjes in de mond, griepachtige symptomen, ernstige uitputting, onverklaarde bloeding en blauwe plekken en neusbloeding.

² Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld. Deze kunnen bestaan uit (a) niet-specifieke allergische reacties en anafylaxie, (b) activiteit van het ademhalingsstelsel, bijv. astma, verergerd astma, bronchospasme of dyspneu, of (c) verschillende huidreacties, inclusief verschillende soorten huiduitslag, pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem en, meer zelden, exfoliatieve en bulleuze dermatosen (inclusief toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom en erythema multiforma).

³ Het pathogene mechanisme van geneesmiddelgeïnduceerde aseptische meningitis is niet volledig opgehelderd. De beschikbare gegevens over NSAID-gerelateerde aseptische meningitis wijst op een overgevoeligheidsreactie (als gevolg van een tijdelijke relatie met geneesmiddelinname, en verdwijning van symptomen na het staken van het geneesmiddel). Opgemerkt wordt dat geïsoleerde gevallen van aseptische meningitis bij patiënten met bestaande auto-immuunaandoeningen (zoals systemische lupus erythematosus en gemengde bindweefselaandoening) tijdens behandeling met ibuprofen, met symptomen als: nekstijfheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of desoriëntatie zijn waargenomen (zie rubriek 4.4).

⁴ Klinische studies suggereren dat het gebruik van ibuprofen, met name in hoge doseringen (2400 mg/dag), geassocieerd kan zijn met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

⁵ De bijwerkingen die het vaakst worden waargenomen, zijn gastro-intestinaal van aard.

⁶ Soms fataal, vooral bij ouderen.

⁷ Zie rubriek 4.4.

⁸ Met name bij overdosering van paracetamol (zie rubriek 4.9).

⁹ 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.

¹⁰ Vooral bij langdurig gebruik, geassocieerd met verhoogd serumureum en oedeem.

Omvat ook papillaire necrose.

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 die gerelateerd zijn aan overdosering van paracetamol

In geval van overdosering bestaat er een risico op acute levertoxiciteit, met name bij ouderen, jonge kinderen, in gevallen van lever- of nierinsufficiëntie, chronisch alcoholisme, chronische ondervoeding, bij gebruik van enzyminductoren en bij volwassenen onder de 50 kg.

Bij patiënten die langdurig worden behandeld met carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, rifampicine, sint-janskruid of andere geneesmiddelen die leverenzymen induceren, is er ook een groter risico op overdosering.

Hepatotoxiciteit treedt vaak pas 24 tot 48 uur na inname op. Een overdosis kan fataal zijn. In geval van een overdosis dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd, ook als er geen sprake is van symptomen.

Misselijkheid, braken, anorexia, bleekheid en buikpijn treden doorgaans binnen de eerste 24 uur op. Significante overdosering (vanaf 10 g bij volwassenen, overeenkomend met 20 tabletten) leidt tot acute levertoxiciteit, met hepatische cytolyse, resulterend in hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie, wat kan leiden tot coma en overlijden. Er zijn ook verhoogde concentraties van levertransaminasen (ASAT, ALAT), lactaatdehydrogenase en bilirubine waargenomen in combinatie met een verlengde protrombinetijd (12 tot 48 uur na de toediening).

Acuut nierfalen met acute tubulaire necrose, sterk gesuggereerd door pijn in de lendenen, hematurie en proteïnurie, kan zelfs optreden als er geen ernstige leverschade is. Hartritmestoornissen en pancreatitis zijn gemeld.

De drempel voor levertoxiciteit kan verlaagd zijn als de eerder genoemde risicofactoren aanwezig zijn (inname van 5 g – overeenkomend met 10 tabletten).

Noodprocedure:

- onmiddellijke ziekenhuisopname, ook als er geen sprake is van duidelijke vroege symptomen. De symptomen kunnen zich beperken tot misselijkheid of braken en het is mogelijk dat de ernst van de overdosering of het risico op orgaanbeschadiging niet duidelijk is;
- bloedafname om de initiële plasmaconcentratie van paracetamol te bepalen;
- toediening van het antidotum N-acetylcysteïne, intraveneus of oraal, indien mogelijk binnen 8 uur na inname;
- toediening van actieve kool, indien mogelijk, binnen een uur na inname;
- symptomatische behandeling;
- Patiënten die meer dan 24 uur na inname een ernstige leverfunctiestoornis vertonen, moeten worden behandeld in overeenstemming met vastgestelde richtlijnen.

Symptomen die gerelateerd zijn aan overdosering van ibuprofen

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

De halfwaardetijd bij overdosering is 1,5-3 uur.

De meeste patiënten die klinisch belangrijke hoeveelheden NSAID's hebben ingenomen, zullen niet meer ontwikkelen dan misselijkheid, braken, epigastrische pijn of, meer zelden, diarree. Tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloedingen zijn ook mogelijk. Bij ernstigere vergiftigingen wordt toxiciteit waargenomen in het centrale zenuwstelsel, wat zich uit in slaperigheid, soms opwinding en desoriëntatie of coma. Soms ontwikkelen patiënten convulsies. Bij ernstige vergiftiging kan metabole acidose optreden en kan de protrombinetijd/INR verlengd worden, waarschijnlijk als gevolg van interferentie met de werking van circulerende stollingsfactoren. Acuut nierfalen en leverschade kunnen optreden als er sprake is van gelijktijdige dehydratie. Exacerbatie van astma is mogelijk bij astmapatiënten.

Behandeling

De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn en bestaan uit het handhaven van een vrije luchtweg en het bewaken van cardiale en vitale functies totdat deze stabiel zijn. Overweeg orale toediening van actieve kool als de patiënt zich binnen 1 uur na inname van een mogelijk toxische hoeveelheid presenteert. Indien frequent of langdurig voorkomend, moeten convulsies worden behandeld met intraveneuze diazepam of lorazepam. Geef luchtwegverwijders voor astma.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Paracetamol, combinaties met uitzondering van psycholeptica.
ATC-code: N02BE51.

Werkingsmechanisme

De farmacologische werking van ibuprofen en paracetamol verschilt qua plaats en werkingsmechanisme. Deze complementaire werkingsmechanismen zijn synergetisch, wat resulteert in een grotere antinociceptie en antipyrese dan de enkelvoudige actieve stoffen alleen.

Hoewel de exacte plaats en het mechanisme van de analgetische werking van paracetamol niet duidelijk is gedefinieerd, lijkt het erop dat het analgesie veroorzaakt door verhoging van de pijndrempel. Bij het potentiële mechanisme hoort mogelijk het remmen van de stikstofmonoxidieroute gemedieerd door een verscheidenheid aan neurotransmitterreceptoren, waaronder N-methyl-D-aspartaat en substantie P.

Ibuprofen is een propionzuurderivaat met pijnstillende, ontstekingsremmende en koortswerende werking. De therapeutische effecten van het medicijn als NSAID zijn het gevolg van het remmende effect op het enzym cyclo-oxygenase, wat leidt tot een vermindering van de prostaglandinesynthese.

Farmacodynamiek

De antipyretische effecten van ibuprofen worden veroorzaakt door de centrale remming van prostaglandinen in de hypothalamus. Ibuprofen remt omkeerbaar de bloedplaatjesaggregatie. Bij mensen vermindert ibuprofen ontstekingspijn, zwellingen en koorts.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur op de bloedplaatjesaggregatie competitief kan remmen wanneer ze gelijktijdig worden gedoseerd. Sommige farmacodynamische onderzoeken tonen aan dat wanneer enkelvoudige doses van 400 mg ibuprofen werden ingenomen binnen 8 uur vóór of binnen 30 minuten na toediening van een

dosering acetylsalicylzuur (81 mg) met onmiddellijke afgifte, er een verminderd effect van acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of bloedplaatjesaggregatie optrad. Hoewel er onzekerheden zijn met betrekking tot de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van laaggedoseerde acetylsalicylzuur kan verminderen, niet worden uitgesloten. Een klinisch relevant effect wordt niet waarschijnlijk geacht bij incidenteel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.5).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid van het combinatieproduct ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg werd onderzocht in onderzoeken naar acute en chronische pijn.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden 735 patiënten met postoperatieve tandpijn behandeld met ½, 1 of 2 tabletten van het combinatieproduct, of met paracetamol of ibuprofen monotherapie, of met placebo.

- De werkzaamheid van een enkele dosis werd beoordeeld met de SPRID 0-8 (verschil in som van pijnverlichting en pijnintensiteit van 0 tot 8 uur). De resultaten geven aan dat een enkele dosis van 1 tablet van de combinatie effectiever was dan placebo, 500 en 1000 mg paracetamol ($p < 0,0001$) en 200 mg ibuprofen ($p = 0,0001$). Evenzo was een enkele dosis van 2 tabletten van de combinatie effectiever dan placebo, 1000 mg paracetamol ($p < 0,0001$) en 400 mg ibuprofen ($p = 0,0221$). Eén tablet van het combinatieproduct was effectiever dan ½ tablet ($p = 0,0189$), maar verschilde niet significant van 2 tabletten van het combinatieproduct.
- De werkzaamheid van meerdere doses van het combinatieproduct (ingenomen met een tussenpoos van ten minste 8 uur) werd beoordeeld als het 'aantal voltooide 24 uur met ≤ 1 noodmedicatie' (0, 1, 2, 3 perioden) 72 uur na de operatie, met het welzijn van patiënten van minimaal 'goed'. De resultaten geven aan dat meervoudige doses van het combinatieproduct (½, 1 en 2 tabletten) effectiever waren dan placebo (allemaal $p < 0,0001$).

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, met actieve stof gecontroleerde klinische studie werden 892 patiënten met chronische kniepijn behandeld met 1 of 2 tabletten van het combinatieproduct, of met 1000 mg paracetamol of 400 mg ibuprofen monotherapie gedurende 13 weken (TID).

- De werkzaamheid op korte termijn werd beoordeeld met de WOMAC-subschaal voor pijn (0-100 mm VAS) op dag 10. De resultaten geven aan dat twee tabletten (niet 1 tablet) van de combinatie effectiever waren dan 1000 mg paracetamol (-5,3 [-8,5, -2,1]; $p = 0,0012$), maar twee tabletten verschilden niet significant van 400 mg ibuprofen.
- De werkzaamheid op lange termijn werd in week 13 beoordeeld als de tevredenheid van de patiënten met de onderzoeksmedicatie (5-punts Likert-schaal; 1= uitstekend, 5= onaanvaardbaar). Resultaten geven aan dat patiënten op de lange termijn meer tevreden waren met de combinatie (1 en 2 tabletten) in vergelijking met 1000 mg paracetamol (-0,28 [-0,51, -0,05], $p = 0,0152$ en -0,43 [-0,66, -0,20], $p = 0,0002$, resp.), maar niet vergeleken met 400 mg ibuprofen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zowel paracetamol als 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 gedistribueerd tot in de meeste lichaamsweefsels. Ibuprofen wordt sterk aan plasma-eiwitten gebonden (90-99%).

Metabolisme

Paracetamol wordt uitgebreid in de lever gemetaboliseerd 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.

In vergelijking tot volwassenen wordt paracetamol anders gemetaboliseerd door prematuren, baby's en jonge kinderen, bij wie de sulfaatconjugaat het meest overheersend is.

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

De metabole routes van paracetamol en ibuprofen zijn verschillend en er zouden geen interacties mogen optreden waarbij 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 geneesmiddelinteractie 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, mercapturaat-, cysteine-, glucuronide- en sulfaatparacetamol) vergelijkbaar was bij toediening alleen, als paracetamol, of met de concomitante toediening van ibuprofen (als een vaste combinatie Nuralgan). 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 tot 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.

Conventionele studies die gebruikmaken van de momenteel aanvaarde normen voor de evaluatie van toxiciteit op reproductie en ontwikkeling zijn niet beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

povidon (E1201)
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat.

Tabletcoating:

Polyvinylalcohol
Macrogol
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blister: 3 jaar
Flesje: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Opaak witte PVC/PVDC-Al blisterverpakking.
Verpakkingsgrootten: 3, 6, 8, 9, 10, 12, 16, 18 en 30 filmomhulde tabletten.

Opaak witte PVC/PVDC-Al geperforeerde eenheidsafleveringsblisterverpakkingen voor ziekenhuisgebruik: 90x1, 120x1, 180x1, 200x1 of 240x1 film-omhulde tabletten.

Opaak witte HDPE-flesjes met een LDPP-sluiting en een geïntegreerde silicagel-droogmiddelcapsule. Verpakkingsgrootten: 30 filmomhulde tabletten.
HDPE-flesjes met 120 filmomhulde tabletten zijn beschikbaar voor ziekenhuisgebruik.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Laboratoires S.M.B. S.A.
Rue de la Pastorale 26-28
1080 Brussel
België

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

RVG 124984

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juli 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 22 januari 2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Nederlands College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, <https://www.cbg-meb.nl/>