

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nuralgan 500 mg/200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat paracetamol 500 mg en ibuprofen 200 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nuralgan is voor volwassenen geïndiceerd voor de kortdurende symptomatische behandeling van milde tot matige pijn.

Dit product is vooral geschikt voor pijn die een sterkere pijnstilling dan enkel ibuprofen of paracetamol vereist.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Uitsluitend voor oraal en kortdurend gebruik (niet langer dan 3 dagen).

Ongewenste effecten kunnen tot een minimum worden beperkt door de laagste effectieve dosis te gebruiken voor de kortste duur die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.4).

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

Volwassenen (die meer dan 50 kg wegen)

De gebruikelijke dosering is één tot twee tabletten om de zes uur, naar behoefte, tot een maximum van zes tabletten (3000 mg paracetamol, 1200 mg Ibuprofen) op 24 uur. Laat ten minste zes uur tussen de doses.

Volwassenen (die minder dan 50 kg wegen)

De maximale dosis paracetamol mag niet meer zijn dan 60 mg/kg per dag.

De tijd tussen twee doses dient minimaal zes uur te bedragen.

Ouderen

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

Ouderen lopen een verhoogd risico op de ernstige gevolgen van bijwerkingen. Ingeval een niet-steroïdale ontstekingsremmer (NSAID) noodzakelijk wordt geacht, moet de laagste effectieve dosis voor de kortst mogelijke duur worden gebruikt. Controleer de patiënt tijdens de behandeling met NSAID's regelmatig op gastro-intestinale bloedingen.

Nierinsufficiëntie

Wees altijd voorzichtig met de dosering van ibuprofen bij patiënten met nierinsufficiëntie. De dosering moet individueel worden beoordeeld. Houd de dosis zo laag mogelijk en volg de nierfunctie nauwgezet op (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de dosis paracetamol worden verlaagd:

| Glomerulaire filtratiesnelheid | Dosis |
|--------------------------------|--------------------|
| 10-50 ml/min | 500 mg om de 6 uur |
| < 10 ml/min | 500 mg om de 8 uur |

Leverinsufficiëntie

Wees altijd voorzichtig met de dosering van ibuprofen bij patiënten met leverinsufficiëntie. Beoordeel de dosering altijd op individuele basis en houd de dosis zo laag mogelijk (zie de rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

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

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

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

Pediatrische patiënten

Het product is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Om bijwerkingen tot een minimum te beperken, raden we aan dat patiënten Nuralgan met voedsel innemen.

We raden eveneens aan om het product met een vol glas water in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de andere bestanddelen uit rubriek 6.1;
- patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties (bv. bronchospasme, angio-oedeem, astma, rhinitis of urticaria) die verband houden met acetylsalicylzuur of andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's);
- patiënten met een actieve of een voorgeschiedenis van recidiverende maagzweer/bloeding (twee of meer afzonderlijke episoden van aangetoonde ulceratie of bloeding);
- patiënten met een voorgeschiedenis van, of een bestaande gastro-intestinale ulceratie/perforatie of bloeding, inclusief ulceraties/perforaties of bloedingen die met NSAID's in verband kunnen worden gebracht (zie rubriek 4.4);
- patiënten met stollingsstoornissen;
- patiënten met een cerebrovasculaire of andere actieve bloeding;
- patiënten met ernstig leverfalen, ernstig nierfalen of ernstig hartfalen (NYHA-klasse IV) (zie rubriek 4.4);
- tijdens het laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6);
- patiënten jonger dan 18 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik

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

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

Om het risico van overdosering te vermijden:

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

Paracetamol

De risico's van overdosering met paracetamol zijn groter bij patiënten met een niet-cirrhotische alcoholische leverziekte. Raadpleeg onmiddellijk een arts in geval van overdosering, zelfs als de patiënt zich goed voelt. Er bestaat namelijk altijd een risico op vertraagde, ernstige leverschade.

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

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

Ibuprofen

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

Cardiovasculaire trombotische voorvallen

Ibuprofen

Klinische studies suggereren dat het gebruik van ibuprofen, vooral in hoge doses (2400 mg/dag), in verband kan worden gebracht met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). In het algemeen duiden epidemiologische studies er niet op dat lage doses ibuprofen (bv. ≤ 1200 mg/dag) in verband kunnen worden gebracht 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 cerebrovasculair lijden mogen enkel na zorgvuldige overweging met ibuprofen worden behandeld. Vermijd in dit geval altijd hoge doses (2400 mg/dag).

Ook bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) moet de nodige voorzichtigheid aan de dag worden gelegd alvorens er een langdurige behandeling wordt opgestart, vooral ingeval er hoge doses ibuprofen (2400 mg/dag) nodig zijn.

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met Nuralgan. Het Kounis-syndroom wordt omschreven als cardiovasculaire symptomen als gevolg van een allergische of overgevoelighedsreactie, die kunnen leiden tot vernauwing van de kransslagaders en mogelijk tot een myocardinfarct.

Leverinsufficiëntie

Paracetamol/ibuprofen

Het gebruik van paracetamol in hogere doses dan aanbevolen, kan leiden tot hepatotoxiciteit en zelfs tot leverfalen en de dood. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een voorgeschiedenis van leveraandoeningen, of bij patiënten die langdurig met ibuprofen of paracetamol worden behandeld,

moet de leverfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Er zijn namelijk meldingen dat ibuprofen een beperkt en voorbijgaand effect op de leverenzymen heeft.

Hoewel ze zeldzaam zijn, werden er zowel bij ibuprofen als bij andere NSAID's ernstige leverreacties, waaronder geelzucht en gevallen van fatale hepatitis, gemeld. Als de abnormale levertests aanhouden of verergeren, of als er zich klinische tekenen en symptomen ontwikkelen die op leverziekte wijzen, of als er zich systemische manifestaties (bv. eosinofilie, huiduitslag, enz.) voordoen, moet het gebruik van ibuprofen worden stopgezet. Er zijn meldingen geweest dat beide werkzame geneesmiddelen hepatotoxiciteit en zelfs leverfalen veroorzaken, vooral paracetamol.

Patiënten die regelmatig meer alcohol innemen dan aanbevolen, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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

Voorzichtigheid is geboden bij aanwezigheid van de volgende risicofactoren, aangezien deze de drempel voor levertoxiciteit van paracetamol kunnen verlagen. In deze gevallen dient de dosis te worden aangepast en de maximale dagelijkse dosis mag bij deze patiënten zeker niet overschreden worden (zie rubriek 4.2):

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

Bij patiënten die tekenen van een verslechterende leverfunctie vertonen, raden we aan om de dosis te verminderen. Stop de behandeling onmiddellijk bij patiënten die ernstig leverfalen ontwikkelen (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

Paracetamol/ibuprofen

Het risico op paracetamolintoxicatie bij patiënten met matig tot ernstig nierfalen is minimaal. Wat het ibuprofenbestanddeel van dit product betreft, moet altijd de nodige voorzichtigheid aan de dag worden gelegd als er een behandeling met ibuprofen bij patiënten met dehydratie wordt opgestart. De twee belangrijkste metabolieten van ibuprofen worden voornamelijk via de urine uitgescheiden en een verminderde nierfunctie kan tot een accumulatie ervan leiden. De klinische relevantie hiervan is onbekend. Er is gemeld dat NSAID's nefrotoxiciteit veroorzaken in verschillende vormen: interstitiële nefritis, nefritisch syndroom en nierinsufficiëntie. Nierinsufficiëntie als gevolg van ibuprofengebruik is meestal omkeerbaar. Aangezien het gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen tot verslechtering van de nierfunctie kan leiden, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met nier-, hart- of leverinsufficiëntie, bij patiënten die diuretica en ACE-remmers innemen en bij ouderen. Houd de dosis zo laag mogelijk en volg de nierfunctie van deze patiënten nauwgezet op.

Stop de behandeling onmiddellijk bij patiënten die ernstig nierfalen ontwikkelen (zie rubriek 4.3).

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

Het gelijktijdige gebruik van een ACE-remmend geneesmiddel (ACE-remmer of angiotensinereceptorantagonist), een ontstekingsremmend geneesmiddel (NSAID of COX-2-remmer) en een thiazidediureticum verhoogt het risico op nierinsufficiëntie. Dit omvat het gebruik in vaste

combinatieproducten die meer dan één klasse geneesmiddelen bevatten. Het gecombineerde gebruik van deze geneesmiddelen moet gepaard gaan met een verhoogde opvolging van serumcreatinine, vooral bij de opstart van de combinatie. Vooral bij oudere patiënten of patiënten met reeds bestaande nierinsufficiëntie moet de combinatie van geneesmiddelen uit deze drie klassen met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt.

Ouderen

Paracetamol/ibuprofen

Bij oudere patiënten die een paracetamolbehandeling moeten volgen, is er geen aanpassing van de op het etiket vermelde dosering nodig. Wees echter altijd voorzichtig bij het gebruik van ibuprofen. Houd zeker bij patiënten ouder dan 65 jaar rekening met comorbiditeiten en comedicaatie. Er is namelijk altijd een verhoogd risico op bijwerkingen, met name hartfalen, gastro-intestinale ulceratie en nierinsufficiëntie.

Hematologische effecten

Ibuprofen

Bloeddyscrasieën zijn zelden gemeld. Patiënten die langdurig met ibuprofen worden behandeld, moeten regelmatig een hematologische controle ondergaan.

Stollingsafwijkingen

Ibuprofen

Net als andere NSAID's kan ibuprofen de aggregatie van bloedplaatjes remmen. Studies hebben aangetoond dat ibuprofen, bij normale proefpersonen, de bloedingstijd verlengt (maar binnen het normale bereik). Omdat dit verlengde bloedingseffect bij patiënten met onderliggende hemostatische stoornissen kan worden versterkt, moeten producten die ibuprofen bevatten met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij personen met intrinsieke stollingsstoornissen en personen die een antistollingstherapie ondergaan.

Gastro-intestinale voorvallen

Ibuprofen

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

Het risico op gastro-intestinale bloedingen, ulceratie of perforatie is hoger bij toenemende NSAID-doses, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulceratie, vooral als deze door een bloeding of perforatie werd verergerd (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling met de laagste beschikbare dosis beginnen.

Bij deze patiënten, alsook bij patiënten die gelijktijdig een lage dosis acetylsalicylzuur nodig hebben – of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie hieronder en 4.5) – moet er een combinatietherapie met beschermende middelen (bv. misoprostol of protonpompremmers) worden overwogen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, met name ouderen, moeten alle ongewone buikkachten (vooral gastro-intestinale bloedingen) melden, vooral in het beginstadium van de behandeling.

Wees altijd heel voorzichtig bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het risico op ulceratie of bloedingen kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of plaatjesaggregatieremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloedingen of maagzweren moeten producten die ibuprofen bevatten met de nodige voorzichtigheid en in de laagste effectieve dosis voor de kortste duur worden gebruikt. Hun toestand kan namelijk verergeren.

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

Stop de inname van dit product onmiddellijk als er aanwijzingen voor gastro-intestinale bloedingen of ulceratie zijn.

Vermijd het gelijktijdige gebruik met andere producten die NSAID's bevatten, waaronder cyclooxygenase-2 (COX-2)-specifieke remmers (zie rubriek 4.5).

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

Hypertensie

Ibuprofen

NSAID's kunnen tot het ontstaan van nieuwe hypertensie leiden of reeds bestaande hypertensie verergeren. Patiënten die antihypertensiva samen met NSAID's nemen, kunnen een verminderde antihypertensieve respons hebben. Wees altijd voorzichtig als u NSAID's aan patiënten met hypertensie voorschrijft. Controleer de bloeddruk nauwlettend tijdens het begin van de behandeling met NSAID's en daarna met regelmatige tussenpozen.

Hartfalen

Ibuprofen

Er werden gevallen van vochtretentie en oedeem waargenomen bij sommige patiënten die NSAID's gebruiken. Wees daarom altijd voorzichtig bij patiënten met vochtretentie of hartfalen.

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)

Ibuprofen

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

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

Reeds bestaande astma

Ibuprofen

Producten die ibuprofen bevatten, mogen niet worden toegediend aan patiënten met astma die gevoelig is voor acetylsalicylzuur en moeten met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met reeds bestaande astma.

Oogheelkundige effecten

Ibuprofen

Er zijn gevallen gemeld van schadelijke oogheelkundige effecten bij het gebruik van NSAID's. Patiënten die tijdens de behandeling met producten die ibuprofen bevatten gezichtsstoornissen ontwikkelen, moeten dan ook een oogheelkundig onderzoek ondergaan.

Aseptische meningitis

Ibuprofen

Aseptische meningitis ten gevolge van producten die ibuprofen bevatten, is slechts zelden gemeld en meestal maar niet altijd bij patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) of andere bindweefsel-aandoeningen.

Mogelijke interferenties bij laboratoriumtests

Paracetamol

Met de huidige analytische systemen veroorzaakt paracetamol geen interferentie met laboratoriumtests. Er zijn echter bepaalde methoden waarbij de mogelijkheid van laboratoriuminterferentie bestaat. Deze worden hieronder beschreven:

Urinetesten:

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

Symptomen van onderliggende infecties maskeren

Ibuprofen

Nuralgan kan de symptomen van een infectie maskeren. Dit kan leiden tot een vertraagde start van een passende behandeling en kan bijgevolg het effect van de infectie verergeren. Dit is waargenomen bij een 'community acquired' bacteriële pneumonie en bacteriële complicaties van varicella. Ingeval Nuralgan voor koorts of pijnstilling in verband met een infectie wordt toegediend, raden we aan om de infectie nauwlettend op te volgen. In een extramurale omgeving moet de patiënt altijd een arts raadplegen als de symptomen aanhouden of verergeren.

Langdurig gebruik van pijnstillers kan leiden tot hoofdpijn die niet mag worden behandeld door de dosis van dit product te verhogen.

Speciale voorzorgsmaatregelen

Ibuprofen

Om verergering van de ziekte of bijnierinsufficiëntie te voorkomen, moet de therapie bij patiënten die langdurig met corticosteroiden zijn behandeld, langzaam worden afgebouwd in plaats van abrupt te worden gestaakt ingeval er producten die ibuprofen bevatten aan het behandelprogramma worden toegevoegd.

Er zijn aanwijzingen dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remmen, de vruchtbaarheid van vrouwen kunnen schaden door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar als u het gebruik van het geneesmiddel stopzet.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet. Dit betekent dat het middel in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dit geneesmiddel mag niet samen met andere geneesmiddelen die paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylzuur of salicylaten bevatten of met andere anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) worden ingenomen, tenzij op voorschrift van een arts.

Ibuprofen

Net als bij andere producten die ibuprofen bevatten, moeten de volgende combinaties met /.../ worden vermeden:

de dicumarolgroep: NSAID's kunnen de werking van anticoagulantia zoals warfarine versterken. Experimentele studies tonen aan dat ibuprofen de effecten van warfarine op de bloedingstijd versterkt. NSAID's en de dicumarolgroep worden door hetzelfde enzym, CYP2C9, gemetaboliseerd.

Plaatjesaggregatieremmers: Wegens de additieve remming van de bloedplaatjesfunctie mogen NSAID's niet met plaatjesaggregatieremmers zoals ticlopidine worden gebruikt (zie hieronder).

Methotrexaat: NSAID's remmen de tubulaire secretie van methotrexaat. Als gevolg hiervan kan er ook enige metabole wisselwerking met verminderde klaring van methotrexaat optreden. Daarom mogen er bij een behandeling met hoge doses methotrexaat nooit NSAID's worden voorgeschreven (zie hieronder).

Acetylsalicylzuur: Wegens de kans op verhoogde bijwerkingen wordt de gelijktijdige toediening van ibuprofen en acetylsalicylzuur in het algemeen niet aanbevolen.

Experimentele gegevens wijzen erop dat ibuprofen het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur op de plaatjesaggregatie competitief kan remmen als het gelijktijdig worden toegediend. Hoewel er onzekerheid bestaat over de extrapolatie van deze gegevens naar een klinische omgeving kan de mogelijkheid niet worden uitgesloten dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen de cardioprotectieve werking van acetylsalicylzuur in lage doses kan verminderen. In geval van incidenteel gebruik van ibuprofen gaan we ervan uit dat een klinisch relevant effect weinig waarschijnlijk is (zie rubriek 5.1).

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

Mifepriston: Theoretisch kan er een afname van de werkzaamheid van het geneesmiddel optreden ten gevolge van de antiprostaglandine-eigenschappen van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), waaronder acetylsalicylzuur. Er zijn beperkte aanwijzingen dat de gelijktijdige toediening van NSAID's op de dag waarop prostaglandine wordt toegediend, geen nadelige invloed heeft op de werking van mifepriston of de prostaglandine op de baarmoederhalsrijping of de contractiliteit van de baarmoeder en de klinische werkzaamheid van medicamenteuze zwangerschapsafbreking niet vermindert.

Sulfonylurea: Er zijn zeldzame meldingen van hypoglykemie bij patiënten die sulfonylureumgeneesmiddelen gebruiken en ibuprofen krijgen.

De volgende combinaties met /.../ vereisen mogelijk een aanpassing van de dosis:

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

NSAID's kunnen de uitscheiding van aminoglycosiden verminderen. Kinderen: Wees altijd voorzichtig bij een gelijktijdige behandeling met ibuprofen en aminoglycosiden.

Lithium: Ibuprofen vermindert de renale klaring van lithium, waardoor de lithiumspiegel in serum kan stijgen. Vermijd deze combinatie tenzij u frequente controles van het serumlithium kunt uitvoeren en de dosis lithium eventueel kunt verlagen.

ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten en diuretica: Er bestaat een verhoogd, meestal omkeerbaar, risico op acuut nierfalen bij patiënten met nierinsufficiëntie (bv. gedehydrateerde en/of oudere patiënten) wanneer een patiënt tegelijkertijd een behandeling met ACE-remmers of angiotensine-II-antagonisten en NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, ondergaat. Wees daarom altijd voorzichtig als u deze combinatie toedient aan patiënten met nierinsufficiëntie en vooral aan oudere patiënten. Zorg ervoor dat patiënten voldoende vocht opnemen (goede hydratatie) en controleer de nierfunctie na de opstart van de combinatiebehandeling en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4).

Bètablokkers: NSAID's gaan het antihypertensieve effect van beta-adrenoceptorblokkerende geneesmiddelen tegen.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): SSRI's en NSAID's brengen beide een verhoogd risico op bloedingen met zich mee, bv. uit het maagdarmkanaal. Een combinatietherapie verhoogt dit risico nog. Het mechanisme kan mogelijk verband houden met een verminderde opname van serotonine in de bloedplaatjes (zie rubriek 4.4).

Cyclosporine: We gaan ervan uit dat de gelijktijdige toediening van NSAID's en cyclosporine het risico op nefrotoxiciteit kan verhogen. Dit is te wijten aan een verminderde synthese van prostacycline

in de nieren. Bij een combinatiebehandeling moet de nierfunctie dan ook nauwlettend worden gecontroleerd.

Captopril: Experimentele studies wijzen erop dat ibuprofen het effect van captopril op de natriumuitscheiding tegengaat.

Thiaziden, thiazide-verbante preparaten en lusdiuretica: NSAID's kunnen het diuretische effect van furosemide en bumetanide tegengaan, mogelijk door remming van de prostaglandinesynthese. Ze kunnen eveneens het antihypertensieve effect van thiaziden tegengaan.

Tacrolimus: We gaan ervan uit dat de gelijktijdige toediening van NSAID's en tacrolimus het risico op nefrotoxiciteit kan verhogen. Dit is te wijten aan een verminderde synthese van prostacycline in de nieren. Bij een combinatiebehandeling moet de nierfunctie dan ook nauwlettend worden gecontroleerd.

Methotrexaat: Houd bij een behandeling met lage doses methotrexaat altijd rekening met het risico op een mogelijke wisselwerking tussen een NSAID en methotrexaat, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie. Controleer bij een combinatiebehandeling altijd de nierfunctie. Wees steeds voorzichtig als u binnen 24 uur zowel een NSAID als methotrexaat toedient. De plasmaspiegels van methotrexaat kunnen namelijk stijgen, wat tot verhoogde toxiciteit kan leiden (zie hierboven).

Corticosteroiden: Een gelijktijdige behandeling geeft aanleiding tot een verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloedingen.

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

CYP2C9-remmers: De gelijktijdige toediening van ibuprofen en CYP2C9-remmers kan de blootstelling aan ibuprofen (CYP2C9-substraat) verhogen. Een onderzoek met voriconazol en fluconazol (CYP2C9-remmers) toonde een verhoogde S(+)-ibuprofenblootstelling met ongeveer 80 tot 100 % aan. Een vermindering van de ibuprofendosis moet worden overwogen wanneer krachtige CYP2C9-remmers gelijktijdig worden toegediend, vooral wanneer hoge doses ibuprofen samen met voriconazol of fluconazol worden toegediend.

Paracetamol

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

Vitamine K-antagonisten: Versterking van het effect van vitamine K-antagonisten (met name warfarine) kan optreden, vooral bij regelmatige inname van hoge doses paracetamol. Het effect kan reeds bij dagelijkse doses van 1,5-2 g gedurende 5-7 dagen optreden. Als paracetamol in doses van > 2 g per dag wordt gebruikt, moet u de INR-waarden (International Normalized Ratio) nauwlettend opvolgen. Incidentele inname van paracetamol heeft geen significant effect op de bloedingsneiging.

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

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

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

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

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

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

Flucloxacilline: Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt aangezien gelijktijdige inname geassocieerd is met metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).

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

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

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

Paracetamol/Ibuprofen

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Ibuprofen

De remming van de prostaglandinesynthese kan een nadelige invloed hebben op de zwangerschap en/of de ontwikkeling van het embryo/de foetus. Gegevens uit epidemiologische studies wijzen op een verhoogd risico op miskramen, hartafwijkingen en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op hartafwijkingen nam toe van minder dan 1 %, tot ongeveer 1,5 %. We gaan ervan uit het risico met de dosis en de duur van de therapie toeneemt. Uit diertesten bleek dat de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer tot een verhoogd pre- en postimplantatieverlies en embryonale en foetale letaliteit leidt. Bovendien zijn er meldingen van verhoogde incidenties van diverse misvormingen, waaronder cardiovasculaire, bij dieren die tijdens de organogenetische periode een prostaglandinesyntheseremmer kregen toegediend.

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 er tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap geen ibuprofen worden gegeven, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als een vrouw die probeert om zwanger te worden of een vrouw in haar eerste en tweede trimester van de zwangerschap ibuprofen gebruikt, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die een aantal dagen worden blootgesteld aan ibuprofen worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met Nuralgan moet worden stopgezet als er oligohydramnion of ductus arteriosus vernauwing wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen prostaglandinesyntheseremmers:

- de foetus blootstellen aan:
 - cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige constrictie/afsluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
 - nierstoornissen, die tot nierfalen met oligohydroamniose kunnen leiden;
- aan het einde van de zwangerschap de moeder en de pasgeborene blootstellen aan:
 - een mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
 - remming van de weeën in de baarmoeder, wat leidt tot een vertraagde of verlengde bevalling.

Bijgevolg is Nuralgan gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Paracetamol

Een groot aantal gegevens over zwangere vrouwen wijst noch op malformatieve, noch op foetaal/neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies naar de neurologische ontwikkeling bij kinderen die in utero aan paracetamol werden blootgesteld, geven geen eenduidige resultaten. Indien dat klinisch noodzakelijk is, kan paracetamol tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Dit moet echter in de laagste effectieve dosis gedurende de kortst mogelijke tijd en met de laagst mogelijke frequentie gebeuren.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Het gebruik van het product kan de vruchtbaarheid van vrouwen schaden en wordt afgeraden bij vrouwen die proberen om zwanger te worden. Overweeg om het gebruik van het product stop te zetten bij vrouwen die moeilijkheden ondervinden om zwanger te worden of bij wie er een onderzoek naar

onvruchtbaarheid loopt.

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

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

Ongewenste effecten zoals duizeligheid, slaperigheid, vermoeidheid en gezichtsstoornissen zijn mogelijk na inname van NSAID's. Indien patiënten een van deze effecten ondervinden, mogen ze niet rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Klinische proeven met dit product hebben geen andere ongewenste effecten aan het licht gebracht dan deze die we bij ibuprofen of paracetamol alleen vaststellen.

De volgende tabel geeft een overzicht van bijwerkingen uit gegevens van geneesmiddelenbewaking waarmee patiënten die enkel ibuprofen of enkel paracetamol innamen bij kortdurend en langdurig gebruik werden geconfronteerd.

Bijwerkingen die in verband werden gebracht met enkel ibuprofen of enkel paracetamol worden hieronder vermeld en gerangschikt volgens systeemorgaanklasse en frequentie.

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

zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

| Systeemorgaanklasse | Frequentie | Bijwerking |
|---|-------------|--|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Zeer zelden | Trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, neutropenie, hemolytische anemie, agranulocytose, aplastische anemie ¹ |
| | Niet bekend | Anemie ¹ |
| Immuunsysteemstoornissen | Soms | Allergische reacties ² |
| | Zeer zelden | Allergische reacties die stopzetting van de behandeling noodzakelijk maken. Symptomen kunnen zijn: zwelling van gezicht, tong en keel, dyspneu, tachycardie, hypotensie ² |
| | Niet bekend | Anafylactische shock ² |
| Psychiatrische stoornissen | Zeer zelden | Verwarring, depressie, hallucinaties |
| Zenuwstelselstoornissen | Soms | Hoofdpijn en duizeligheid |
| | Zelden | Paresthesie |
| | Zeer zelden | Aseptische meningitis ³ , optische neuritis en slaperigheid |
| Oogaandoeningen | Zeer zelden | Visuele verstoring |
| Oor- en labyrintaandoeningen | Zeer zelden | Tinnitus en duizeligheid |
| Hartaandoeningen | Vaak | Oedeem ⁴ |
| | Zeer zelden | Hartfalen |
| | Niet bekend | Kounis-syndroom |
| Vasculaire aandoeningen | Zeer zelden | Hypertensie ⁴ |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Zeer zelden | Ademhalingsreactiviteit met inbegrip van: astma, verergering van astma, bronchospasmen en dyspneu ² |
| Gastro-intestinale aandoeningen | Vaak | Buikpijn, braken, diarree, misselijkheid, dyspepsie en abdominaal ongemak ⁵ |

| | | |
|---|-------------|--|
| | Soms | Peptische ulcera, gastro-intestinale perforatie of gastro-intestinale bloeding, melaena, hematemesis ⁶ , mondzweren, verergering van colitis en de ziekte van Crohn ⁷ , gastritis, pancreatitis, flatulentie en constipatie |
| Hepatobiliaire aandoeningen | Zelden | Abnormale leverfunctie, leverfalen, levernecrose en geelzucht ⁸ |
| | Zeer zelden | Hepatotoxiciteit ⁸ |
| | Niet bekend | Hepatitis ⁸ |
| Metabolisme- en voedingsstoornissen | Niet bekend | Metabole acidose met verhoogde anion gap ⁹ |
| Huidaandoeningen en onderhuidse weefselaandoeningen | Vaak | Hyperhidrosis |
| | Soms | Diverse huiduitslag ² |
| | Zelden | Pruritus, erupties, angio-oedeem, urticaria |
| | Zeer zelden | Er zijn zeer zeldzame gevallen van ernstige bijwerkingen van de huid gemeld. Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) (waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse ²), purpura. |
| | Niet bekend | Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Fotogevoeligheidsreacties |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Zeer zelden | Steriele pyurie (troebele urine) |
| | Niet bekend | Nefropathieën (interstitiële nefritis, tubulaire necrose, nefrotisch syndroom, en acuut en chronisch nierfalen) na langdurig gebruik van hoge doses ¹⁰ |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zelden | Malaise |
| | Zeer zelden | Vermoeidheid |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | Zelden | Overdosering en intoxicatie |
| Onderzoeken | Vaak | Verhoogde alanine-aminotransferase, verhoogde gamma-glutamyltransferase en abnormale leverfunctietests met paracetamol. Verhoogde bloedcreatinine, verhoogd bloedureum. |
| | Soms | Verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde creatinefosfokinase in het bloed, verlaagde hemoglobine en verhoogd aantal bloedplaatjes. |

¹ De eerste verschijnselen zijn koorts, keelpijn, oppervlakkige mondzweren, griepachtige verschijnselen, ernstige uitputting, onverklaarbare bloedingen en blauwe plekken en neusbloedingen.

² Er zijn meldingen van overgevoeligheidsreacties. Deze reacties kunnen bestaan uit a) niet-specifieke allergische reacties en anafylaxie, b) activiteit van de luchtwegen, bv. astma, verergering van astma, bronchospasme of dyspneu, of c) diverse huidreacties, waaronder diverse soorten huiduitslag, pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem en, in zeldzamere gevallen, exfoliatieve en bulleuze dermatosen (waaronder toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom en erythema multiforme).

³ We begrijpen het pathogene mechanisme van door geneesmiddelen veroorzaakte aseptische meningitis nog niet volledig. De beschikbare gegevens over aseptische meningitis als gevolg van NSAID's wijzen echter op een overgevoeligheidsreactie (wegens een verband in de tijd met de inname van het geneesmiddel en het verdwijnen van de symptomen nadat het gebruik wordt stopgezet). Tijdens de behandeling met ibuprofen werden er enkele gevallen van aseptische meningitis

waargenomen bij patiënten met bestaande auto-immuunziekten (zoals systemische lupus erythematosus en gemengde bindweefselziekte). De symptomen waren stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of desoriëntatie (zie rubriek 4.4).

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

⁵ De meest waargenomen bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard.

⁶ Soms fataal, vooral bij ouderen.

⁷ Zie rubriek 4.4.

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

⁹ Er zijn gevallen van metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose waargenomen bij patiënten met risicofactoren die paracetamol gebruiken (zie rubriek 4.4). Pyroglutamine acidose kan optreden als gevolg van lage glutathionconcentraties bij deze patiënten. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

¹⁰ Vooral bij langdurig gebruik, geassocieerd met verhoogd serumureum en oedeem. Omvat ook papillaire necrose.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

België

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 die gerelateerd zijn aan overdosering van paracetamol

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

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

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

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

Het is eveneens mogelijk dat er acuut nierfalen met acute tubulaire necrose, sterk gesuggereerd door pijn in de lendenen, hematurie en proteïnurie, optreedt, zelfs als er geen sprake is van ernstige leverschade. Er zijn meldingen van hartritmestoornissen en pancreatitis.

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

Noodprocedure:

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

Symptomen die gerelateerd zijn aan overdosering van ibuprofen

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

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

De meeste patiënten die klinisch relevante hoeveelheden NSAID's hebben ingenomen, zullen niet meer dan misselijkheid, braken, epigastrische pijn of, in zeldzame gevallen, diarree ontwikkelen. Tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloedingen zijn ook mogelijk. Bij ernstigere vergiftigingen treedt toxiciteit in het centrale zenuwstelsel op. Deze manifesteert zich als slaperigheid, soms opwinding en desoriëntatie of coma. Soms beginnen patiënten te stuipen. Bij ernstige vergiftiging kan metabole acidose optreden en kan de protrombinetijd/INR worden verlengd, waarschijnlijk als gevolg van interferentie met de werking van circulerende stollingsfactoren. Acut nierfalen en leverschade kunnen optreden als er sprake is van gelijktijdige uitdroging. Bij astmapatiënten is verergering van astma mogelijk.

Beleid

Het beleid moet symptomatisch en ondersteunend zijn en ervoor zorgen dat de luchtwegen vrij blijven en de hartfunctie en de vitale functies worden gemonitord totdat de patiënt stabiel is. Overweeg orale toediening van actieve kool als de patiënt zich binnen een uur na inname van een mogelijk giftige hoeveelheid meldt. Indien de convulsies frequent zijn of lang aanhouden, moeten ze met intraveneuze diazepam of lorazepam worden behandeld. Geef bronchodilatoren bij astma.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Paracetamol, combinaties m.u.v. psycholeptica

ATC-code: N02BE51

Werkingsmechanisme

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

Hoewel de precieze plaats en het mechanisme van de pijnstillende werking van paracetamol niet duidelijk zijn vastgesteld, lijkt het erop dat paracetamol pijnstilling induceert door verhoging van de pijndrempel. Het mogelijke mechanisme houdt mogelijk in dat de stikstofmonoxideroute die via verschillende neurotransmitterreceptoren, waaronder N-methyl-D-aspartaat en substance P, wordt overgebracht, wordt geremd.

Ibuprofen is een propionzuurderivaat met een pijnstillende, ontstekingsremmende en koortswerende werking. De therapeutische werking van het geneesmiddel als NSAID vloeit voort uit zijn remmende werking op het enzym cyclo-oxygenase, waardoor de prostaglandinesynthese vermindert.

Farmacodynamica

De koortswerende werking van Ibuprofen wordt veroorzaakt door de centrale remming van prostaglandinen in de hypothalamus. Ibuprofen remt omkeerbaar de aggregatie van bloedplaatjes. Bij de mens vermindert ibuprofen ontstekingspijn, zwellingen en koorts.

Experimentele gegevens wijzen erop dat ibuprofen het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur op de plaatjesaggregatie competitief kan remmen als het gelijktijdig worden toegediend. Sommige farmacodynamische studies tonen aan dat er na inname van een enkele dosis ibuprofen 400 mg binnen 8 uur vóór of binnen 30 minuten na acetylsalicylzuur met onmiddellijke afgifte (81 mg) een verminderd effect van acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of de aggregatie van bloedplaatjes optreedt. Hoewel er onzekerheid bestaat over de extrapolatie van deze gegevens naar een klinische omgeving kan de mogelijkheid niet worden uitgesloten dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen de cardioprotectieve werking van acetylsalicylzuur in lage doses kan verminderen. In geval van incidenteel gebruik van ibuprofen gaan we ervan uit dat een klinisch relevant effect weinig waarschijnlijk is (zie rubriek 4.5).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Studies over acute en chronische pijn onderzochten de klinische werkzaamheid van het combinatieproduct ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg.

Bij een gerandomiseerd, dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek werden 735 patiënten met postoperatieve tandpijn behandeld met ½, 1 of 2 tabletten van het combinatieproduct, of met paracetamol of ibuprofen als monotherapie, of met placebo.

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

Bij een gerandomiseerd, dubbelblind actiefgecontroleerd klinisch onderzoek werden 892 patiënten met chronische kniepijn gedurende 13 weken (TID) behandeld met 1 of 2 tabletten van het combinatieproduct, of met 1000 mg paracetamol of 400 mg ibuprofen als monotherapie.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zowel paracetamol als ibuprofen worden gemakkelijk geabsorbeerd uit het maagdkanaal met een plasmaconcentratiepiek die ongeveer 10 tot 60 minuten na orale toediening optreedt. De snelheid en de absorptie van zowel paracetamol als ibuprofen uit het combinatieproduct worden enigszins vertraagd bij toediening na de voeding.

Distributie

Zoals elk product dat paracetamol bevat, wordt het naar de meeste lichaamsweefsels gedistribueerd. Ibuprofen bindt zich in hoge mate (90-99 %) aan plasma-eiwitten.

Metabolisme

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

Premature zuigelingen, pasgeborenen en jonge kinderen metaboliseren paracetamol anders dan volwassenen, waarbij het sulfaatconjugaat het meest overheerst.

Ibuprofen wordt in de lever uitgebreid gemetaboliseerd tot inactieve verbindingen, hoofdzakelijk door glucuronidatie.

De metabolische routes van paracetamol en ibuprofen zijn verschillend en er zouden geen geneesmiddeleninteracties mogen zijn waarbij het metabolisme van het ene bestanddeel het metabolisme van het andere beïnvloedt. Bij een formele studie waarbij er werd gebruikgemaakt van menselijke leverenzymen om een dergelijke mogelijkheid te onderzoeken, werd er geen mogelijke wisselwerking tussen geneesmiddelen en de metabolische routes gevonden.

Bij een andere studie werd het effect van ibuprofen op het oxidatieve metabolisme van paracetamol bij gezonde vrijwilligers onder nuchtere omstandigheden beoordeeld. Uit de resultaten van het onderzoek bleek dat ibuprofen geen invloed had op de hoeveelheid paracetamol die het oxidatieve metabolisme ondergaat. De hoeveelheid paracetamol en de metabolieten ervan (glutathion-, mercapturaat-, cysteïne-, glucuronide- en sulfaatparacetamol) waren namelijk vergelijkbaar wanneer het alleen werd toegediend, als paracetamol, of met gelijktijdige toediening van ibuprofen (als een vaste combinatie <verzonnen naam>). Deze studie sloot de extra risico's voor de lever als gevolg van de hepatotoxische metaboliet, NAPQI, van paracetamol bij toediening in combinatie met ibuprofen uit.

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 door de nieren uitgescheiden, waarbij 95 % van de toegediende dosis binnen vier uur na inname in de urine wordt geëlimineerd. De eliminatiehalfwaardetijd van ibuprofen bedraagt ongeveer 2 uur.

Farmacokinetische relatie

Een specifiek onderzoek naar de mogelijke effecten van paracetamol op de plasmaklaring van ibuprofen en vice versa bracht geen geneesmiddeleninteracties aan het licht.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Ibuprofen

De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen bij dierproeven werd voornamelijk waargenomen in de vorm van laesies en ulceraties in het maagdkanaal. In-vitro- en in-vivostudies leverden geen klinisch relevante aanwijzingen op voor een mutageen potentieel van ibuprofen. Studies bij ratten en muizen leverden geen aanwijzingen op voor carcinogene effecten van ibuprofen. Ibuprofen leidde tot een remming van de ovulatie bij konijnen en tot een verstoring van de innesteling bij verschillende diersoorten (konijn, rat, muis). Experimentele studies hebben aangetoond dat ibuprofen zich door de placenta beweegt. Bij maternaal toxische doses werd er een verhoogde incidentie van misvormingen (ventrikelseptumdefecten) waargenomen.

Paracetamol

Paracetamol in hepatotoxische doses vertoonde een genotoxisch en carcinogeen potentieel (lever- en blaastumoren) bij muizen en ratten. We gaan er echter van uit dat deze genotoxische en carcinogene activiteit verband houdt met veranderingen in het metabolisme van paracetamol in hoge doses/concentraties en geen risico voor het klinische gebruik vormt.

Conventionele studies waarbij de momenteel aanvaarde normen voor de beoordeling van de toxiciteit voor reproductie en ontwikkeling worden gevolgd, zijn niet beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Povidon (E1201)
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat

Tabletomhulsel:

Polyvinylalcohol
Macrogol
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blister: 3 jaar
Flesje : 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel moet niet in speciale omstandigheden worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorzichtig witte pvc/PVDC-Al blisterverpakking.
Verpakkingsgrootte: 3, 6, 8, 9, 10, 12, 16, 18 en 30 filmomhulde tabletten.

Ondoorzichtige witte pvc/PVDC-Al geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen voor gebruik in ziekenhuizen:

Verpakkingsgrootte: 90x1, 120x1, 180x1, 200x1 of 240x1 filmomhulde tabletten.

Ondoorzichtige witte HDPE-flesjes met een LDPP-sluiting en een geïntegreerde silicagel-droogmiddelcapsule. Verpakkingsgrootte: 30 filmomhulde tabletten. HDPE-flesjes met 120 filmomhulde tabletten zijn beschikbaar voor gebruik in ziekenhuizen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijdering en andere instructies

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

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

Laboratoires SMB N.V.
Herdersliedstraat 26-28
1080 Brussel
België
Tel. +32 2 411 48 28

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

BE600524 (blisters) – BE662244 (flesje)

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/06/2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 01/2025
Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website FAGG:
<http://bijsluiters.fagg-afmps.be>