

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brufen Plus Paracetamol 200 mg/500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg ibuprofen en 500 mg paracetamol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Witte tot gebroken witte, ovale, filmomhulde tabletten, met een grootte van 19,7 mm x 9,2 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor tijdelijke verlichting van milde tot matige pijn geassocieerd met migraine, hoofdpijn, rugpijn, menstratiepijn, tandpijn en spierpijn, verkoudheids- en griepsymptomen, keelpijn en koorts. Dit geneesmiddel is met name geschikt voor pijn die niet met alleen ibuprofen of paracetamol is verlicht.

Brufen Plus Paracetamol is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen van 18 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door gebruik van de laagste effectieve dosis gedurende de kortste tijd die nodig is voor het onder controle brengen van symptomen (zie rubriek 4.4).

De patiënt dient een arts te raadplegen als de klachten aanhouden of erger worden, of als het gebruik van het middel langer dan 3 dagen nodig is.

Dit geneesmiddel is voor kortdurend gebruik. Het wordt afgeraden dit middel langer dan 3 dagen te gebruiken.

Volwassenen

Eén tablet die maximaal drie keer per dag kan worden ingenomen met water. De tijd tussen twee doses moet ten minste zes uur bedragen.

Als de dosis van één tablet de symptomen niet onder controle brengt, mogen er maximaal drie keer per dag maximaal twee tabletten worden ingenomen. Laat ten minste zes uur tussen de

doses.

Neem niet meer dan zes tabletten (1.200 mg ibuprofen, 3.000 mg paracetamol) in een periode van 24 uur.

Ouderen

Er zijn geen speciale doseringsaanpassingen nodig (zie rubriek 4.4).

Ouderen hebben een verhoogd risico op de ernstige gevolgen van bijwerkingen. Als een NSAID noodzakelijk wordt geacht, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt gedurende de kortst mogelijke periode. Tijdens behandeling met een NSAID dient de patiënt regelmatig te worden gecontroleerd op gastro-intestinale bloedingen.

Pediatrische patiënten

Brufen Plus Paracetamol mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie moet de dosis worden verlaagd of moet het doseringsinterval worden verlengd. Geneesmiddelen die paracetamol bevatten, mogen niet worden gebruikt bij ernstige hepatocellulaire insufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

De dagelijkse effectieve dosis mag niet hoger zijn dan 60 mg/kg/dag (met een maximum van 2 g/dag) in de volgende situaties:

- volwassenen die minder dan 50 kg wegen,
- lichte tot matige leverinsufficiëntie,
- syndroom van Gilbert (familiale non-hemolytische geelzucht),
- dehydratatie,
- chronische ondervoeding,
- chronisch alcoholisme.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie moet de dosis worden verlaagd of moet het doseringsinterval worden verlengd. Een doseringsinterval van minstens 6 uur moet worden aangehouden. Paracetamol bevattende geneesmiddelen mogen niet worden gebruikt bij ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Om bijwerkingen tot een minimum te beperken, is het raadzaam dat patiënten dit geneesmiddel innemen met voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd voor gebruik:

- bij patiënten die overgevoelig zijn voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die paracetamol bevatten – verhoogd risico op ernstige bijwerkingen (zie rubriek 4.5);
- bij patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoelighedsreacties (bijv. bronchospasme, angio-oedeem, astma, rhinitis of urticaria) geassocieerd met acetylsalicylzuur of andere niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's);
- bij patiënten met een actieve, recidiverende ulcus pepticum/hemorragie (twee of meer afzonderlijke episodes van bewezen ulceratie of bloeding), of een voorgeschiedenis

- hiervan;
- bij patiënten met een voorgeschiedenis van, of een bestaande, gastro-intestinale ulceratie/perforatie of bloeding, al dan niet geassocieerd met NSAID's (zie rubriek 4.4);
 - bij patiënten met coagulatiestoornissen;
 - bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie of ernstig hartfalen (NYHA klasse IV) (zie rubriek 4.4.);
 - bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die een NSAID bevatten, waaronder specifieke remmers van cyclo-oxygenase-2 (COX-2) en doses acetylsalicylzuur van meer dan 75 mg per dag – verhoogd risico op bijwerkingen (zie rubriek 4.5);
 - tijdens het derde trimester van de zwangerschap vanwege het risico op premature sluiting van de foetale ductus arteriosus met mogelijke pulmonaire hypertensie (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit geneesmiddel is voor kortdurend gebruik. Het wordt afgeraden dit middel langer dan 3 dagen te gebruiken.

Paracetamol

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van paracetamol aan patiënten met:

- ernstige nierinsufficiëntie,
- ernstige leverinsufficiëntie,
- syndroom van Gilbert,
- acute hepatitis,
- glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie,
- alcoholmisbruik/chronisch alcoholisme,
- chronische ondervoeding, lage body mass index, anorexia,
- dehydratie,
- gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de leverfunctie beïnvloeden.

Het gevaar van overdosering van paracetamol is groter bij patiënten met een niet-cirrotische alcoholische leverziekte. Gebruik Brufen Plus Paracetamol niet met andere producten die paracetamol bevatten. In geval van een overdosis moet onmiddellijk medisch advies worden ingewonnen, zelfs als de patiënt zich goed voelt, vanwege het risico op vertraagde, ernstige leverschade (zie rubriek 4.9).

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

Ibuprofen

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door gebruik van de laagste effectieve dosis gedurende de kortste tijd die nodig is voor de controle van symptomen (zie rubriek 4.2 en de informatie over gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder) en door inname van de dosis met voedsel (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Bij ouderen komen bijwerkingen van NSAID's vaker voor, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, die fataal kan zijn (zie rubriek 4.2).

Maskering van symptomen van onderliggende infecties

Brufen Plus Paracetamol kan symptomen van infectie maskeren; dit kan leiden tot een vertraagde start van een passende behandeling, waardoor het resultaat van de infectie wordt verergerd. Dit is waargenomen bij bacteriële community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer Brufen Plus Paracetamol wordt toegediend voor koorts of pijnverlichting gerelateerd aan infectie, wordt monitoring van de infectie aangeraden. Bij zorg buiten een ziekenhuis dient de patiënt een arts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bepaalde aandoeningen:

Luchtwegaandoeningen

Bij patiënten die lijden aan, of een voorgeschiedenis hebben van, bronchiaal astma of een allergische ziekte, zijn er meldingen geweest van bronchospasme veroorzaakt door NSAID's.

SLE en MCTD

Patiënten met systemische lupus erythematoses (SLE) en MCTD-aandoeningen (gemengde bindweefselziekte) kunnen een verhoogd risico op aseptische meningitis hebben (zie rubriek 4.8).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Passende monitoring en medische advisering zijn nodig voor patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of mild tot matig congestief hartfalen, aangezien vochtretentie, hypertensie en oedeem zijn gemeld in verband met behandeling met NSAID's.

Gegevens uit klinische studies wijzen erop dat het gebruik van ibuprofen, met name in hoge doses (2.400 mg/dag) kan worden geassocieerd met een klein verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijv. myocardinfarct of cerebrovasculair accident). In het algemeen wijzen epidemiologische studies er niet op dat laaggedoseerde ibuprofen (bijv. ≤ 1.200 mg/dag) wordt geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen (NYHA II-III), bekende ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte en/of een cerebrovasculaire ziekte mogen alleen worden behandeld met ibuprofen na zorgvuldige overweging, en hoge doses (2.400 mg/dag) moeten worden vermeden.

Er moet een zorgvuldige beoordeling plaatsvinden voordat er wordt begonnen met langdurige behandeling voor patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken), met name als er hoge doses ibuprofen (2.400 mg/dag) nodig zijn.

Cardiovasculaire, nier- en leverinsufficiëntie

De toediening van NSAID's kan een dosisafhankelijke remming van prostaglandinesynthese veroorzaken en leiden tot nierfalen. De patiënten met het grootste risico op deze bijwerking zijn patiënten met een verminderde nierfunctie, hartfunctiestoornis of leverdisfunctie, patiënten die diuretica gebruiken, en oudere patiënten. Bij deze patiënten dient de nierfunctie te worden gemonitord. De behandeling moet worden stopgezet bij patiënten die ernstig nierfalen ontwikkelen (zie rubriek 4.3).

Het is raadzaam de dosis te verminderen bij patiënten die tekenen vertonen van een slechter wordende leverfunctie. De behandeling moet worden stopgezet bij patiënten die ernstig leverfalen ontwikkelen (zie rubriek 4.3).

Gastro-intestinale effecten

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van NSAID's door patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale ziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), aangezien deze aandoeningen kunnen worden verergerd (zie rubriek 4.8).

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie, met mogelijk dodelijke afloop, is gemeld voor alle NSAID's voor elke fase van de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie neemt toe naarmate de dosis van de NSAID hoger is, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, met name indien gecompliceerd door hemorragie of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Bij deze patiënten moet de behandeling worden gestart met de laagste beschikbare dosis. Combinatietherapie met beschermende middelen (bijv. misoprostol of protonpompremmers) moet worden overwogen voor deze patiënten, en ook voor patiënten die gelijktijdig laaggedoseerd acetylsalicylzuur nodig hebben, of andere geneesmiddelen waarvan het waarschijnlijk is dat deze het gastro-intestinale risico verhogen (zie hieronder en in rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, vooral ouderen, moeten alle ongebruikelijke buiksymptomen melden (met name gastro-intestinale bloeding), vooral in de beginstadia van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdige medicatie krijgen die het risico op ulceratie of bloeding kan verhogen, bijvoorbeeld orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropnameremmers of plaatjesremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Als gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die geneesmiddelen met ibuprofen gebruiken, moet de behandeling worden gestaakt.

Ernstige huidreacties

In zeer zeldzame gevallen zijn in verband met het gebruik van NSAID's ernstige huidreacties zoals exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse gemeld, soms met dodelijke afloop (zie rubriek 4.8). Het lijkt erop dat patiënten in het begin van de behandeling het hoogste risico op deze bijwerkingen hebben; in het merendeel van de gevallen ontstaat de bijwerking in de eerste maand van behandeling. Acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP) is gemeld in verband met producten met ibuprofen. Gebruik van dit geneesmiddel moet worden gestaakt bij de eerste verschijnselen van tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, zoals huiduitslag, slijmvliesafwijkingen of andere tekenen van overgevoeligheid.

Verminderde vruchtbaarheid van de vrouw

Er is beperkt bewijs dat geneesmiddelen die cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remmen de vruchtbaarheid van de vrouw kunnen verminderen door een effect op de ovulatie. Het wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Dit effect is omkeerbaar als de behandeling wordt gestaakt. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of die onderzoek naar onvruchtbaarheid ondergaan, moet stopzetting van het middel worden overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Dit geneesmiddel is (net als andere geneesmiddelen met paracetamol) gecontra-indiceerd in

combinatie met andere geneesmiddelen die paracetamol bevatten – verhoogd risico op ernstige bijwerkingen (zie rubriek 4.3).

Dit geneesmiddel is (net als andere geneesmiddelen met ibuprofen en NSAID's) gecontra-indiceerd in combinatie met:

- Acetylsalicylzuur, tenzij laaggedoseerd acetylsalicylzuur (niet meer dan 75 mg per dag) is aangeraden door een arts, omdat dit het risico op bijwerkingen kan verhogen (zie rubriek 4.4). Onderzoeksgegevens wijzen erop dat ibuprofen het effect van laaggedoseerd acetylsalicylzuur op bloedplaatjesaggregatie competitief kan remmen wanneer deze middelen gelijktijdig worden gebruikt. Hoewel er onzekerheid is over het extrapoleren van deze gegevens naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat regelmatig, langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van laaggedoseerd acetylsalicylzuur beperkt, niet worden uitgesloten. Een klinisch relevant effect wordt niet waarschijnlijk geacht voor incidenteel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 5.1).
- Andere NSAID's, waaronder cyclo-oxygenase-2-selectieve remmers, aangezien deze het risico op bijwerkingen kunnen verhogen (zie rubriek 4.3).

Dit geneesmiddel moet (net als andere geneesmiddelen met paracetamol) met extra voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met:

- Chlooramfenicol: verhoogde plasmaconcentratie van chlooramfenicol.
- Colestyramine: de absorptiesnelheid van paracetamol wordt verlaagd door colestyramine. Daarom mag colestyramine niet binnen één uur worden gebruikt als maximale analgesie nodig is.
- Metoclopramide en domperidon: metoclopramide en domperidon zorgen voor een toename van de paracetamolabsorptie. Gelijktijdig gebruik hoeft echter niet te worden vermeden.
- Warfarine: het antistollingseffect van warfarine en andere coumarinen kan worden versterkt door langdurig regelmatig gebruik van paracetamol, met een verhoogd risico op bloeding; incidentele doses hebben geen significant effect.
- 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)

Dit geneesmiddel moet (net als andere geneesmiddelen met ibuprofen en NSAID's) met extra voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met:

- Anticoagulantia: NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia, zoals warfarine, versterken (zie rubriek 4.4).
- Antihypertensieve geneesmiddelen (ACE-remmers en angiotensine II-antagonisten) en diuretica: NSAID's kunnen de effecten van deze geneesmiddelen verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bijv. uitgedroogde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer of angiotensine II-antagonist en van middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot verdere vermindering van de nierfunctie, met inbegrip van mogelijk acuut nierfalen, dat meestal omkeerbaar is. Met deze interacties dient rekening te worden gehouden bij patiënten die een coxib gelijktijdig met ACE-remmers of angiotensine II-antagonisten gebruiken. Daarom moet er voorzichtig worden omgegaan met deze combinatie, met name bij ouderen. Patiënten moeten goed worden gehydrateerd en er moet aandacht worden geschonken aan monitoring van de nierfunctie, zowel na aanvang van gelijktijdig gebruik als periodiek daarna. Diuretica kunnen het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's vergroten.
- Plaatjesremmers en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's): verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
- Hartglycosiden: NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de GFR verlagen en

- plasmaglycosidespiegels verhogen.
- Ciclosporine: verhoogd risico op nefrotoxiciteit.
 - Corticosteroïden: verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).
 - Diuretica: verminderd diuretisch effect. Diuretica kunnen het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's vergroten.
 - Lithium: verminderde eliminatie van lithium.
 - Methotrexaat: verminderde eliminatie van methotrexaat.
 - Mifepriston: NSAID's mogen niet worden gebruikt binnen 8-12 dagen na toediening van mifepriston, aangezien NSAID's het effect van mifepriston kunnen verminderen.
 - Chinolonen: gegevens over dieren wijzen erop dat NSAID's kunnen leiden tot een verhoogd risico op convulsies geassocieerd met antibiotica die tot de chinolonen behoren. Patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken, kunnen een verhoogd risico op convulsies hebben.
 - Tacrolimus: mogelijk verhoogd risico op nefrotoxiciteit wanneer NSAID's worden gegeven in combinatie met tacrolimus.
 - Zidovudine: verhoogd risico op hematologische toxiciteit wanneer NSAID's worden gegeven in combinatie met zidovudine. Er is bewijs voor een verhoogd risico op hemartrose en hematoom bij hiv-positieve hemofiliepatiënten die gelijktijdig worden behandeld met zidovudine en ibuprofen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen ervaring met het gebruik van ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmomhulde tabletten bij de mens tijdens de zwangerschap.

Paracetamol

Epidemiologische studies bij zwangerschap bij mensen hebben geen nadelige gevolgen aangetoond als gevolg van het gebruik van paracetamol bij de aanbevolen dosering.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen wijst niet op misvormende of foetale/neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkeling van kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidig resultaat zien. Paracetamol kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dit klinisch noodzakelijk is, maar dient zo kort mogelijk, in de laagste effectieve dosis en in de geringst mogelijke frequentie te worden gebruikt.

Ibuprofen

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatieve invloed hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologische studies wijzen op een verhoogd risico op een miskraam en op cardiale misvormingen en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesynthaseremmer in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvormingen was verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico hoger wordt naarmate de dosis en de duur van de behandeling toenemen. Bij dieren bleek de toediening van een prostaglandinesynthaseremmer te leiden tot een verhoogd pre- en post-implantatieverlies en embryofoetale letaliteit. Daarnaast werden verhoogde incidenties van diverse misvormingen, waaronder cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandinesynthaseremmer kregen tijdens de periode van organogenese.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van ibuprofen leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Bovendien zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede

trimester, waarvan het merendeel werd verholpen na stopzetting van de behandeling. Derhalve mag ibuprofen tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden gegeven, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. 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 ibuprofen worden overwogen om antenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met Brufen Plus Paracetamol moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

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

- cardiopulmonale toxiciteit (premature vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- nierdisfunctie (zie hierboven);

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

- 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.

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

Daarom moet, indien mogelijk, het gebruik van dit product worden vermeden in de eerste zes maanden van de zwangerschap en is gecontra-indiceerd in de laatste drie maanden van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Ibuprofen en zijn metabolieten kunnen in zeer kleine hoeveelheden (0,0008% van de door de moeder gebruikte dosis) overgaan in de moedermelk. Er zijn geen schadelijke effecten op zuigelingen bekend.

Paracetamol wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar niet in een klinisch significante hoeveelheid. De beschikbare gepubliceerde gegevens leiden niet tot een contra-indicatie voor borstvoeding.

Daarom is het niet noodzakelijk om de borstvoeding te onderbreken voor een kortdurende behandeling met de aanbevolen dosis van dit middel.

Vruchtbaarheid

Zie rubriek 4.4 met betrekking tot de vruchtbaarheid van de vrouw.

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

Bijwerkingen zoals duizeligheid, slaperigheid, vermoeidheid en afwijkend gezichtsvermogen zijn mogelijk na het innemen van NSAID's. Patiënten die hier last van hebben, mogen niet autorijden en geen machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Klinische onderzoeken met ibuprofen/paracetamol hebben geen andere bijwerkingen aan het licht gebracht dan de bijwerkingen voor alleen ibuprofen of alleen paracetamol.

Tabel met bijwerkingen

In de tabel hieronder staan bijwerkingen die naar voren zijn gekomen uit gegevens van geneesmiddelenbewaking en die zijn ondervonden door patiënten die alleen ibuprofen of alleen paracetamol gebruikten, bij zowel kortdurend gebruik als gebruik op de langere termijn. De bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van systeemorgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elk frequentiebereik worden bijwerkingen vermeld in aflopende volgorde van ernst.

Systeemorgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Hematopoietische aandoeningen ¹ .
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid met urticaria en pruritus ² .
	Zeer zelden	Ernstige overgevoeligheidsreacties. Mogelijke symptomen zijn onder meer: zwelling van het gezicht, de tong en de keel, dyspneu, tachycardie, hypotensie (anafylactische reactie, angio-oedeem of ernstige shock) ² .
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Metabole acidose met verhoogde anion gap ³ .
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Verwarring, depressie en hallucinaties.
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hoofdpijn en duizeligheid.
	Zelden	Paresthesie.
	Zeer zelden	Aseptische meningitis ⁴ , neuritis optica en slaperigheid.
Oogaandoeningen	Zeer zelden	Afwijkend gezichtsvermogen.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zeer zelden	Tinnitus en vertigo.
Hartaandoeningen	Vaak	Oedeem.
	Zeer zelden	Hartfalen ⁵ .
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie ⁵ .
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Luchtwegreactiviteit zoals astma, verergering van astma, bronchospasme en dyspneu ² .
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn, braken, diarree, dyspepsie, misselijkheid en abdominaal ongemak ⁶ .
	Soms	Ulcus pepticum, gastro-intestinale perforatie of gastro-intestinale bloeding, melaena haematemesi ⁷ , zweertjes in de mond, verergering van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn ⁸ , gastritis, pancreatitis, flatulentie

Systeemorgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
		en constipatie.
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Abnormale leverfunctie, hepatitis en geelzucht ⁹ .
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Hyperhidrose.
	Soms	Diverse typen huiduitslag ² .
	Zeer zelden	Bulleuze reacties waaronder Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme en toxische epidermale necrolyse ² . Exfoliatieve huidziekten, purpura.
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP). Lichtgevoeligheidsreacties
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Nefrotoxiciteit in verschillende vormen, waaronder interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom en acute en chronische nierinsufficiëntie ¹⁰ .
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer zelden	Vermoeidheid en malaise.
Onderzoeken	Vaak	Alanine-aminotransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd en abnormale leverfunctietests bij paracetamol. Bloedcreatinine verhoogd en bloedureum verhoogd.
	Soms	Aspartaataminotransferase verhoogd, alkalische fosfatase in het bloed verhoogd, creatinefosfokinase in het bloed verhoogd, hemoglobine verlaagd en bloedplaatjestelling verhoogd.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

¹Voorbeelden zijn onder meer agranulocytose, anemie, aplastische anemie, hemolytische anemie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie en trombocytopenie.

Eerste tekenen zijn koorts, keelpijn, oppervlakkige mondulceraties, griepachtige symptomen, ernstige uitputting, onverklaarde bloeding en blauwe plekken, en bloedneuzen.

²Er zijn overgevoeligheidsreacties gemeld. Deze kunnen bestaan uit (a) niet-specifieke allergische reacties en anafylaxie, (b) reactiviteit van de luchtwegen, bijv. astma, verergering van astma, bronchospasme of dyspneu, of (c) diverse huidreacties, met inbegrip van verschillende typen huiduitslag, pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem en, in zeldzamere gevallen, exfoliatieve en bulleuze dermatitis (met inbegrip van toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson en erythema multiforme).

³Er 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. Zeer zeldzame gevallen van metabole acidose met verhoogde anion gap, wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt, doorgaans in de aanwezigheid van risicofactoren (zie rubriek 4.4).

⁴Het pathogene mechanisme van door medicatie veroorzaakte aseptische meningitis is niet volledig bekend. De beschikbare gegevens over aan NSAID's gerelateerde aseptische meningitis wijzen echter op een overgevoeligheidsreactie (vanwege een tijdsrelatie met inname van het geneesmiddel, en verdwijning van de symptomen nadat het gebruik van het geneesmiddel is gestaakt). Let op: er zijn incidentele gevallen gemeld van aseptische meningitis bij patiënten met bestaande auto-immuunziekten (zoals systemische lupus erythematoses en MCTD) tijdens behandeling met ibuprofen, met symptomen zoals stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of desoriëntatie (zie rubriek 4.4).

⁵Klinische studies wijzen erop dat het gebruik van ibuprofen, met name in hoge doses (2.400 mg/dag) kan worden geassocieerd met een klein verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijv. myocardinfarct of cerebrovasculair accident) (zie rubriek 4.4).

⁶De meest geziene bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard.

⁷Soms fataal, met name bij ouderen (zie rubriek 4.4).

⁸Zie rubriek 4.4.

⁹Bij overdosering kan paracetamol acuut leverfalen, leverfalen, levernecrose en leverschade veroorzaken (zie rubriek 4.9).

¹⁰Met name 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:

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

Paracetamol

Lever schade is mogelijk bij volwassenen die 10 g (equivalent van 20 tabletten) of meer paracetamol hebben ingenomen. Inname van 5 g (equivalent van 10 tabletten) of meer paracetamol kan leiden tot lever schade als de patiënt één of meerdere van de onderstaande risicofactoren heeft:

- a) Volgt een langdurige behandeling met carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, rifampicine, sint-janskruid of andere middelen die leverenzymen induceren.
- b) Gebruikt regelmatig meer alcohol dan de aanbevolen hoeveelheid.
- c) Heeft een grote kans op glutathiondepletie, bijv. door een eetstoornis, cystic fibrosis, hiv-infectie, hongerlijden, cachexie.

Symptomen

Symptomen van paracetamoloverdosis in de eerste 24 uur zijn onder meer bleekheid, misselijkheid, braken, anorexie en buikpijn. Lever schade kan 12 tot 48 uur na inname duidelijk

worden, wanneer leverfunctietests afwijkend worden. Afwijkingen van glucosemetabolisme en metabole acidose kunnen voorkomen. Bij ernstige vergiftiging kan leverfalen uitmonden in encefalopathie, hemorragie, hypoglykemie, hersenoedeem en de dood. Er kan acuut nierfalen met acute tubulusnecrose ontstaan, waarvoor pijn in de onderrug, hematurie en proteïnurie sterke aanwijzingen zijn. Dit is zelfs mogelijk bij afwezigheid van ernstige leverschade. Er zijn gevallen van hartritmestoornissen en pancreatitis gemeld.

Behandeling

Bij een overdosis paracetamol is onmiddellijke behandeling van essentieel belang. Hoewel er geen significante vroege symptomen zijn, moeten patiënten met spoed worden doorverwezen naar een ziekenhuis voor onmiddellijke medische hulp. De symptomen kunnen zich beperken tot misselijkheid of braken en doen mogelijk geen recht aan de ernst van de overdosis of het risico op orgaanletsel. De aanpak moet overeenstemmen met vastgestelde richtlijnen voor behandeling.

Behandeling met geactiveerde kool moet worden overwogen als de overdosis minder dan 1 uur geleden is ingenomen. De plasmaconcentratie paracetamol moet 4 uur of langer na inname worden gemeten (eerdere concentraties zijn onbetrouwbaar.)

Behandeling met *N*-acetylcysteïne kan worden gebruikt tot 24 uur na inname van paracetamol. Het maximale beschermende effect wordt echter tot 8 uur na inname verkregen. De effectiviteit van het antidotum neemt na deze periode sterk af.

Indien nodig moet er intraveneuze *N*-acetylcysteïne worden gegeven, in overeenstemming met het vastgestelde doseringsschema. Als braken uitblijft, kan orale methionine een geschikt alternatief zijn op afgelegen locaties buiten het ziekenhuis.

Patiënten die meer dan 24 uur na inname ernstige leverdisfunctie vertonen, moeten medisch advies inwinnen van een intoxicatiespecialist en worden behandeld volgens vastgestelde richtlijnen.

Ibuprofen

Bij kinderen kan inname van meer dan 400 mg/kg ibuprofen klachten veroorzaken. Bij volwassenen is het verband tussen dosis en reactie minder duidelijk.

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

Symptomen

Bij de meeste patiënten die klinisch significante hoeveelheden NSAID's hebben ingenomen, blijven de klachten beperkt tot misselijkheid, braken, maagpijn of, in zeldzamere gevallen, diarree. Tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloeding zijn ook mogelijk. Bij ernstigere vergiftiging wordt toxiciteit gezien in het centrale zenuwstelsel, die zich manifesteert als slaperigheid, of incidenteel als agitatie en desoriëntatie of coma. Incidenteel ervaren patiënten convulsies. Bij ernstige vergiftiging kan metabole acidose optreden en kan de protrombinetijd/INR verlengd zijn, waarschijnlijk door interferentie met de werking van circulerende stollingsfactoren. Langdurig gebruik bij hogere dan de aanbevolen doses of overdosering kan leiden tot renale tubulaire acidose en hypokaliëmie. Acuut nierfalen en leverschade kunnen optreden als er ook sprake is van dehydratie. Verergering van astma is mogelijk bij astmapatiënten.

Behandeling

De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn en onder meer het behoud van open luchtwegen te omvatten, evenals bewaking van cardiale en vitale waarden tot de patiënt stabiel is. Orale toediening van geactiveerde kool moet worden overwogen als de patiënt zich meldt binnen 1 uur na inname van een mogelijk toxische hoeveelheid. Als de patiënt frequent

convulsies heeft of als deze lang aanhouden, moeten deze worden behandeld met intraveneus diazepam of lorazepam. Bronchodilatoren voor astma moeten worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige analgetica en antipyretica, aniliden, paracetamol, combinaties met uitzondering van psycholeptica, ATC-code: N02BE51

Werkingsmechanisme

De farmacologische werking van ibuprofen en paracetamol verschilt qua plaats en werkingsmechanisme. Deze complementaire werkingsmechanismen zijn synergetisch, wat leidt tot sterkere antinociceptie en een betere koortswerende behandeling dan bij gebruik van slechts één van beide werkzame stoffen.

Farmacodynamische effecten

Ibuprofen is een NSAID waarvan in de gebruikelijke ontstekingsmodellen van dierproeven is bewezen dat deze effectief is door remming van prostaglandinesynthese. Prostaglandinen sensibiliseren nociceptieve afferente zenuwuiteinden voor mediators zoals bradykinine. Ibuprofen lokt daarom een analgetisch effect uit door perifere remming van het iso-enzym cyclo-oxygenase-2 (COX-2) met een daaropvolgende vermindering van de sensibilisatie van nociceptieve zenuwuiteinden. Er is ook aangetoond dat ibuprofen de migratie van geïnduceerde leukocyten naar ontstoken gebieden remt. Ibuprofen heeft een duidelijk effect in het ruggenmerg, dat deels wordt veroorzaakt door de remming van COX. De koortswerende effecten van ibuprofen ontstaan door de centrale remming van prostaglandinen in de hypothalamus. Ibuprofen zorgt voor omkeerbare bloedplaatjesaggregatieremming. Bij mensen vermindert ibuprofen ontstekingspijn, zwellingen en koorts.

Onderzoeksgegevens wijzen erop dat ibuprofen het effect van laaggedoseerd acetylsalicylzuur op bloedplaatjesaggregatie competitief kan remmen wanneer deze middelen gelijktijdig worden gebruikt. In bepaalde farmacodynamische studies werd aangetoond dat een verminderd effect van acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of bloedplaatjesaggregatie optrad toen enkele doses van 400 mg ibuprofen waren ingenomen binnen 8 uur vóór of binnen 30 minuten na acetylsalicylzuur met directe afgifte (81 mg). Hoewel er onzekerheden zijn ten aanzien van extrapolatie van deze gegevens naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat regelmatig langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van een lage dosis acetylsalicylzuur kan verminderen, niet worden uitgesloten. Het is niet waarschijnlijk dat er een klinisch relevant effect is bij incidenteel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.5).

Het precieze werkingsmechanisme van paracetamol is nog steeds niet volledig gedefinieerd; er is echter aanzienlijk bewijs dat de hypothese van een centraal antinociceptief effect ondersteunt. Diverse biochemische onderzoeken wijzen op remming van centrale COX-2-activiteit. Paracetamol kan de activiteit van dalende 5-hydroxytryptamine (serotonine)-routes stimuleren die de nociceptieve signaaltransmissie in het ruggenmerg remmen. Er is aangetoond dat paracetamol een zeer zwakke remmer van perifere COX-1- en -2-iso-enzymen is.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid van ibuprofen en paracetamol zijn aangetoond bij pijn die in verband wordt gebracht met hoofdpijn, tandpijn en dysmenorroe, en koorts; er is bovendien werkzaamheid aangetoond bij patiënten met pijn en koorts die in verband werden gebracht met verkoudheid en griep en in pijnmodellen zoals keelpijn, spierpijn of letsel aan de weke delen en rugpijn.

Ibuprofen/paracetamol is speciaal geschikt voor pijn die niet is verlicht met alleen 400 mg ibuprofen of paracetamol 1.000 mg, en om snellere pijnverlichting dan alleen ibuprofen kan bieden.

Er zijn gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies uitgevoerd met de combinatie met behulp van het acute pijnmodel van postoperatieve tandpijn. In de studies is het volgende aangetoond:

- Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmomhulde tabletten bieden effectievere pijnverlichting dan ibuprofen 400 mg ($p < 0,05$) en paracetamol 1.000 mg ($p < 0,0001$) die klinisch en statistisch significant zijn.
- De duur van de analgesie was significant langer bij ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmomhulde tabletten (8,4 uur) dan bij paracetamol 500 mg (4 uur, $p < 0,0001$) of 1.000 mg (5,2 uur, $p < 0,0001$).
- De algemene beoordeling van de studiemedicatie door de proefpersonen liet een hoge mate van tevredenheid zien van 88,0%, waarbij ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmomhulde tabletten als 'goed', 'zeer goed' of 'uitstekend' werden beoordeeld ten aanzien van pijnverlichting. Het vastecombinatieproduct liet significant betere resultaten zien dan ibuprofen 200 mg, paracetamol 500 mg en 1.000 mg ($p < 0,001$ in alle gevallen).

Een tablet van één dosis ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmomhulde tabletten biedt meer effectieve pijnverlichting dan een combinatie van paracetamol 1.000 mg / codeïnefosfaat 30 mg ($p = 0,0001$) en bleek niet inferieur te zijn aan een combinatie van ibuprofen 400 mg / codeïnefosfaat 25,6 mg.

Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmomhulde tabletten hebben een snelle werking met 'bevestigde, merkbare pijnverlichting' die wordt bereikt na een mediane duur van 15,6 minuten (dosis van 1 tablet) of 18,3 minuten (dosis van 2 tabletten), wat sneller is dan voor ibuprofen 200 mg (30,1 minuten, $p < 0,001$), ibuprofen 400 mg (23,8 minuten, $p = 0,0001$) en paracetamol 500 mg (23,7 minuten, $p = 0,0001$). 'Betekenisvolle pijnverlichting' voor dit product werd bereikt na een mediane duur van 39,3 minuten (dosis van 1 tablet) of 44,6 minuten (dosis van 2 tabletten), wat significant sneller was dan voor ibuprofen 200 mg (80,0 minuten, $p < 0,0001$), ibuprofen 400 mg (70,5 minuten, $p = 0,0001$), paracetamol 500 mg (50,4 minuten, $p = 0,001$) en paracetamol 1.000 mg (45,6 minuten, $p < 0,05$).

Er zijn ook andere gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies uitgevoerd met de combinatie met behulp van het acute pijnmodel van postoperatieve tandpijn. In de studies is het volgende aangetoond:

- Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmomhulde tabletten bieden effectievere pijnverlichting dan ibuprofen 400 mg ($p < 0,05$) en paracetamol 1.000 mg ($p < 0,0001$).
- De duur van de analgesie was significant langer bij ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmomhulde tabletten (9,1 uur) dan bij paracetamol 500 mg (4 uur) of 1.000 mg (5,2 uur).
- De algemene beoordeling van de studiemedicatie door de proefpersonen liet een hoge mate van tevredenheid zien van 93,2%, waarbij het product als 'goed', 'zeer goed' of 'uitstekend' werd beoordeeld ten aanzien van pijnverlichting. Het vastecombinatieproduct liet significant betere resultaten zien dan paracetamol 1.000 mg ($p < 0,0001$).

Er is ook een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde klinische studie uitgevoerd met ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmomhulde tabletten voor de behandeling van chronische kniepijn. In de studie is het volgende aangetoond:

- Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmomhulde tabletten bieden effectievere pijnverlichting dan paracetamol 1.000 mg bij zowel kortdurende behandeling ($p < 0,01$) als behandeling op de langere termijn ($p < 0,01$).

- De algemene beoordeling van ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmomhulde tabletten door de proefpersonen liet een hoge mate van tevredenheid zien van 60,2%, waarbij het product als 'goed' of 'uitstekend' werd beoordeeld als langdurige behandeling voor een pijnlijke knie. Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmomhulde tabletten lieten significant betere resultaten zien dan paracetamol 1.000 mg ($p < 0,001$).

Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmomhulde tabletten bieden effectievere pijnverlichting dan een combinatie van paracetamol 1.000 mg /codeïnefosfaat 30 mg ($p < 0,0001$) en een combinatie van ibuprofen 400 mg/codeïnefosfaat 25,6 mg ($p = 0.0001$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De biologische beschikbaarheid en farmacokinetische profielen van ibuprofen en paracetamol bij inname in de vorm van dit geneesmiddel veranderen niet wanneer ze gecombineerd worden gebruikt in een enkele dosis of herhaalde dosis.

Dit geneesmiddel wordt geformuleerd met behulp van een technologie die zorgt voor gelijktijdige afgifte van ibuprofen en paracetamol, zodat de werkzame bestanddelen een combinatie-effect geven.

Absorptie

Ibuprofen wordt gemakkelijk geabsorbeerd uit het maagdarmsstelsel en bindt sterk aan plasma-eiwitten. Ibuprofen verspreidt zich in het synoviale vocht. Plasmaconcentraties ibuprofen uit ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg tabletten worden gedetecteerd vanaf 5 minuten, terwijl piekplasmaconcentraties binnen 1-2 uur na inname op een lege maag worden bereikt. Wanneer ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg tabletten werden ingenomen met voedsel waren de piekplasmaconcentraties ibuprofen lager en trad er een mediane vertraging van 25 minuten op, maar in het algemeen was de mate van absorptie gelijkwaardig.

Paracetamol wordt makkelijk geabsorbeerd uit het maagdarmsstelsel. De plasma-eiwitbinding is verwaarloosbaar bij gebruikelijke therapeutische concentraties, maar wel dosisafhankelijk. Plasmaconcentraties paracetamol uit ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg tabletten worden gedetecteerd vanaf 5 minuten, terwijl piekplasmaconcentraties binnen 0,5-0,67 uur na inname op een lege maag worden bereikt. Wanneer ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg tabletten werden ingenomen met voedsel waren de piekplasmaconcentraties van paracetamol lager en trad er een mediane vertraging van 55 minuten op, maar in het algemeen was de mate van absorptie gelijkwaardig.

Biotransformatie en eliminatie

Ibuprofen wordt in de lever gemetaboliseerd tot twee belangrijke metabolieten met primaire uitscheiding via de nieren, ofwel als zodanig ofwel als belangrijke conjugaten, samen met een verwaarloosbare hoeveelheid onveranderde ibuprofen. Ibuprofen wordt snel en volledig door de nieren uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 2 uur.

In beperkte studies komt ibuprofen in zeer lage concentraties voor in moedermelk.

Paracetamol wordt gemetaboliseerd in de lever en uitgescheiden in de urine, voornamelijk als glucuronide- en sulfaatconjugaten, en voor ongeveer 10% als glutathionconjugaten. Minder dan 5% wordt als onveranderde paracetamol uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 3 uur.

Een kleine gehydroxyleerde metaboliet, die doorgaans in zeer kleine hoeveelheden wordt geproduceerd door oxidasen met gemengde functie in de lever en wordt ontgift door conjugatie met leverglutathion, kan accumuleren na een overdosis paracetamol en leverschade veroorzaken.

Ouderen

Bij ouderen zijn geen significante verschillen gezien in het farmacokinetische profiel van ibuprofen.

Bij ouderen zijn geen significante verschillen gezien in het farmacokinetische profiel van paracetamol.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het toxicologische veiligheidsprofiel van ibuprofen en paracetamol is vastgesteld in dierproeven en bij mensen op basis van uitgebreide klinische ervaringen. Er zijn geen nieuwe gegevens uit preklinisch onderzoek die relevant zijn voor voorschrijvers als aanvulling op de gegevens die al in deze Samenvatting van de productkenmerken worden vermeld.

Paracetamol

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Maiszetmeel

Crospovidon (Type A) (E 1202)

Colloïdaal watervrij silica (E 551)

Povidon K-30 (E 1201)

Gepregelatineerd zetmeel (maïs)

Talk (E 553b)

Stearinezuur (50)

Filmomhulling

Poly(vinylalcohol) (E 1203)

Talk (E 553b)

Macrogol 3350 (E 1521)

Titaandioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakkingen ter bescherming tegen licht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium-PVC/PVDC-blisterverpakkingen in dozen van 10, 12, 16 of 20 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE662103

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/12/2023
Datum van laatste verlenging: 01/08/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2026