

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml bevat 10 mg paracetamol en ibuprofennatrium dihydraat overeenkomend met 3 mg ibuprofen.

Hulpstof met bekend effect:

Natrium 35 mg per 100 ml (0,35 mg/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

Combogesic 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 injectieflacon (100 ml) Combogesic toe als een infuus van 15 minuten, zo nodig om de 6 uur herhaald. Overschrijd niet een totale dagelijkse dosis van vier injectieflacons (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, 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 injectieflacon weg), een totale dagelijkse dosis van 3000 mg (3 g) paracetamol en 900 mg ibuprofen.

Pediatrische patiënten

Combogesic 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 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 gecontroleerd op gastro-intestinale bloedingen.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis 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 een lichte tot matige nierfunctiestoornis. 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 gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

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 met ibuprofen en het gebruik van Combogesic moet worden gestaakt. Als klinische tekenen en symptomen die overeenkomen met leverziekte zich ontwikkelen, of als systemische manifestaties optreden (bijv. eosinofilie, huiduitslag etc.), moet het gebruik van Combogesic worden gestaakt.

Wijze van toediening

Combogesic moet worden toegediend als een intraveneuze infusie van 15 minuten.

Gebruik een 0,8 mm naald (21 gauge naald) om oplossing op te zuigen en perforer de dop verticaal op de aangegeven plaats.

Bij patiënten die minder dan 50 kg wegen en voor wie een volle injectieflacon (100 ml) niet nodig is, dient de juiste hoeveelheid geïnfundeerd te worden en de resterende oplossing te worden weggegooid (zie ook rubriek 6.6).

Net als bij andere oplossingen voor infusie die in glazen injectieflacons worden geleverd, moet worden onthouden dat nauwlettende controle met name aan het eind van de infusie noodzakelijk is, ongeacht de toedieningsweg. Deze controle 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 bloedstillingsstoornissen 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 Combogesic 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 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, perifere 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.

Leverfunctiestoornis

Het gebruik van paracetamol in hogere dan de aanbevolen doses kan tot hepatotoxiciteit en zelfs tot leverfalen en overlijden leiden. Patiënten met een verminderde leverfunctie of een voorgeschiedenis van een leveraandoening, en die langdurig ibuprofen- of paracetamolbehandeling ondergaan, dienen de leverfunctie met regelmatige tussenpozen te laten controleren, aangezien gemeld is dat ibuprofen een gering en voorbijgaand effect op leverenzymen heeft. Dosisreductie wordt aanbevolen bij patiënten die tekenen van verslechtering van de leverfunctie vertonen. 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.

Nierfunctiestoornis

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 dehydratie. De twee belangrijkste metabolieten van ibuprofen worden voornamelijk uitgescheiden in de urine en een verminderde nierfunctie 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 gecontroleerd. 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 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

Er is geen verlaging van de aanbevolen dosering nodig. Voorzichtigheid is echter geboden ten aanzien van het gebruik van ibuprofen omdat het niet dient te worden ingenomen door volwassenen ouder dan 65 zonder rekening te houden met comorbiditeiten en 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 controle 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 Combogesic 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 gecontroleerd. 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 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 Combogesic met voorzichtigheid te worden gegeven 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 gevolgd 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 Combogesic 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

Met 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 verstoring 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:

Urinetesten

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

Maskering van symptomen van onderliggende infecties

Combogesic kan de symptomen van infectie en koorts 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 Combogesic wordt toegediend voor koorts of pijnverlichting in relatie tot infectie, wordt controle 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.

Flucloxacilline

Er zijn gevallen van metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA) gemeld vanwege pyroglutamine acidose bij patiënten met een ernstige ziekte zoals ernstige nierinsufficiëntie en sepsis, of bij patiënten met ondervoeding en andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme) die zijn behandeld met paracetamol aan een therapeutische dosis gedurende een langere periode of een combinatie van paracetamol en flucloxacilline. Als er een vermoeden is van HAGMA vanwege pyroglutamine acidose, is een onmiddellijke stopzetting van paracetamol en nauwgezette controle aanbevolen. De meting van urinaire 5-oxoproline kan nuttig zijn om pyroglutamine acidose te identificeren als onderliggende oorzaak van HAGMA bij patiënten met meerdere risicofactoren.

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 porfyrimetabolisme (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.

Dit geneesmiddel bevat 35,06 mg natrium per 100 ml injectieflacon, 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 Combogesic te worden vermeden:

- *Dicumarol-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 dicumarol-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 een nierfunctiestoornis. Bij een combinatiebehandeling dient de nierfunctie te worden gecontroleerd. 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 volledig 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 gecontroleerd 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 een nierfunctiestoornis, 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 gevolgd.
- *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 gevolgd.
- *Corticosteroiden*: 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. Controle van het plasma chlooramfenicol wordt aanbevolen als paracetamol wordt gecombineerd met een behandeling met chlooramfenicol-injectie.
- Ethanol versterkt paracetamoltoxiciteit, mogelijk door productie van 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, vanwege pyroglutamine acidose, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).

Effecten op laboratoriumtesten

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

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 Combogesic 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 Combogesic 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. Bovendien zijn er meldingen geweest van constrictie van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester. In de meeste gevallen was er sprake van herstel na beëindiging van de behandeling. Daarom dient tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap geen ibuprofen 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 verschillende dagen worden blootgesteld aan Combogesic worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en op constrictie van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met Combogesic moet worden stopgezet als er oligohydramnion of constrictie van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

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

- cardiopulmonale toxiciteit (met voortijdige constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);

- renale disfunctie (zie boven);

de moeder en de neonat aan het einde van de zwangerschap blootstellen aan:

- een mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
- remming van de uteruscontracties, resulterend in een uitgestelde of langdurige bevalling.

Daarom is Combogesic gecontra-indiceerd voor gebruik tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 5.3).

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.

Borstvoeding

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 metaboliëten 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 Combogesic en paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg filmomhulde 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 ($\geq 1/10$); 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).

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, menorrhagie) 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: Overgevoelighedsreacties 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: Metabole bijwerkingen omvatten hypokaliëmie. Soms: Gynaecomastie, hypoglykemische reactie. Niet bekend: Metabole acidose met hoge 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	Zeer zelden: Vertigo.

ooraandoeningen	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 hemorrhagie, 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: Nierweefschade (papillaire necrose), vooral bij langdurige behandeling. Zeer zelden: Nefrotoxiciteit in diverse vormen, waaronder

	<p>interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom en acuut en chronisch nierfalen.</p> <p>Nadelige renale effecten worden meestal waargenomen na overdosis, na chronisch misbruik (vaak met meerdere analgetica), of in combinatie met paracetamolgerelateerde levertoxiciteit.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<p>Soms: Pyrexie</p> <p>Zeer zelden: Vermoeidheid en malaise.</p>
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	<p>Soms: Postoperatieve hemorragie na tonsillectomie is gemeld.</p>
Onderzoeken	<p>Vaak: Verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde gammaglutamyltransferase en abnormale leverfunctietesten met paracetamol.</p> <p>Verhoogde bloedcreatinine en verhoogd ureum in het bloed.</p> <p>Soms: Verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde creatinefosfokinase in het bloed, verlaagde hemoglobine en verhoogde bloedplaatjstelling.</p> <p>Zelden: verhoogde urinezuurconcentraties in het bloed.</p>

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

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).

Metabole acidose met hoge anion gap

Er zijn gevallen van metabole acidose met hoge anion gap vanwege pyroglutamine acidose waargenomen bij patiënten met risicofactoren bij gebruik van paracetamol (zie rubriek 4.4). Pyroglutamine acidose kan voorvallen ten gevolge van lage glutathiongehalten bij deze patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

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 ademhalingsstelsel.

Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden.

Behandeling

Paracetamol

Zelfs bij afwezigheid van duidelijke symptomen is een snelle behandeling bij de aanpak van een paracetamoloverdosis van cruciaal belang vanwege de risico's op leverschade, die soms met enkele uren of zelfs dagen vertraging optreedt. Medische behandeling zonder uitstel is aangeraden bij elke patiënt die 7,5 g of meer paracetamol heeft ingenomen in de voorafgaande 4 uur. Een maagspoeling moet worden overwogen. Een specifieke therapie om de leverschade te keren met een antidotum zoals acetylcysteïne (intraveneus) of methionine (oraal) moet zo snel mogelijk worden ingesteld.

Acetylcysteïne is het meest effectief wanneer het wordt toegediend in de eerste 8 uur na de inname van de overdosis, en het effect vermindert geleidelijk tussen 8 en 16 uur. Vroeger werd aangenomen dat het geen zin had om een behandeling meer dan 15 uur na de overdosis op te starten, en dat dit de kans op hepatische encefalopathie mogelijk verergerde. Late toediening is nu echter veilig gebleken en uit onderzoeken van patiënten die tot 36 uur na inname werden behandeld, is gebleken dat gunstige resultaten kunnen worden verkregen na 15 uur. Bovendien is aangetoond dat de toediening van intraveneus acetylcysteïne aan patiënten die reeds fulminant leverfalen hebben ontwikkeld, de morbiditeit en mortaliteit vermindert.

Een initiële dosis van 150 mg/kg acetylcysteïne in 200 ml 5% glucose wordt gedurende 15 minuten intraveneus toegediend, gevolgd door een intraveneuze infusie van 50 mg/kg in 500 ml 5% glucose

gedurende 4 uur, en vervolgens 100 mg/kg in 1 liter 5% glucose gedurende 16 uur. Het volume van intraveneuze vloeistoffen dient te worden aangepast voor kinderen.

Methionine wordt oraal toegediend als 2,5 g elke 4 uur, tot 10 g. De methioninebehandeling dient binnen 10 uur na inname van paracetamol te worden gestart; anders zal het niet werkzaam zijn en kan het de leverschade verergeren.

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. Een maagspoeling wordt uitsluitend aanbevolen binnen 60 minuten na de inname van een levensbedreigende dosis. Omdat het geneesmiddel zuur is en in de urine wordt uitgescheiden, is het theoretisch gunstig om alkali toe te dienen en diurese te induceren. Naast ondersteunende maatregelen kan het gebruik van orale geactiveerde kool helpen om de absorptie en reabsorptie van ibuprofen-tabletten te verminderen.

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

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 volledig 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 van Combogesic waren geen proefpersonen van 65 jaar en ouder betrokken om te bepalen of zij er anders op reageren dan jongere proefpersonen.

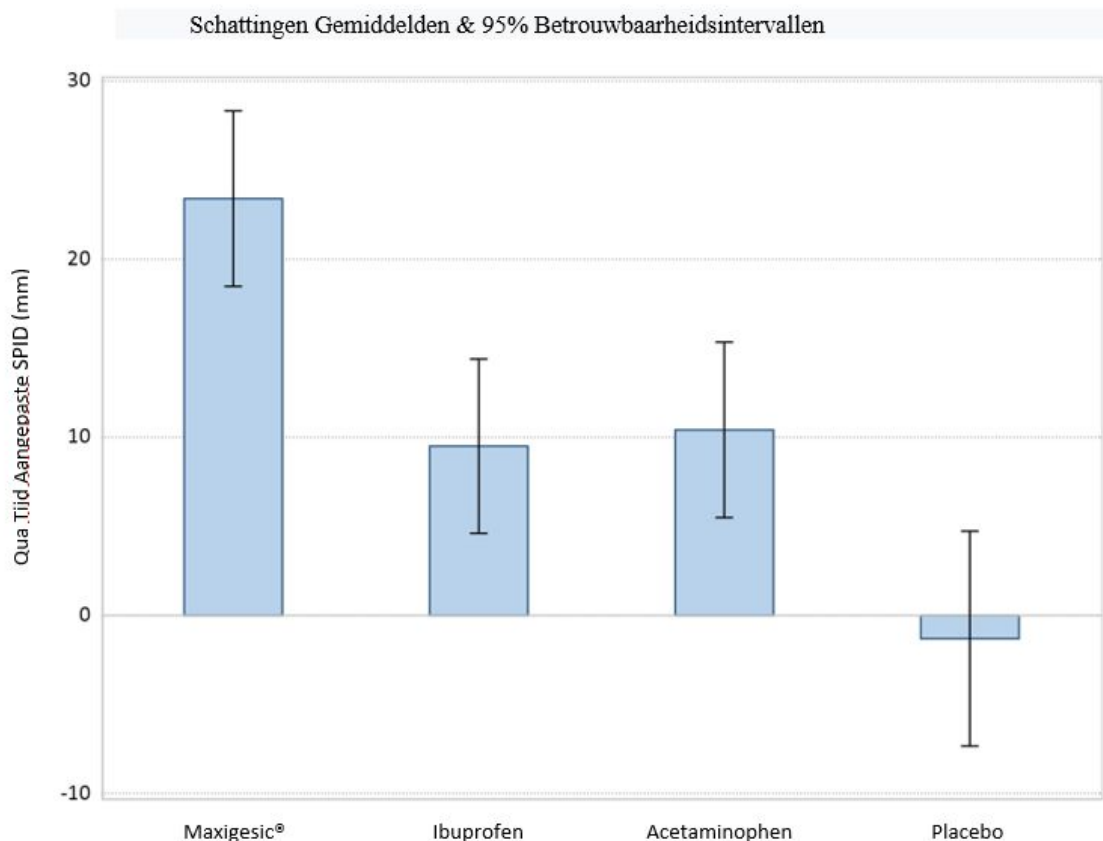
In een fase III-werkzaamheidsonderzoek onder 276 patiënten met milde tot matige pijn na unionectomie bood Combogesic meer pijnverlichting dan placebo en dan vergelijkbare doses van alleen paracetamol of alleen ibuprofen.

De analyse van qua tijd aangepaste Summed Pain Intensity Difference (SPID) 0-48 uur toonde aan dat Combogesic (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) met een hoge mate van statistische significantie ($p < 0,001$).

Tabel 1: Samenvatting van qua tijd aangepaste SPID (0-48 uur) per behandelingsgroep

	/.../	Ibuprofen	Paracetamol	Placebo
	N=75	N=76	N=75	N=50
N	75	76	75	50
Gemiddelde (SE)	23,41 (2,89)	9,51 (2,53)	10,42 (2,49)	-1,30 (2,08)
Mediaan	23,10	5,40	3,45	-4,00
Min ; Max	-34,08 ; 74,17	-30,68 ; 79,98	-26,78 ; 65,43	-22,42 ; 47,50
Schatting gemiddelde (SE)	23,41 (2,50)	9,51 (2,49)	10,42 (2,50)	-1,30 (3,07)
95% -betrouwbaarheidsinterval	18,48 ; 28,34	4,61 ; 14,40	5,49 ; 15,35	-7,33 ; 4,74
Schatting verschil (SE)	-	13,90 (3,53)	12,99 (3,54)	24,71 (3,96)
95% -betrouwbaarheidsinterval	-	6,95 ; 20,85	6,02 ; 19,96	16,92 ; 32,50
p-waarde	-	<0,001	<0,001	<0,001

Afbeelding 1: Qua tijd aangepaste SPID₄₈ tot aan eerste dosis noodmedicatie.



Notitie: Acetaminophen = paracetamol.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Combogesic 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 Combogesic bereiken binnen dezelfde tijd de maximale plasmaconcentratie en hebben een vergelijkbare plasmahalfwaardetijd (paracetamol $2,39 \pm 0,27$ uur, ibuprofen $1,88 \pm 0,28$ uur).

De farmacokinetische parameters van Combogesic, zoals bepaald door een onderzoek bij 29 gezonde vrijwilligers, worden gepresenteerd in tabel 2.

Tabel 2: Gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters van paracetamol en ibuprofen in elke behandelingsgroep.

	Behandeling (Gemiddelde SD)			
	Combogesic i.v. infusie, 15 min	Paracetamol i.v. infusie, 15 min	Combogesic Halve dosis i.v. infusie, 15 min	Combogesic tabletten Orale tablet
<i>Paracetamol</i>				
C_{max} (ng/ml)	26709,57 ± 5814,74	26236,06 ± 5430,52	12880,39 ± 2553,15	14907,16 ± 6255,10
AUC_{0-t} (ng.uur/ml)	37553,97 ± 9816,96	35846,20 ± 8734,15	18327,40 ± 4758,34	34980,80 ± 9430,21

AUC _{0-∞} (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
<i>Ibuprofen</i>	Combogesic i.v. infusie, 15 min	Ibuprofen i.v. i.v. infusie, 15 min	Combogesic Halve dosis i.v. infusie, 15 min	Combogesic tabletten Orale tablet
C _{max} (ng/ml)	39506,69 ± 6874,06	40292,97 ± 7460,04	20352,05 ± 3090,87	19637,38 ± 5178,29
AUC _{0-t} (ng.uur/ml)	73492,69 ± 16509,61	72169,59 ± 15608,70	39642,48 ± 9679,16	70417,75 ± 16260,16
AUC _{0-∞} (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: Combogesic tabletten = Combogesic paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg filmomhulde tabletten.

Farmacokinetische parameters waren vergelijkbaar na een enkele dosis van Combogesic, 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-, cysteine-, 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 Combogesic (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 Combogesic 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 Combogesic 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 Combogesic 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

Combogesic wordt geleverd in doorzichtige type II glazen injectieflacons voor 100 ml, afgesloten met een grijze bromobutylrubberen stop en een aluminium flip-off-dop, in een verpakkingsgrootte van 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Controleer het geneesmiddel 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 injectieflacon nodig is voor een dosis, moet de juiste hoeveelheid geïnfundeerd worden en moet de resterende oplossing worden weggegooid (zie ook rubriek 4.2).

Combogesic 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

A.forall Access Ltd.

Stephenstown Industrial Park,
Balbriggan Co. Dublin, K32 VR92
Ierland

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

BE567955

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29/04/2020

Datum van laatste verlenging : 20/11/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 02/2025