SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml bevat 10 mg paracetamol en ibuprofennatriumdihydraat overeenkomend met 3 mg ibuprofen.
Een flacon van 100 ml bevat 1000 mg paracetamol en ibuprofennatriumdihydraat overeenkomend met 300 mg ibuprofen.

Hulpstof met bekend effect:
Natrium 35 mg per 100 ml (0,35 mg/ml).
Natrium 1,52 mmol per 100 ml (0,0152 mmol/ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.
Heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes, met een pH van 6,3-7,3 en een osmolaliteit van 285-320 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comboval is geïndiceerd bij volwassenen voor de kortdurende symptomatische behandeling van acute matige pijn, waarbij een intraveneuze toedieningsroute klinisch noodzakelijk wordt geacht en/of wanneer andere toedieningsroutes niet mogelijk zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Uitsluitend voor intraveneuze toediening en kortdurend gebruik gedurende maximaal twee dagen. Bijwerkingen kunnen beperkt worden door de laagste werkzame dosis te gebruiken gedurende de kortste periode die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.4).

Volwassenen (die >50 kg wegen)
Dien één flacon (100 ml) toe als een infuus van 15 minuten, zo nodig om de 6 uur herhaald. Overschrijd niet een totale dagelijkse dosis van vier flacons (400 ml), wat overeenkomt met 4000 mg (4 g) paracetamol en 1200 mg ibuprofen.

Volwassenen (die ≤50 kg wegen)
Volwassenen die 50 kg of minder wegen moeten een dosis krijgen op grond van hun gewicht, in een dosering van 1,5 ml/kg (15 mg/kg paracetamol + 4,5 mg/kg ibuprofen), als een 15 minuten durend infuus,

zo nodig om de 6 uur herhaald. Dit staat gelijk aan een maximale enkele dosis van 75 ml (gooi resterend geneesmiddel in de flacon weg), en een totale dagelijkse dosis van 3000 mg (3 g) paracetamol en 900 mg ibuprofen.

Pediatrische patiënten
Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten die jonger zijn dan 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Speciale patiëntengroepen
Ouderen
Voor oudere patiënten dient de dosis behoedzaam te worden gekozen, waarbij doorgaans wordt begonnen aan de lage kant van het doseringsbereik, met het oog op de hogere frequentie van verminderde lever-, nier- of hartfunctie, en van concomitante ziekte of behandeling met een ander geneesmiddel.

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. De behandeling moet met regelmatige tussenpozen worden beoordeeld en moet worden gestaakt als er geen verbetering optreedt of als er intolerantie optreedt. Tijdens een behandeling met een NSAID dient de patiënt regelmatig te worden gemonitord op gastro-intestinale bloedingen.

Nierinsufficiëntie
Bij patiënten met nierinsufficiëntie is voorzichtigheid geboden bij de dosering van ibuprofen. Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig nierfalen (zie rubriek 4.3).

De dosering dient per individu beoordeeld te worden. De startdosis moet worden verlaagd bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. De dosis moet zo laag mogelijk worden gehouden en zo kort mogelijk worden gebruikt om de symptomen onder controle te houden. De nierfunctie dient nauwlettend gemonitord te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Leverinsufficiëntie
Het gebruik van paracetamol in hogere dan de aanbevolen doses kan tot hepatotoxiciteit leiden en zelfs tot leverfalen en overlijden. Bij patiënten met extra risicofactoren voor hepatotoxiciteit, zoals hepatocellulaire insufficiëntie, chronisch alcoholisme, chronische ondervoeding (lage reserves van glutathion in de lever), of dehydratatie, mag een totale dagelijkse dosis van 3000 mg (3 g) paracetamol niet worden overschreden.

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig leverfalen (zie rubriek 4.3). Een patiënt met symptomen en/of tekenen die leverdisfunctie doen vermoeden, of met abnormale levertestwaarden, moet worden beoordeeld op aanwijzingen van het ontstaan van een ernstigere hepatische reactie tijdens de behandeling en de behandeling moet worden gestaakt. Als klinische tekenen en symptomen die overeenkomen met leverziekte zich ontwikkelen, of als systemische manifestaties optreden (bijv. eosinofilie, huiduitslag etc.), moet de behandeling worden gestaakt.

<u>Wijze van toediening</u>
Dit geneesmiddel moet worden toegediend als een intraveneuze infusie van 15 minuten.

Net als bij andere oplossingen voor infusie die in glazen flacons worden geleverd, moet worden onthouden dat nauwlettende monitoring met name aan het eind van de infusie noodzakelijk is, ongeacht de toedieningsweg. Deze monitoring aan het eind van de infusie geldt in het bijzonder voor infusie via een centrale infuuslijn, om luchtembolie te voorkomen.

4.3 Contra-indicaties

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd voor gebruik:

- bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor paracetamol, ibuprofen, andere NSAID's of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse IV);
- 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 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 bloedstollingsstoornissen en aandoeningen met een verhoogde neiging tot bloedingen;
- bij patiënten met ernstige dehydratatie (veroorzaakt door braken, diarree of onvoldoende vochtinname);
- 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

Bijwerkingen kunnen beperkt worden door de laagste werkzame dosis te gebruiken gedurende de kortste tijdsperiode die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen. Dit geneesmiddel is voor kortdurend gebruik en wordt niet aanbevolen voor gebruik langer dan 2 dagen.

Gelijktijdig gebruik van dit geneesmiddel met NSAID's, waaronder cyclo-oxygenase-2-selectieve remmers, dient te worden vermeden.

Om het risico van overdosering te vermijden dient u

- te controleren of andere geneesmiddelen geen paracetamol of NSAID’s bevatten.
- de maximale aanbevolen doseringen niet te overschrijden (zie rubriek 4.2).

Cardiovasculaire trombotische voorvallen
Klinische onderzoeken 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 geheel genomen suggereren epidemiologische onderzoeken niet dat lage doses 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, perifeer arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte dienen alleen met ibuprofen behandeld te worden na zorgvuldige overweging, en hoge doses (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, en roken), in het bijzonder wanneer hoge doses ibuprofen (2400 mg/dag) nodig zijn.

Leverinsufficiëntie
Het gebruik van paracetamol in hogere dan de aanbevolen doses kan tot hepatotoxiciteit en zelfs tot leverfalen en overlijden leiden. Patiënten met leverinsufficiëntie of een voorgeschiedenis van een leveraandoening, en die langdurig ibuprofen- of paracetamolbehandeling ondergaan, dienen de leverfunctie met regelmatige tussenpozen te laten monitoren, 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. 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 levertestresultaten aanhouden of verergeren, of als zich klinische tekenen en symptomen die overeenkomen met leverziekte ontwikkelen, of als er systemische manifestaties optreden (bijv. eosinofilie, huiduitslag etc.), moet het gebruik van ibuprofen worden gestaakt. Van beide werkzame geneesmiddelen is gemeld dat ze hepatotoxiciteit en zelfs leverfalen veroorzaken, vooral paracetamol.

Nierinsufficiëntie
Paracetamol kan worden gebruikt bij patiënten met chronische nierziekte, zonder doseringsaanpassing. Er is minimale kans op paracetamoltoxiciteit bij patiënten met matig tot ernstig nierfalen. Voor de ibuprofen-component van dit middel is echter voorzichtigheid geboden bij het opstarten van een behandeling met ibuprofen bij patiënten met dehydratatie. De twee belangrijkste metabolieten van ibuprofen worden voornamelijk uitgescheiden in de urine en nierinsufficiëntie kan leiden tot accumulatie daarvan. De significantie hiervan is niet bekend. 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 NSAID's kan leiden tot een verslechtering van de nierfunctie. De dosis moet zo laag mogelijk worden gehouden en de nierfunctie moet bij deze patiënten worden gemonitord. De behandeling moet gestopt worden bij patiënten die ernstig nierfalen ontwikkelen (zie rubriek 4.3).

Gecombineerd gebruik van ACE-remmers of angiotensinereceptorantagonisten, anti- inflammatoire geneesmiddelen en thiazidediuretica

Gelijktijdig gebruik van een ACE-remmend geneesmiddel (ACE-remmer of angiotensinereceptorantagonist), een anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID of COX-2-remmer) en een thiazidediureticum verhoogt het risico op nierinsufficiëntie. Dit omvat het gebruik in vastecombinatiemiddelen die meer dan één geneesmiddelenklasse bevatten. Het gecombineerde gebruik van deze geneesmiddelen moet gepaard gaan met een verhoogde monitoring 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
De dosis moet zo laag mogelijk worden gehouden en zo kort mogelijk worden gebruikt maar waarbij wel de symptomen onder controle worden gehouden. Voorzichtigheid is 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 comedicatie 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, dienen regelmatig een hematologische controle te ondergaan.

Anafylactoïde reacties
Als standaardpraktijk gedurende intraveneuze infusie wordt nauwlettende monitoring van de patiënt aanbevolen, met name aan het begin van de infusie ter detectie van eventuele anafylactische reacties, veroorzaakt door de werkzame stof of de hulpstoffen.

Ernstige acute overgevoeligheidsreacties (bijv. anafylactische shock) worden zeer zelden waargenomen. Bij de eerste tekenen van een overgevoeligheidsreactie na toediening van dit geneesmiddel dient de therapie te worden gestaakt en symptomatische behandeling te worden ingezet. Medisch noodzakelijke maatregelen, in lijn met de symptomen, dienen te worden ingezet door gespecialiseerd personeel.

Coagulatiestoornissen
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 proefpersonen. 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 coagulatiestoornissen en bij personen die anticoagulatiebehandeling krijgen. Patiënten met stollingsstoornissen of patiënten die een operatie ondergaan, dienen te worden gemonitord. Speciale medische vigilantie is noodzakelijk voor gebruik bij patiënten direct na een grote operatie.

Gastro-intestinale voorvallen
Gastro-intestinale bloeding, 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 laagste beschikbare dosis.

Een combinatietherapie met beschermende middelen (bijv. misoprostol of protonpompremmers) dient overwogen te worden voor deze patiënten, en ook voor patiënten die gelijktijdig een lage dosis acetylsalicylzuur of andere geneesmiddelen nodig hebben die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5). Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, in het bijzonder ouderen, dienen alle ongewone abdominale symptomen (vooral gastro-intestinale bloedingen) te melden, met name aan het begin van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico van ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers en middelen die de plaatjesaggregatie tegengaan zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Vanwege de ibuprofen-component dient dit geneesmiddel met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale ziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) en

aan patiënten met porfyrie.

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

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

Hypertensie
NSAID's kunnen leiden tot het begin van nieuwe hypertensie of verergering van reeds bestaande hypertensie, en patiënten die antihypertensiva 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 gemonitord tijdens de start van de NSAID-behandeling en met regelmatige tussenpozen daarna.

Hartfalen
Vochtretentie en oedeem zijn waargenomen bij sommige patiënten die NSAID's gebruiken; 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. Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in samenhang met de behandeling met producten met ibuprofen. Het grootste risico op deze reacties bij patiënten lijkt aan het begin van de behandeling te zijn: het begin van de reactie treedt meestal op in de eerste maand van de behandeling.

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.

In uitzonderlijke gevallen kan varicella de oorzaak zijn van ernstige infectieuze complicaties van de huid en zachte weefsels. Tot op heden kan de rol van NSAID's bij het verergeren van deze infecties niet worden uitgesloten. Het is daarom raadzaam om het gebruik van dit geneesmiddel in geval van varicella te vermijden.

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

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

Mogelijke interferentie van laboratoriumtesten
Bij gebruik van de huidige analytische systemen veroorzaakt paracetamol geen interferentie met laboratoriumtesten. Er zijn echter bepaalde methoden waarbij interferentie met laboratoriumtesten mogelijk is, zoals hieronder beschreven:

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

Inname van paracetamol kan interfereren met laboratoriumtesten voor urinezuur waarbij fosfowolfraamzuur wordt gebruikt.

Inname van paracetamol kan interfereren met bloedsuikertesten waarbij glucose-oxidase-peroxidase wordt gebruikt.

Maskering van symptomen van onderliggende infecties
Dit geneesmiddel kan de symptomen van infectie maskeren, wat kan leiden tot een vertraging in de start van de juiste behandeling waardoor de uitkomst van de infectie slechter is. Dit is waargenomen bij bacteriële, buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie ('community acquired pneumonia') en bij bacteriële complicaties van varicella. Wanneer Comboval wordt toegediend voor pijnverlichting in relatie tot infectie, wordt monitoring van de infectie geadviseerd. In een omgeving buiten het ziekenhuis moet de patiënt een arts raadplegen als de symptomen aanhouden of verergeren.

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

Bijzondere voorzorgen
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.

Ibuprofen dient gebruikt te worden alleen na strikte evaluatie van de baten/risico-verhouding bij patiënten met congenitale stoornis van porfyrinemetabolisme (bijv. acute intermitterende porfyrie).

Door gelijktijdige alcoholconsumptie kunnen de aan de werkzame stof gerelateerde bijwerkingen, met name die betreffende het maag-darmkanaal of het centrale zenuwstelsel, verergeren bij het gebruik van NSAID's.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bepaalde aandoeningen, die kunnen verergeren:
- Bij patiënten die allergisch reageren op andere stoffen, omdat een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties ook bestaat voor patiënten die dit geneesmiddel gebruiken.
- Bij patiënten met hooikoorts, neuspoliepen of chronische obstructieve ademhalingsstoornissen, omdat ook voor hen een verhoogd risico bestaat voor het optreden van allergische reacties. De allergische reacties kunnen zich uiten als astma-aanvallen (zogenaamde analgetica-astma), oedeem van Quincke of urticaria.

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.

Dit geneesmiddel bevat 35,06 mg natrium per 100 ml flacon, overeenkomend met 1,75% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

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 op instructie van een arts.

Ibuprofen:
Net als bij andere middelen die ibuprofen bevatten, dienen de volgende combinaties met Comboval te worden vermeden:

- *Dicoumarol-producten* NSAID's kunnen het effect van anticoagulantia zoals warfarine versterken. Experimentele onderzoeken hebben aangetoond dat ibuprofen het effect van warfarine op de bloedingstijd versterkt. NSAID's en dicoumarol-producten worden gemetaboliseerd door hetzelfde enzym, CYP2C9.
- *Plaatjesaggregatieremmers:* NSAID's dienen niet gecombineerd te worden met plaatjesaggregatieremmers zoals ticlopidine, vanwege de versterkende remming op de functie van de bloedplaatjes (zie hieronder).
- *Methotrexaat:* NSAID's remmen de tubulaire uitscheiding van methotrexaat en enkele metabolische interacties, met als gevolg dat verminderde klaring van methotrexaat kan optreden. Ook bij behandeling met lage doses methotrexaat moet rekening worden gehouden met het risico op een mogelijke interactie tussen een NSAID en methotrexaat, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij een combinatiebehandeling dient de nierfunctie te worden gemonitord. Voorzichtigheid is geboden als zowel een NSAID als methotrexaat binnen 24 uur wordt toegediend, omdat de serummethotrexaatspiegels kunnen stijgen, wat hogere toxiciteit tot gevolg heeft. Bij een behandeling met hoge doses methotrexaat moet men daarom altijd het voorschrijven van NSAID's vermijden.
- *Acetylsalicylzuur:* Gelijktijdig gebruik van ibuprofen en acetylsalicylzuur wordt over het algemeen niet aanbevolen, vanwege de kans op verergering van de bijwerkingen. Experimentele gegevens duiden erop dat ibuprofen het effect van lage doses acetylsalicylzuur op de plaatjesaggregatie bij gelijktijdig gebruik competitief kan remmen. Hoewel er onzekerheid bestaat over de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het hartbeschermende effect van lage doses acetylsalicylzuur vermindert, niet worden uitgesloten. Een klinisch relevant effect wordt onwaarschijnlijk geacht bij incidenteel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 5.1).
- *Lithium:* Ibuprofen vermindert de renale klaring van lithium en kan daarom hogere serumlithiumspiegels tot gevolg hebben. Deze combinatie moet worden vermeden tenzij de serumlithiumspiegel frequent kan worden gemonitord en de dosis lithium kan worden verlaagd.
- *Hartglycosiden:* NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de glomerulaire filtratiesnelheid verlagen

en de plasmaspiegels van hartglycosiden (bijv. digoxine) verhogen.

- *Mifepriston:* Door de prostaglandineremmende eigenschappen van NSAID's, waaronder acetylsalicylzuur, zou de werkzaamheid van het geneesmiddel in theorie verminderd kunnen zijn. Er is beperkt bewijs dat de gelijktijdige toediening van NSAID's op de dag van de prostaglandine-toediening geen nadelige invloed heeft op het effect van mifepriston of op de prostaglandines die zorgen voor de rijping van de baarmoederhals of de baarmoedercontractie en dat de klinische werkzaamheid van de medische beëindiging van de zwangerschap niet wordt verminderd.
- *ACE-remmers en angiotensine II-antagonisten:* Er is een verhoogd risico op acuut nierfalen, meestal reversibel, bij patiënten met nierinsufficiëntie (bijv. gedehydrateerde en/of oudere patiënten) die tijdens de behandeling met ACE-remmers of angiotensine II-antagonisten ook NSAID's gebruiken, inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers. Deze combinatie moet daarom met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met nierinsufficiëntie, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en controle van de nierfunctie moet worden overwogen na het begin van de combinatiebehandeling en regelmatig tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4).
- *Bètablokkers:* NSAID's gaan de antihypertensieve werking van bèta-adrenoceptor-blokkerende middelen tegen.
- *Sulfonylureumderivaten:* Bij patiënten die sulfonylureumderivaten gebruiken zijn zeldzame gevallen van hypoglykemie gemeld na toediening van ibuprofen.
- *Zidovudine:* Er is bewezen dat er een verhoogd risico is op hemartrose en hematomen bij HIV(+)hemofiliepatiënten die gelijktijdig behandeld worden met zidovudine en ibuprofen.
- *Chinolonen:* dierproeven laten zien dat NSAID's het risico op convulsies gerelateerd aan chinolonen kunnen vergroten. Patiënten die NSAID's en chinolonen nemen, kunnen een verhoogd risico op het ontwikkelen van convulsies hebben.
- *Thiaziden, thiazide-gerelateerde preparaten en lisdiuretica:* NSAID's kunnen het diuretisch effect van furosemide en bumetanide tegenwerken, mogelijk door remming van de prostaglandinesynthese. Ze kunnen ook het antihypertensieve effect van thiaziden tegenwerken.
- *Kaliumsparende diuretica:* Gelijktijdig gebruik kan leiden tot hyperkaliëmie.
- *Aminoglycosiden:* NSAID's kunnen de eliminatie van aminoglycosiden verminderen.
- *Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):* SSRI's en NSAID's verhogen beide het risico op bloedingen, bijv. van het maag-darmkanaal. Dit risico neemt bij combinatietherapie toe. Het mechanisme houdt mogelijk verband met verminderde opname van serotonine in de bloedplaatjes (zie rubriek 4.4).
- *Ciclosporine:* Gelijktijdige toediening van NSAID's en ciclosporine zou het risico op nefrotoxiciteit kunnen verhogen door verminderde prostacyclinesynthese in de nieren. Daarom moet in geval van combinatiebehandeling de nierfunctie nauwlettend worden gemonitord.
- *Captopril:* Experimentele onderzoeken wijzen erop dat ibuprofen het effect van captopril op de natriumuitscheiding tegenwerkt.
- *Tacrolimus:* Gelijktijdige toediening van NSAID's en tacrolimus zou het risico op nefrotoxiciteit kunnen verhogen door verminderde prostacyclinesynthese in de nieren. Daarom moet in geval van combinatiebehandeling de nierfunctie nauwlettend worden gemonitord.
- *Corticosteroïden:* Gelijktijdige behandeling leidt tot een hoger risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding.
- *CYP2C9-remmers:* Gelijktijdige toediening van ibuprofen en CYP2C9-remmers kan de blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9-substraat) vergroten. In een onderzoek met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers) is een verhoogde S(+)-ibuprofenblootstelling geconstateerd van ongeveer 80 tot 100%. Verlaging van de dosis ibuprofen dient in overweging genomen te worden wanneer gelijktijdig krachtige CYP2C9-remmers worden toegediend, vooral wanneer een hoge dosis ibuprofen wordt toegediend met voriconazol of fluconazol.
- *Fenytoïne:* Bij gelijktijdig gebruik met ibuprofen kan de plasmaspiegel van fenytoïne verhoogd

zijn, waardoor het risico van toxiciteit kan toenemen.
- *Probenecide en sulfinpyrazon:* Geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten, kunnen de uitscheiding van ibuprofen vertragen.
- *Kruidenextracten:* Ginkgo biloba kan het bloedingsrisico door het gebruik van NSAID's vergroten.

Paracetamol:
- Probenecide blokkeert de binding van paracetamol aan glucuronzuur, waardoor de klaring van paracetamol met ongeveer factor 2 wordt verminderd. Bij patiënten die gelijktijdig probenecide gebruiken, dient de dosis paracetamol te worden verlaagd.
- In farmacokinetische onderzoeken is aangetoond dat enzym-inducerende geneesmiddelen zoals bepaalde anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) de plasma AUC van paracetamol tot ongeveer 60% verlagen. Van andere stoffen met enzym-inducerende eigenschappen (bijv. rifampicine, *Hypericum*) wordt ook vermoed dat ze de plasmaconcentratie van paracetamol verlagen. Bovendien kan behandeling met de maximale aanbevolen dosis paracetamol bij patiënten die enzym-inducerende geneesmiddelen gebruiken, een groter risico op leverbeschadiging met zich meebrengen.
- Zidovudine kan invloed hebben op het metabolisme van paracetamol, en vice versa, wat de toxiciteit van beide middelen kan verhogen.
- De dosering van anticoagulantia (warfarine) dient mogelijk te worden verlaagd, als paracetamol en anticoagulantia gedurende langere tijd worden gebruikt.
- Ernstige hepatotoxiciteit bij therapeutische doses of matige overdoses van paracetamol is gemeld bij patiënten die isoniazide alleen krijgen, of bij de combinatie met andere geneesmiddelen voor tuberculose.
- Paracetamol kan de farmacokinetiek van chlooramfenicol beïnvloeden. Monitoring van het plasma chlooramfenicol wordt aanbevolen als paracetamol wordt gecombineerd met een behandeling met chlooramfenicol-injectie.
- Ethanol versterkt paracetamoltoxiciteit, mogelijk door productie van paracetamol afgeleide hepatotoxische producten door de lever te induceren.
- 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).

Pediatrische patiënten
Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er is geen ervaring met het gebruik van dit middel bij de mens tijdens de zwangerschap. Vanwege de ibuprofen-component is dit geneesmiddel gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie hieronder).

Voor ibuprofen
Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatieve invloed hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologische onderzoeken suggereren een verhoogd risico op een miskraam en op cardiale malformaties en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie was gestegen 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 embryonale/foetale 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 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 mag ibuprofen in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien ibuprofen wordt gebruikt door vrouwen die zwanger proberen te raken of zich in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap bevinden, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan ibuprofen worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met ibuprofen moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

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

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot nierfalen met oligohydroamniose (zie hierboven);

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

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
- remming van de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

Dit geneesmiddel is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Voor paracetamol

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen die paracetamol gebruiken, duidt erop dat paracetamol niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Epidemiologische onderzoeken naar de neurologische ontwikkeling bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidige resultaten zien. Indien klinisch noodzakelijk kan paracetamol tijdens de zwangerschap worden gebruikt, maar het dient in de laagste werkzame dosis gedurende de kortst mogelijke tijd en in de laagst mogelijke frequentie te worden gebruikt.

<u>Borstvoeding</u>

Paracetamol wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar niet in een klinisch significante hoeveelheid. De beschikbare gepubliceerde gegevens geven geen contra-indicatie voor borstvoeding zolang de aanbevolen dosering niet wordt overschreden.

Ibuprofen en zijn metabolieten kunnen in zeer kleine hoeveelheden overgaan in de moedermelk. Bij therapeutische doses en een kortdurende behandeling is een risico van invloed op het kind onwaarschijnlijk.

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 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 gebruik van NSAID's. Patiënten die dit ervaren, mogen niet autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Klinische onderzoeken met dit geneesmiddel intraveneus toegediend en met de vaste combinatie van paracetamol/ibuprofen oraal toegediend (tabletten) hebben geen andere bijwerkingen aan het licht gebracht dan die voor paracetamol alleen of ibuprofen alleen.

Bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt als MedDRA-voorkeursterm per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie.
Zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen	**Zeer zelden:** Exacerbatie van infectiegerelateerde ontstekingen (bijv. de ontwikkeling van necrotiserende fasciitis), samenvallend met het gebruik van NSAID's, is beschreven.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	**Soms:** Daling van hemoglobine en hematocriet. Hoewel een causaal verband niet is vastgesteld, zijn episodes van bloedingen (bijv. epistaxis, menorragie) gemeld tijdens de behandeling met het geneesmiddel. **Zeer zelden:** Hematopoëtische afwijkingen (agranulocytose, anemie, aplastische anemie, hemolytische anemie leukopenie, neutropenie, pancytopenie en trombocytopenie met of zonder purpura) zijn gemeld na gebruik van ibuprofen, maar waren niet noodzakelijk causaal gerelateerd aan het geneesmiddel.
Immuunsysteemaandoeningen	**Zeer zelden:** Overgevoeligheidsreacties waaronder huiduitslag en kruisgevoeligheid met sympathicomimetica zijn gemeld. **Soms:** Andere allergische reacties zijn gemeld, maar een causaal verband is niet vastgesteld: Serumziekte, lupus erythematosus-syndroom, Henoch-Schönlein-vasculitis, angio-oedeem.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	**Zeer zelden:** In geval van metabole acidose is de causaliteit onzeker, omdat meer dan één geneesmiddel werd ingenomen. Het geval van metabole acidose volgde op de inname van 75 gram paracetamol, 1,95 g acetylsalicylzuur, en een kleine hoeveelheid van een vloeibaar schoonmaakmiddel. De patiënt had ook een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen, waarvan de auteurs meldden dat deze kan hebben bijgedragen tot een verhoogd lactaatniveau dat indicatief is voor metabole acidose. Metabole bijwerkingen omvatten hypokaliëmie. Er zijn metabole bijwerkingen gemeld, waaronder metabole acidose, na een enorme overdosis paracetamol. **Soms:** Gynaecomastie, hypoglykemische reactie. **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:** Paresthesie, hallucinaties, abnormale dromen. **Zeer zelden:** Paradoxale stimulatie, optische neuritis, psychomotorische stoornissen, extrapiramidale effecten, tremor en convulsies.
Oogaandoeningen	**Soms:** Amblyopie (wazig en/of verminderd gezichtsvermogen, scotomata en/of veranderingen in kleurenzicht) is waargenomen maar dit lost gewoonlijk op na stopzetting van de behandeling. Elke patiënt met oogklachten dient een oogheelkundig onderzoek te ondergaan, o.a. van het centrale gezichtsveld.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	**Zeer zelden:** Vertigo. **Vaak:** Tinnitus (voor geneesmiddelen met ibuprofen).
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 zijn gemeld. Hypertensie en hartfalen zijn gemeld in samenhang met NSAID-behandeling.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	**Soms:** Verdikte secreties in de luchtwegen. Bij kinderen die tonsillectomie ondergaan, is stridor gemeld. Hypoxemie is gemeld. **Zeer zelden:** Respiratoire reactiviteit zoals: astma, exacerbatie 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 exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn zijn gemeld na toediening. Minder vaak is gastritis waargenomen en werd pancreatitis gemeld. Acido-peptische ziekte is gemeld. **Zeer zelden:** Oesofagitis, vorming van intestinale diafragma-achtige vernauwingen.
Lever- en galaandoeningen	**Zeer zelden:** Leverschade, vooral bij langdurige behandeling, leverfalen. Abnormale leverfunctie, hepatitis en geelzucht. Bij een overdosis kan paracetamol acuut leverfalen, leverfalen, levernecrose en leverschade veroorzaken.
Huid- en onderhuidaandoeningen	**Vaak:** Huiduitslag (waaronder het maculopapuleuze type), pruritus. **Zeer zelden:** Alopecia. Hyperhidrose, purpura en lichtgevoeligheid. Exfoliatieve huidziekten. Bulleuze reacties waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse. Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties zijn gemeld. 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- en urinewegaandoeningen	**Soms:** Urineretentie **Zelden:** Nierweefselschade (papillaire necrose), vooral bij langdurige behandeling. **Zeer zelden:** Nefrotoxiciteit in diverse vormen, waaronder interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom en acuut en chronisch nierfalen. 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 casus-controleonderzoek bij patiënten met eindstadium nierziekte suggereerde dat langdurig gebruik van paracetamol het risico op terminaal nierfalen significant kan verhogen, in het bijzonder bij patiënten die meer dan 1000 mg per dag nemen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	**Soms:** Pyrexie **Zeer zelden:** Vermoeidheid en malaise.
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	**Soms:** Postoperatieve hemorragie na tonsillectomie is gemeld.
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.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
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.

Klinische onderzoeken 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).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen
Paracetamol
Leverschade en zelfs falen kunnen optreden na een overdosis paracetamol. Symptomen van paracetamoloverdosis in de eerste 24 uur zijn bleekheid, misselijkheid, braken, anorexia en buikpijn. Leverschade kan 12 tot 48 uur na inname aan het licht komen. Afwijkend glucosemetabolisme en metabole acidose kunnen voorkomen. In geval van ernstige vergiftiging kan leverfalen leiden tot encefalopathie, coma en overlijden. 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 gram of meer paracetamol hebben genomen, door overmatige hoeveelheden van een toxische metaboliet.

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 ademhalingssysteem.

Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden.

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

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. Een specifieke therapie om de leverschade te keren met een antidotum zoals acetylcysteïne (intraveneus), methionine (oraal) of actieve kool moet zo snel mogelijk worden ingesteld.

De behandeling van een overdosis paracetamol moet volgens de nationale richtlijnen gebeuren.

Het is mogelijk dat bewijs van ernstige symptomen pas 4 tot 5 dagen na een overdosis duidelijk wordt en de patiënten dienen gedurende een langere periode nauwlettend 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 functies tot aan stabiliteit te omvatten. 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 ibuprofentabletten te verminderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige analgetica en antipyretica; Aniliden; ATC-code: N02BE51.

Werkingsmechanisme

Hoewel de precieze plaats en het mechanisme van de analgetische werking van paracetamol niet duidelijk zijn gedefinieerd, 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 duiden erop dat ibuprofen het effect van lage doses acetylsalicylzuur op de plaatjesaggregatie bij gelijktijdig gebruik competitief kan remmen. In sommige farmacodynamische onderzoeken 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 bestaat over de extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het hartbeschermende effect van lage doses acetylsalicylzuur vermindert, niet worden uitgesloten. Een

klinisch relevant effect wordt niet waarschijnlijk geacht voor incidenteel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.5).

Klinische onderzoeken
Bij klinische onderzoeken uitgevoerd met deze vaste dosiscombinatie van paracetamol/ibuprofen waren geen proefpersonen van 65 jaar en ouder betrokken om te bepalen of zij er anders op reageren dan jongere proefpersonen.

In een fase III-werkzaamheidsonderzoek onder 276 patiënten met matige tot ernstige pijn na bunionectomie bood Comboval meer pijnverlichting dan placebo en dan vergelijkbare doses van alleen paracetamol of alleen ibuprofen.

De analyse van qua tijd aangepaste Summed Pain Intensity Difference (SPID) 0-48 uur toonde aan dat dit geneesmiddel (gemiddelde 23,41, SE=2,50) meer effectieve pijnverlichting gaf dan placebo (gemiddelde= -1,30, SE=3,07), paracetamol (gemiddelde=10,42, SE=2,50) of ibuprofen (gemiddelde=9,51, SE=2,49) ($p<0,001$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Comboval wordt toegediend als een infuus van 15 minuten, en de maximale plasmaconcentratie van elk geneesmiddel wordt aan het eind van de infusie bereikt. De twee actieve geneesmiddelen in dit geneesmiddel bereiken binnen dezelfde tijd de maximale plasmaconcentratie en hebben een vergelijkbare plasmahalfwaardetijd (paracetamol 2,39 ± 0,27 uur, ibuprofen 1,88 ± 0,28 uur).

De farmacokinetische parameters van Comboval, zoals bepaald door een onderzoek bij 29 gezonde vrijwilligers, worden gepresenteerd in tabel 1.

Tabel 1: Gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters van paracetamol en ibuprofen in elke behandelingsgroep.

	Behandeling (Gemiddelde SD)			
Paracetamol	**Comboval i.v. infusie, 15 min**	**Paracetamol i.v. i.v. infusie, 15 min**	**Comboval Halve dosis i.v. infusie, 15 min**	**Paracetamol / Ibuprofen tabletten Orale tablet**
C_{max} (ng/ml)	26709,57 ± 5814,74	26236,06 ± 5430,52	12880,39 ± 2553,15	14907,16 ± 6255,10
AU C_{o-t} (ng.uur/ml)	37553,97 ± 9816,96	35846,20 ± 8734,15	18327,40 ± 4758,34	34980,80 ± 9430,21
$AUC_{0-\infty}$ (ng.uur/ml)	39419.95 ± 10630.63	37651.43 ± 9454.60	19337.01 ± 5146.46	37023.82 ± 10388.31
T_{max} (uur)	0.25 (einde van infusie)	0.25 (einde van infusie)	0.25 (einde van infusie)	0.73 ± 0.42
$t_{1/2}$ (uur)	2.39 ± 0.27	2.38 ± 0.25	2.44 ± 0.25	2.51 ± 0.33
Ibuprofen	**Comboval i.v. infusie, 15 min**	**Ibuprofen i.v. i.v. infusie, 15 min**	**Comboval Halve dosis i.v. infusie, 15 min**	**Paracetamol / Ibuprofen tabletten Orale tablet**
C_{max} (ng/ml)	39506.69 ± 6874.06	40292.97 ± 7460.04	20352.05 ± 3090.87	19637.38 ± 5178.29
AU C_{o-t} (ng.uur/ml)	73492.69 ± 16509.61	72169.59 ± 15608.70	39642.48 ± 9679.16	70417.75 ± 16260.16
$AUC_{0-\infty}$ (ng.uur/ml)	74743.31 ± 17388.69	73410.65 ± 16500.76	40333.88 ± 10240.30	72202.48 ± 17445.46
T_{max} (uur)	0.25 (einde van infusie)	0.25 (einde van infusie)	0.25 (einde van infusie)	1.49 ± 0.89
$t_{1/2}$ (uur)	1.88 ± 0.28	1.87 ± 0.27	1.88 ± 0.30	1.99 ± 0.36

NB: Paracetamol/Ibuprofen tabletten = paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg filmomhulde tabletten.

Farmacokinetische parameters waren vergelijkbaar na een enkele dosis van de vaste dosiscombinatie van paracetamol/ibuprofen, hetzij intraveneus hetzij oraal toegediend, behalve dat de C_{max} van de intraveneuze formulering tweemaal zo hoog was als die van de orale formulering en dat, zoals verwacht werd, de T_{max} na intraveneuze toediening veel sneller werd bereikt (in 15 minuten) dan bij de orale formulering.

Distributie
Paracetamol wordt naar de meeste lichaamsweefsels gedistribueerd. Ibuprofen is in hoge mate gebonden (90-99%) aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie
Paracetamol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever en uitgescheiden in de urine, voornamelijk als inactieve glucuronide en sulfaatconjugaten. Minder dan 5% wordt in onveranderde vorm 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.

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

In een klinisch onderzoek met een enkele dosis werd het effect van ibuprofen op het oxidatieve metabolisme van paracetamol geëvalueerd bij gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand. Uit de onderzoeksresultaten bleek dat ibuprofen de hoeveelheid paracetamol die oxidatieve metabolisatie onderging, niet wijzigde, omdat de hoeveelheid paracetamol en zijn metabolieten (mercapturate-, cysteïne-, glucuronide- en sulfaatparacetamol) vergelijkbaar was bij toediening alleen, als paracetamol, of met de gelijktijdige toediening van ibuprofen (als vaste combinatie).

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 ligt tussen de 1,9 tot 2,2 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken bij ratten naar toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering leidde gelijktijdige toediening van paracetamol en ibuprofen in een verhouding zoals in Comboval (d.w.z. in een verhouding paracetamol:ibuprofen van 3,3:1) en in doseringsniveaus ongeveer gelijk aan de doseringen die patiënten zouden krijgen bij gebruik van dit geneesmiddel in de maximale aanbevolen dosering, niet tot een verhoogd risico op gastro-intestinale of renale toxiciteit.

Een onderzoek bij mannelijke konijnen naar acute plaatselijk irritatie toonde aan dat het effect van enkelvoudige intraveneuze of periveneuze doses dit geneesmiddel weinig potentieel heeft om plaatselijke irritatie te geven wanneer het intraveneus wordt toegediend in het aanbevolen doseringsniveau. Bij de uitvoering van een in-vitro bloedcompatibiliteitstest werd bovendien niet meer hemolyse, plasmaproteïneflocculatie/precipitatie of plaatjesaggregatie waargenomen bij Comboval dan bij paracetamol i.v. of ibuprofen i.v. alleen.

Ibuprofen
De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen in dierexperimenten werd voornamelijk waargenomen als laesies en ulceraties in het maag-darmkanaal. In-vitro- en in-vivo-onderzoeken gaven geen klinisch relevante aanwijzingen voor een mutageen potentieel van ibuprofen. In onderzoeken 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 onderzoeken 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 onderzoeken 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

Cysteïne hydrochloride monohydraat
Dinatriumfosfaatdihydraat
Mannitol
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige type II glazen flacons van 100 ml, afgesloten met een grijze bromobutylrubberen stop en een aluminium flip-off-dop, in een verpakkingsgrootte van 10 flacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Om de oplossing te verwijderen gebruikt u een naald van 0,8 mm (21 gauge-naald) en perforeert u de stop verticaal op de plaats die specifiek is aangegeven.

Bij patiënten die minder dan 50 kg wegen en voor wie geen volledige flacon (100 ml) nodig is, moet de juiste hoeveelheid worden toegediend en moet de resterende oplossing worden weggegooid.

Controleer de oplossing vóór toediening visueel op vaste deeltjes en verkleuring, voor zover de oplossing en de verpakking het toelaten. Als er ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes te zien zijn, mag de oplossing niet worden gebruikt.

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met verdunningsmiddelen gemengd worden. Als er minder dan een volle flacon nodig is voor een dosis, moet de juiste hoeveelheid geïnfundeerd worden en moet de resterende oplossing worden weggegooid (zie ook rubriek 4.2).

Dit geneesmiddel mag slechts bij één gelegenheid bij één patiënt worden gebruikt. Het bevat geen antimicrobieel conserveermiddel. Ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

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

Laboratoire Aguettant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrijk

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

RVG 128889

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 februari 2022
Datum van laatste verlenging: 26 mei 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 20 oktober 2025