SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Combophen 500 mg/150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 500 mg Paracetamol en 150 mg Ibuprofen.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Lactosemonohydraat 3,81 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.
Wit gekleurde, capsulevormige tabletten van 19 mm lang met breukstreep aan de ene zijde en effen aan de andere zijde.
De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Combophen is geïndiceerd voor kortdurende symptomatische behandeling van milde tot matige pijn bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Voor orale toediening en kortdurend gebruik (niet langer dan 3 dagen).
De laagste werkzame dosis moet worden gebruikt voor de kortste periode die nodig is om de symptomen te verlichten (zie rubriek 4.4). De patiënt dient een arts te raadplegen indien de klachten aanhouden of verergeren of als het gebruik van 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 (lichaamsgewicht > 50 kg)
De gebruikelijke dosering is één (500 mg paracetamol en 150 mg ibuprofen) tot twee (1000 mg paracetamol en 300 mg ibuprofen) tabletten om de zes uur, al naargelang de behoefte en tot maximaal zes tabletten per 24 uur. De maximale dagelijkse doseringsaanbeveling is 3000 mg paracetamol en 900 mg ibuprofen.

Volwassenen (lichaamsgewicht < 50 kg)
De maximale dagelijkse dosis paracetamol bij volwassenen die minder dan 50 kg wegen, is 60 mg/kg/dag.

Ouderen
Er zijn geen speciale doseringsaanpassingen nodig (zie rubriek 4.4). Ouderen hebben een verhoogd risico op ernstige gevolgen van bijwerkingen. Als een NSAID noodzakelijk wordt geacht, dient de laagste werkzame dosis te worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijke periode. Tijdens een behandeling met NSAID dient de patiënt regelmatig te worden gecontroleerd op gastro-intestinale bloedingen.

Patiënten met nierinsufficiëntie
Dit product is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig nierfalen (zie rubriek 4.3).
Er zijn geen speciale doseringsaanpassingen nodig bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten moet de nierfunctie worden gecontroleerd. De behandeling dient te worden gestaakt bij patiënten die ernstig nierfalen ontwikkelen (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie
Dit product is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig leverfalen en bij patiënten met actief alcoholisme (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie moet de dosis worden verlaagd of moet het doseringsinterval worden verlengd. De dagelijkse dosis paracetamol mag in de volgende situaties niet hoger zijn dan 2000 mg:

- Matige leverinsufficiëntie
- Syndroom van Gilbert (familiaire niet-hemolytische geelzucht).

Pediatrische patiënten
Kinderen jonger dan 18 jaar
Combophen is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening
Het is aanbevolen om dit product in te nemen met een vol glas water.

4.3 Contra-indicaties

Dit product is gecontra-indiceerd voor gebruik:

- bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA klasse IV)
- bij patiënten met een bekende overgevoeligheidsreactie op paracetamol, ibuprofen, andere NSAID's of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- bij patiënten met actief alcoholisme omdat chronisch overmatig alcoholgebruik patiënten kan predisponeren voor hepatotoxiciteit (vanwege de paracetamolcomponent).
- bij patiënten die astma, urticaria of allergie-achtige reacties hebben ervaren na het gebruik van acetylsalicylzuur of van andere NSAID's.
- bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, gerelateerd aan een eerdere behandeling met NSAID.
- bij patiënten met actieve of een voorgeschiedenis van peptische ulceratie/hemorragie (twee of meer afzonderlijke episodes van bewezen ulceratie of bloeding).
- bij patiënten met ernstig leverfalen of ernstig nierfalen (zie rubriek 4.4.).
- bij patiënten met een cerebrovasculaire of andere actieve bloeding.
- bij patiënten met bloedvormingsstoornissen.
- tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6.).
- bij patiënten jonger dan 18 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit geneesmiddel is voor kortdurend gebruik en is niet aanbevolen voor gebruik langer dan 3 dagen.
Om het risico op overdosering te vermijden (zie rubriek 4.9) :

- mogen geen andere paracetamolhoudende producten tegelijk worden ingenomen.
- mogen geen andere ibuprofenhoudende producten tegelijk worden ingenomen.
- Ongewenste effecten kunnen tot een minimum worden beperkt door de laagst effectieve dosis te gebruiken voor de korste duur die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen. (zie rubriek 4.2).

Cardiovasculaire trombotische gebeurtenissen
Klinische studies suggereren dat het gebruik van ibuprofen, vooral in een hoge dosis (2400 mg/dag) geassocieerd kan zijn met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Globaal gezien suggereren de epidemiologische studies niet dat lage doseringen van ibuprofen (bijv. ≤ 1200 mg/dag) geassocieerd zijn met een verhoogd risico op arteriële trombotische gebeurtenissen.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen (NYHA II-III), vastgestelde ischemische hartziekte, perifeer arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte dienen alleen met ibuprofen behandeld te worden na zorgvuldige overweging, en hoge doseringen (2400 mg/dag) dienen te worden vermeden.

Zorgvuldige afweging moet ook gebeuren voordat een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire gebeurtenissen (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken), in het bijzonder wanneer hoge doseringen ibuprofen (2400 mg/dag) nodig zijn.

Verminderde leverfunctie
Het gebruik van paracetamol bij hogere dan de aanbevolen doses kan leiden tot hepatotoxiciteit en zelfs leverfalen en dood. Ook dient bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een voorgeschiedenis van een leveraandoening, of bij patiënten die langdurig met ibuprofen of paracetamol worden behandeld, de leverfunctie regelmatig te worden gecontroleerd, omdat gemeld is dat ibuprofen een mild en voorbijgaand effect op de leverenzymen heeft. Een vermindering van de dosering wordt aanbevolen bij patiënten die tekenen vertonen van verslechterende leverfunctie (zie rubriek 4.2). De behandeling moet gestopt worden bij patiënten die ernstige leverfalen ontwikkelen (zie rubriek 4.3).
Ernstige leverreacties, waaronder geelzucht en gevallen van fatale hepatitis, hoewel zeldzaam, zijn met zowel ibuprofen als met andere NSAID's gemeld. Als abnormale leverfunctietests aanhouden of verergeren, of als er klinische tekenen en symptomen zijn die overeenkomen met een leverziekte, of als er systemische verschijnselen optreden (bv. eosinofilie, huiduitslag, enz.), moet het gebruik van Ibuprofen worden stopgezet. Van beide werkzame geneesmiddelen is gemeld dat ze hepatotoxiciteit en zelfs leverfalen veroorzaken, in het bijzonder paracetamol.
Patiënten die regelmatig meer alcohol consumeren dan aanbevolen, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.
Het innemen van meerdere dagelijkse doses in één keer kan de lever ernstig beschadigen; in dat geval treedt bewusteloosheid niet altijd op. Omwille van het risico op onomkeerbare leverschade dient echter onmiddellijk medische hulp te worden ingeroepen (zie rubriek 4.9).

Voorzichtigheid is geboden in geval van de volgende risicofactoren die de drempel voor levertoxiciteit van paracetamol kunnen verlagen. De dosis dient in deze gevallen te worden aangepast en de maximale dagelijkse dosis mag bij deze patiënten absoluut niet worden overschreden (zie rubriek 4.2):

- matige nierinsufficiëntie (kan leiden tot een ophoping van geconjugeerde verbindingen)

- milde tot matige leverinsufficiëntie (met inbegrip van het syndroom van Gilbert)
- acute hepatitis
- gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de leverfunctie aantasten
- glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie
- hemolytische anemie
- dehydratie, hypovolemie
- chronische ondervoeding, anorexia, boulimie of cachexie (lage reserves glutathion in de lever)
- volwassenen die minder dan 50 kg wegen
- patiënten die veel stoffen gebruiken die leverenzymen induceren (alcohol, barbituraten, anti-epileptica); in deze gevallen kan de accumulatie van toxische metabolieten van paracetamol leverlaesies verergeren of veroorzaken (zie rubriek 4.5).

Verminderde nierfunctie
Paracetamol kan worden gebruikt bij patiënten met chronische nierziekte, zonder doseringsaanpassing. Er is minimale kans op paracetamoltoxiciteit bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie. Maar voor het ibuprofen-bestanddeel van dit product is voorzichtigheid geboden bij het opstarten van een behandeling met ibuprofen bij patiënten met dehydratatie. De twee belangrijkste metabolieten van ibuprofen worden voornamelijk uitgescheiden in de urine en verminderde nierfunctie kan leiden tot accumulatie ervan. De significantie hiervan is onbekend. Er is gemeld dat NSAID's nefrotoxiciteit veroorzaken in verschillende vormen: interstitiële nefritis, nefritisch syndroom en nierfalen. Nierfunctiestoornis door gebruik van ibuprofen is meestal reversibel. Bij patiënten met verminderde nier-, hart- of leverfunctie, patiënten die diuretica en ACE-remmers nemen, en bij ouderen, is voorzichtigheid geboden omdat het gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen kan leiden tot een verslechtering van de nierfunctie. De dosering moet zo laag mogelijk worden gehouden en de nierfunctie moet bij deze patiënten worden gecontroleerd. De behandeling moet gestopt worden bij patiënten die ernstige nierfalen ontwikkelen (zie rubriek 4.3).

Het gecombineerde gebruik van ACE-inhibitoren of angiotensinereceptorantagonisten, anti-inflammatoire geneesmiddelen en thiazidediuretica.
Het gelijktijdige gebruik van een ACE-remmend geneesmiddel (ACE-inhibitor of angiotensinereceptorantagonist), een anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID of COX-2-inhibitor) en een thiazidediureticum verhoogt het risico op nierinsufficiëntie. Dit omvat het gebruik in vaste combinatiemiddelen 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
Bij oudere patiënten die een paracetamolbehandeling moeten volgen, is er geen aanpassing van de op het etiket vermelde dosering nodig. Patiënten die een behandeling langer dan 10 dagen nodig hebben, moeten hun arts raadplegen voor een opvolging van hun conditionele toestand; een verlaging van de aanbevolen dosering is echter niet nodig. Voorzichtigheid is echter geboden ten aanzien van het gebruik van ibuprofen omdat het niet dient te worden genomen door volwassenen ouder dan 65 zonder rekening te houden met comorbiditeiten en comedicatie vanwege een hoger risico op bijwerkingen, vooral hartfalen, gastro-intestinale ulceratie en nierfunctiestoornissen.

Hematologische effecten
Bloeddyscrasieën zijn zelden gemeld. Patiënten die een langdurige behandeling met ibuprofen volgen, moeten regelmatig een hematologische controle ondergaan.

Coagulatiestoornissen
Net als andere NSAID's kan ibuprofen de aggregatie van bloedplaatjes remmen. Er is aangetoond dat ibuprofen, bij normale personen, de bloedingstijd verlengt (maar binnen het normale bereik). Omdat dit verlengde bloedingseffect erger kan zijn bij patiënten met onderliggende hemostatische afwijkingen, moeten producten die ibuprofen bevatten met voorzichtigheid worden gebruikt bij personen met intrinsieke coagulatiedefecten en bij personen die anticoagulatietherapie ondergaan.

Gastro-intestinale gebeurtenissen
Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie: GI-bloedingen, ulceratie of perforatie die fataal kunnen zijn, zijn bij alle NSAID's op elk moment tijdens de behandeling gemeld, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige GI-gebeurtenissen.

Het risico op GI-bloeding, ulceratie of perforatie is groter bij hogere doses NSAID, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, vooral indien gecompliceerd door bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling starten in de laagst beschikbare dosis.

Voor deze patiënten dient combinatietherapie met beschermende stoffen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpompremmers) te worden overwogen, maar ook voor patiënten die een lage dosis acetylsalicylzuur of andere geneesmiddelen nodig hebben die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie hieronder en 4.5). Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, vooral ouderen, dienen alle ongewone abdominale symptomen (vooral GI-bloeding) te melden, vooral in de beginstadia van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die concomitante medicatie gebruiken die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropnameremmers of plaatjesaggregatieremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

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

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

Het gebruik van Combophen met concomitante NSAID's, waaronder cyclooxygenase-2 selectieve inhibitoren, moet worden vermeden.

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

Hypertensie
NSAID's kunnen leiden tot het begin van nieuwe hypertensie of verergering van reeds bestaande hypertensie, en patiënten die bloeddrukverlagende geneesmiddelen met NSAID's combineren, kunnen een verminderde antihypertensieve respons ervaren. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van NSAID's aan patiënten met hypertensie. De bloeddruk moet nauwlettend worden gevolgd tijdens de start van de behandeling met NSAID's en met regelmatige tussenpozen daarna.

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

Ernstige huidreacties
NSAID's kunnen zeer zelden leiden tot ernstige cutane bijwerkingen zoals exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse (TEN) en Stevens-Johnson-syndroom (SJS), die fataal kunnen zijn en zonder waarschuwing kunnen optreden. Het grootste risico op deze reacties bij patiënten lijkt in het begin van de therapie te zijn: het begin van de reactie treedt meestal op in de eerste maand van de behandeling. Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in samenhang met de behandeling met producten met ibuprofen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en hun arts raadplegen bij de eerste verschijnselen van huiduitslag of een ander teken van overgevoeligheid.

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

Oftalmologische effecten
Er zijn gevallen van schadelijke oogheelkundige effecten waargenomen 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
Met producten die ibuprofen bevatten, is slechts zelden aseptische meningitis gemeld, wat gewoonlijk, maar niet altijd, voorkwam bij patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) of andere bindweefselaandoeningen.

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

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

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

NSAID's kunnen de symptomen van infectie en koorts maskeren.

Combophen kan symptomen van infectie maskeren, hetgeen kan leiden tot een vertraagde start van een passende behandeling, waardoor het resultaat van de infectie wordt verergerd. Dit is waargenomen bij community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer Combophen wordt toegediend voor pijnverlichting gerelateerd aan infectie, wordt geadviseerd de infectie te bewaken. In een extramurale omgeving, moet de patiënt altijd een arts raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

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

Metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA) als gevolg van pyroglutamine acidose

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

Speciale voorzorgsmaatregelen
Om verergering van de ziekte of adrenale insufficiëntie te voorkomen, dienen patiënten die langdurige corticosteroïdebehandeling hebben gevolgd, hun behandeling langzaam af te bouwen in plaats van plotseling te stoppen wanneer producten met ibuprofen aan het behandelingsprogramma worden toegevoegd.

Er zijn aanwijzingen dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remmen, verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid kunnen veroorzaken door een effect op de ovulatie. Dit effect is omkeerbaar wanneer het gebruik van het geneesmiddel wordt stopgezet.

Eén filmomhulde tablet bevat 3,81 mg lactose, wat resulteert in 22,86 mg lactose per maximale aanbevolen dagelijkse dosis. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet nemen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dit geneesmiddel mag niet worden ingenomen met andere geneesmiddelen die paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylzuur, salicylaten bevatten, noch met andere anti-inflammatoire middelen (NSAID’s) tenzij onder instructie van een arts.

De volgende interacties van paracetamol met andere geneesmiddelen zijn waargenomen:

- antistollingsmiddelen (warfarine) - doseringsvermindering kan nodig zijn als paracetamol en anticoagulantia gedurende langere tijd worden

ingenomen. In dit geval wordt een regelmatige opvolging van de INR aanbevolen.

- de paracetamolabsorptie wordt verhoogd door stoffen die de maaglediging bevorderen, bijvoorbeeld metoclopramide of domperidon.
- de paracetamolabsorptie wordt verlaagd door stoffen die de maaglediging verminderen, bijvoorbeeld propantheline, antidepressiva met anticholinerge eigenschappen, en narcotische pijnstillers.
- paracetamol kan plasmaconcentraties van chlooramfenicol verhogen.
- het risico op paracetamoltoxiciteit kan verhoogd zijn bij patiënten die andere potentieel hepatotoxische geneesmiddelen krijgen, of die geneesmiddelen krijgen die microsomale leverenzymen induceren zoals alcohol en anti-epileptica (barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, primidon).
- de uitscheiding van paracetamol kan worden beïnvloed en plasmaconcentraties kunnen veranderen bij gelijktijdige toediening met probenecid. Een verlaging van de paracetamoldosering dient overwogen te worden in geval van gelijktijdige behandeling met probenecide.
- cholestyramine vermindert de absorptie van paracetamol indien toegediend binnen 1 uur na paracetamol.
- ernstige hepatotoxiciteit bij therapeutische doses of matige overdoses van paracetamol werd gemeld bij patiënten die isoniazide alleen krijgen, of bij de combinatie met andere geneesmiddelen voor tuberculose zoals rifampicine.
- ernstige hepatotoxiciteit is opgetreden na het gebruik van paracetamol bij een patiënt die zidovudin en co-trimoxazol nam. Gelijktijdige toediening van paracetamol en zidovudine kan neutropenie en hepatotoxiciteit induceren. Frequent gebruik van paracetamol bij patiënten die met zidovudine worden behandeld dient te worden vermeden.
- Vanwege een mogelijke inductie van het levermetabolisme kan paracetamol de biologische beschikbaarheid van lamotrigine verminderen met een mogelijke vermindering van het therapeutische effect.
- 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).

De volgende interacties van ibuprofen met andere geneesmiddelen zijn waargenomen:

- antiplaatjesremmers en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) - een verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie paragraaf 4.4)
- anticoagulantia, waaronder warfarine - ibuprofen interfereert met de stabiliteit van de INR en kan het risico op ernstige bloeding en soms fatale hemorragie verhogen, vooral in het maagdarmkanaal. Ibuprofen mag alleen worden gebruikt bij patiënten die warfarine gebruiken als het absoluut noodzakelijk is en ze moeten nauwgezet worden gevolgd.
- Ibuprofen kan de renale klaring verlagen en de plasmaconcentratie van lithium verhogen.
- Ibuprofen kan het antihypertensieve effect van ACE-remmers, bètablokkers en diuretica verminderen en kan natriurese en hyperkaliëmie veroorzaken bij patiënten die deze behandelingen volgen.
- Ibuprofen vermindert de klaring van methotrexaat.
- Ibuprofen kan plasmaspiegels van hartglycosiden verhogen.
- Ibuprofen kan het risico op gastrointestinale bloeding verhogen, vooral indien gelijktijdig genomen met corticosteroïden.
- Ibuprofen kan de bloedingstijd verlengen bij patiënten behandeld met zidovudine.
- Ibuprofen kan ook interageren met probenecid, antidiabetica en fenytoïne.
- Ibuprofen kan ook interageren met tacrolimus, ciclosporine, sulfonylureum, chinolonantibiotica en CYP2C9-inhibitoren (voriconazol, fluconazol).

Acetylsalicylzuur
Gelijktijdige toediening van ibuprofen en acetylsalicylzuur is over het algemeen niet aanbevolen omwille van het potentieel van verhoogde kans op bijwerkingen.
Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur op de plaatjesaggregatie competitief kan remmen wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. 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 een lage dosis acetylsalicylzuur vermindert, niet worden uitgesloten. Er wordt geen klinisch relevant effect waarschijnlijk geacht voor incidenteel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 5.1).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Voor ibuprofen
Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatieve invloed hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico op een miskraam en op cardiale misvormingen en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie was verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Het risico wordt verondersteld te stijgen met de dosis en de duur van de behandeling. Bij dieren bleek de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer te leiden tot een verhoogd pre- en post-implantatieverlies en tot embryofoetale letaliteit. Daarnaast werden verhoogde incidenties van diverse malformaties, waaronder cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen tijdens de periode van organogenese. Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van Combophen 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 tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap Combophen niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als Combophen wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan Combophen worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met Combophen moet worden stopgezet als er oligohydramnion of ductus arteriosus vernauwing wordt vastgesteld.

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

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven).

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

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

Combophen is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

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

Borstvoeding
Paracetamol wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar niet in een klinisch significante hoeveelheid. De beschikbare gepubliceerde gegevens geven geen contra-indicatie voor borstvoeding.
Ibuprofen en zijn metabolieten kunnen in zeer kleine hoeveelheden overgaan in de moedermelk. Er zijn geen schadelijke effecten op zuigelingen bekend.
Gezien het bovengenoemde bewijsmateriaal is het niet noodzakelijk om de borstvoeding te onderbreken bij een kortdurende behandeling in de aanbevolen dosis van dit product.

Vruchtbaarheid
Het gebruik van dit product kan de vrouwelijke vruchtbaarheid beïnvloeden en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te worden of die onderzoek naar onvruchtbaarheid ondergaan, moet de stopzetting van het middel worden overwogen.

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

Bijwerkingen zoals duizeligheid, slaperigheid, vermoeidheid en visuele stoornissen zijn mogelijk na het nemen van NSAID's. Patiënten die dit ervaren, mogen niet autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Vier herhaalde dosisklinische studies werden uitgevoerd met een vaste dosis combinatie van paracetamol en ibuprofen. Gedurende deze studies

hebben 216 patiënten een volledige dosis ontvangen van de vaste dosis combinatie formules. Deze studies hebben geen andere bijwerkingen aan het licht gebracht dan die voor paracetamol alleen of ibuprofen alleen.

b. Samenvattende tabel van bijwerkingen
De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie aan de hand van de volgende conventie:
1. Zeer vaak (≥ 1/10);
2. Vaak (≥1/100 tot <1/10);
3. Soms [≥ 1/1000 tot < 1/100];
4. Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000);
5. Zeer zelden (<1/10.000)
6. Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen	**Zeer zelden:** Exacerbatie van infectiegerelateerde ontstekingen (bijvoorbeeld de ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) die samenvalt met het gebruik van NSAID's.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	**Soms**: Daling van hemoglobine en hematocriet. Bloedingen (bijvoorbeeld epistaxis, menorragie). **Zeer zelden**: Hematopoëtische afwijkingen (agranulocytose, anemie, aplastische anemie, hemolytische anemie leukopenie, neutropenie, pancytopenie en trombocytopenie met of zonder purpura).
Immuunsysteemaandoeningen	**Soms**: Serumziekte, lupus erythematosus-syndroom, Henoch-Schönlein-vasculitis, angio-oedeem. **Zeer zelden**: Overgevoeligheidsreacties waaronder huiduitslag en kruisgevoeligheid met sympathicomimetica. **Niet bekend:** anafylactische shock.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	**Soms**: Gynaecomastie, hypoglykemische reactie. **Zeer zelden**: Hypokaliëmie. **Niet bekend** : Metabole acidose met verhoogde anion cap.
Zenuwstelselaandoeningen	**Vaak**: Duizeligheid, hoofdpijn, nervositeit **Soms**: Depressie, slapeloosheid, verwardheid, emotionele labiliteit, slaperigheid, aseptische meningitis met koorts en coma **Zelden**: Paresthesieën, hallucinaties, abnormale dromen **Zeer zelden**: Paradoxale stimulatie, optische neuritis, psychomotorische stoornissen, extrapiramidale effecten, tremor en convulsies.
Oogaandoeningen	**Soms:** Amblyopie (wazig en/of verminderd gezichtsvermogen, scotomata en/of veranderingen in kleurenzicht) zijn waargenomen maar lossen gewoonlijk op na het stopzetten van de therapie. Elke patiënt met oogklachten dient een oogheelkundig onderzoek te ondergaan dat de centrale gezichtsvelden omvat.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	**Vaak**: Tinnitus (voor geneesmiddelen met ibuprofen). **Zeer zelden**: Vertigo.
Hartaandoeningen	**Vaak**: Oedeem, vochtretentie; vochtretentie reageert over het algemeen snel op het stopzetten van het gebruik van het geneesmiddel. **Zeer zelden**: Hartkloppingen; tachycardie; aritmie en andere hartritmestoornissen. Hypertensie en hartfalen met NSAID-behandeling.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	**Soms**: Verdikte secreties in de luchtwegen **Zeer zelden**: Respiratoire reactiviteit zoals: astma, verergering van astma, bronchospasme en dyspneu.
Maagdarmstelselaandoeningen	**Vaak**: Buikpijn, diarree, dyspepsie, nausea, maagklachten en braken, flatulentie, constipatie, licht gastro-intestinaal bloedverlies dat in uitzonderlijke gevallen anemie kan veroorzaken **Soms**: Peptische/gastro-intestinale ulcus, perforatie of gastro-intestinale hemorragie, met symptomen van melaena haematemesis die soms fataal is, in het bijzonder bij ouderen. Ulceratieve stomatitis en verergering van colitis en de ziekte van Crohn. Gastritis, pancreatitis. **Zeer zelden:** Oesofagitis, vorming van intestinale diafragma-achtige vernauwingen
Lever- en galaandoeningen	**Zelden:** Abnormale leverfunctie, leverfalen, levernecrose, geelzucht. **Zeer zelden**: Leverschade, vooral bij langdurige behandeling. Hepatitis, acuut leverfalen en leverschade.

Huid- en onderhuidaandoeningen	**Vaak**: Rash (waaronder het maculopapulaire type), pruritus. **Zelden:** urticaria, hyperhidrosis. **Zeer zelden**: Alopecia. Purpura en lichtgevoeligheid. Exfoliatieve huidziekten. Bulleuze reacties waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse. Ernstige huidreacties. In uitzonderlijke gevallen kunnen ernstige huidinfecties en wekedelencomplicaties optreden tijdens een varicella-infectie. **Niet gekend**: Geneesmiddelenreactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS). Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP).
Nier- en urinewegstoornissen	**Soms**: Urineretentie **Zelden:** Nierweefselschade (papillaire necrose), vooral bij langdurige therapie **Zeer zelden**: Steriele pyurie (troebele urine). Nefrotoxiciteit in verschillende vormen, waaronder interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom en acute en chronische nierinsufficiëntie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	**Zelden:** Duizeligheid, malaise. **Zeer zelden:** Vermoeidheid.
Onderzoeken	**Vaak**: Verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde gammaglutamyltransferase en abnormale leverfunctietesten met paracetamol. Verhoogde bloedcreatinine en verhoogd ureum in het bloed. **Soms**: Verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde creatinefosfokinase in het bloed, verlaagde hemoglobine en verhoogde bloedplaatjestelling. **Zelden:** verhoogde urinezuurconcentraties in het bloed.
Letsels, vergiftiging en procedurale complicaties	**Zelden:** overdosis en intoxicatie met paracetamol.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Klinische studies suggereren dat het gebruik van ibuprofen, vooral in een hoge dosis (2400 mg/dag) geassocieerd kan zijn met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).
Nadelige renale effecten worden meestal waargenomen na overdosis, na chronisch misbruik (vaak met meerdere analgetica), of in combinatie met paracetamolgerelateerde levertoxiciteit.
Acute tubulaire necrose komt meestal voor in combinatie met leverfalen, maar is in zeldzame gevallen waargenomen als een geïsoleerde bevinding.
Een eventuele verhoging van het risico op niercelcarcinoom is ook geassocieerd met chronisch paracetamolgebruik.
Een case-control-studie bij patiënten met eindstadium nierziekte suggereerde dat de langdurige consumptie van paracetamol het risico op terminaal nierfalen significant kan verhogen, in het bijzonder bij patiënten die meer dan 1000 mg per dag nemen.

Metabole acidose met verhoogde anion cap : Er zijn gevallen van metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose waargenomen bij patiënten met risicofacturen die paracetamol gebruiken (zie rubriek 4.4). Pyroglutamine acidose kan optreden als gevolg van lage glutathionconcentraties bij deze patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via :
België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be.
Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.
Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Symptomen

Paracetamol:
Leverschade en zelfs falen kan optreden na een overdosis paracetamol, in het bijzonder bij oudere patiënten, bij jonge kinderen in geval van lever- of nierinsufficiëntie, chronisch alcoholisme, chronische ondervoeding, gebruik van enzymatische inductoren of bij volwassenen die minder dan 50 kg wegen. Symptomen van paracetamoloverdosis in de eerste 24 uur zijn bleekheid, misselijkheid, braken, anorexia en buikpijn. Leverschade kan 12 tot 48 uur na de inname zichtbaar worden. Afwijkingen van glucosemetabolisme en metabole acidose kunnen voorkomen. Bij ernstige vergiftiging kan leverfalen voortschrijden tot encefalopathie, coma en de dood. Er kan acuut nierfalen met acute tubulaire necrose ontstaan bij afwezigheid van ernstige leverschade. Er zijn hartritmestoornissen gemeld. Leverschade is mogelijk bij volwassenen die 10 g of meer paracetamol hebben genomen of bij kinderen die 150 mg/kg paracetamol hebben ingenomen door overmatige hoeveelheden van een toxische metaboliet. Er zijn ook verhoogde transaminasen (ALT, AST), lactaatdehydrogenase en bilirubine waargenomen, met een verlengde protrombinetijd (12 tot 48 uur na inname).
De drempel voor levertoxiciteit kan worden verlaagd in aanwezigheid van een van de hierboven vermelde risicofactoren.

Ibuprofen
Symptomen zijn onder meer nausea, buikpijn en braken, duizeligheid, convulsies en, zelden, verlies van bewustzijn. Klinische kenmerken van overdosering met ibuprofen die kunnen voorkomen, zijn depressie van het centrale zenuwstelsel en het luchtwegenstelsel.
Langdurig gebruik bij hogere dan de aanbevolen doses of overdosering kan leiden tot niertubulus acidose en hypokaliëmie.

Bij ernstige vergiftiging kan een metabole acidose optreden.

Behandeling

Paracetamol:
Zelfs bij afwezigheid van duidelijke symptomen is een snelle behandeling bij de aanpak van een paracetamoloverdosis van cruciaal belang vanwege de risico's op leverschade, die soms met enkele uren of zelfs dagen vertraging optreedt. Medische behandeling zonder uitstel is aangeraden bij elke patiënt die 7,5 g of meer paracetamol heeft ingenomen in de voorafgaande 4 uur.

Spoedprocedure:

- Onmiddellijke ziekenhuisopname.
- Bloedmonster om de initiële plasmaconcentratie van paracetamol te bepalen.
- Maagspoeling dient te worden overwogen.
- Toediening van actieve kool, indien mogelijk, binnen één uur na inname.
- Het antidotum acetylcysteïne (intraveneus) dient zo spoedig mogelijk, indien mogelijk 8 uur na inname, te worden toegediend. Acetylcysteïne is het meest werkzaam wanneer het wordt toegediend in de eerste 8 uur na de inname van de overdosis, en het effect vermindert geleidelijk tussen 8 en 16 uur na de inname. Vroeger werd aangenomen dat een behandeling meer dan 15 uur na de overdosis geen voordeel had en de kans op hepatische encefalopathie mogelijk verergerde. Late toediening is nu echter veilig gebleken en uit studies van patiënten die tot 36 uur na inname werden behandeld, is gebleken dat gunstige resultaten kunnen worden verkregen na 15 uur. Bovendien is aangetoond dat de toediening van intraveneus acetylcysteïne aan patiënten die reeds fulminant leverfalen hebben ontwikkeld, de morbiditeit en mortaliteit vermindert. Een initiële dosering van 150 mg/kg acetylcysteïne in 200 ml 5% glucose wordt gedurende 15 minuten intraveneus toegediend, gevolgd door een i.v.-infusie van 50 mg/kg in 500 ml 5% glucose gedurende 4 uur, en vervolgens 100 mg/kg in 1 liter 5% glucose gedurende meer dan 16 uur. Het volume van i.v.-vloeistoffen dient te worden aangepast voor kinderen.
- Symptomatische behandeling.

Het bewijs van ernstige symptomen kan pas 4 tot 5 dagen na een overdosis duidelijk worden en de patiënten dienen zorgvuldig gedurende een langere periode te worden geobserveerd.

Ibuprofen:
De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn en onder meer het behoud van open luchtwegen en bewaking van de cardiale en vitale tekenen tot stabiliteit te omvatten. Een maagspoeling is enkel aanbevolen binnen de 60 minuten na de inname van een levensbedreigende dosis. Omdat het geneesmiddel zuur is en in de urine wordt uitgescheiden, is het theoretisch gunstig om alkali toe te dienen en diurese te induceren. Naast ondersteunende maatregelen kan het gebruik van orale geactiveerde kool helpen om de absorptie en reabsorptie van ibuprofentabletten te verminderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: N02BE51 - Zenuwstelsel, analgetica. Overige analgetica en antipyretica; Aniliden; paracetamol, combinaties met uitzondering van psycholeptica.

Werkingsmechanisme
Hoewel de precieze plaats en het mechanisme van de analgetische werking van paracetamol niet duidelijk is beschreven, blijkt dat het de analgesie induceert door verhoging van de pijndrempel. Het potentiële mechanisme kan de remming van de stikstofoxideroute omvatten, gemedieerd door verschillende neurotransmitterreceptoren zoals N-methyl-D-aspartaat en substantie P.
Ibuprofen is een propionzuurderivaat met analgetische, anti-inflammatoire en antipyretische werking. De therapeutische effecten van het geneesmiddel als een NSAID zijn het gevolg van het remmende effect op het cyclo-oxygenase-enzym, waardoor vermindering van de prostaglandinesynthese optreedt.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur op de plaatjesaggregatie competitief kan remmen wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. In sommige farmacodynamische studies is aangetoond dat wanneer enkelvoudige doses van ibuprofen 400 mg in de 8 uur voor of binnen de 30 minuten na een onmiddellijke afgifte van een acetylsalicylzuurdosering (81 mg) werden ingenomen, het acetylsalicylzuur een verminderd effect had op de vorming van tromboxaan of de plaatjesaggregatie. Hoewel er onzekerheid is over het extrapoleren van deze gegevens naar de klinische situatie, kan de mogelijkheid dat regelmatig langdurig gebruik van ibuprofen het cardioprotectieve effect van een lage dosis acetylsalicylzuur vermindert, niet worden uitgesloten. Er wordt geen klinisch relevant effect waarschijnlijk geacht voor incidenteel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.5).

Klinische studies
Gerandomiseerde, dubbelblinde studies werden uitgevoerd met de combinatie met behulp van het acute kiespijnmodel van postoperatieve pijn. In de studies is aangetoond dat:

- Na 48 uur had dit product (**Maxigesic® = Combophen**) een snellere onset dan elk van zijn twee werkzame bestanddelen en verschafte het een veel betere analgesie dan dezelfde dagelijkse dosis paracetamol (p=0,007 bij rust, p=0,006 bij activiteit) en ibuprofen (p=0,003 bij rust, p=0,007 bij activiteit)

- De drie geëvalueerde doses (halve tablet, één tablet of twee tabletten) waren werkzaam in vergelijking met placebo (p = 0,004-0,002) en de hoogste dosis [twee tabletten] had het grootste responspercentage (50%), de laagste maximale VAS-pijnscores, de langste tijd tot rescuemedicatie en het laagste % patiënten dat rescuemedicatie nodig had. Al deze metingen waren significant verschillend ten opzichte van placebo (p <0,05).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Zowel paracetamol en ibuprofen worden gemakkelijk geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal met een piekplasmaconcentratie die ongeveer 10 tot 60 minuten na de orale toediening optreedt.
De snelheid en de absorptie van zowel paracetamol als ibuprofen uit het combinatieproduct is licht vertraagd na toediening na de maaltijd.

Distributie
Elk product dat paracetamol bevat, wordt verdeeld in de meeste lichaamsweefsels.
Ibuprofen is sterk gebonden (90-99%) aan plasmaeiwitten.

Metabolisme
Paracetamol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever en uitgescheiden in de urine, voornamelijk als inactieve glucuronide en sulfaatconjugaten. Minder dan 5% wordt onveranderd uitgescheiden. De metabolieten van paracetamol omvatten een klein gehydroxyleerd tussenproduct dat een hepatotoxische activiteit heeft. Dit actieve tussenproduct wordt ontgift door conjugatie met glutathion, maar kan accumuleren na een overdosis paracetamol. Als het onbehandeld blijft, kan het potentieel ernstige en zelfs onherstelbare leverschade veroorzaken.
Paracetamol wordt anders gemetaboliseerd door prematuren, baby's en jonge kinderen in vergelijking met volwassenen, waarbij de sulfaatconjugaat het meest overheersend is.

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

De metabole routes van paracetamol en ibuprofen zijn verschillend en er zouden geen interacties mogen optreden waarin het metabolisme van de ene het metabolisme van de andere beïnvloedt. Een formele studie met behulp van humane leverenzymen om een dergelijke mogelijkheid te onderzoeken vond geen enkele mogelijke geneesmiddeleninteractie op de metabole routes.
In een andere studie werd het effect van ibuprofen op het oxidatieve metabolisme van paracetamol geëvalueerd bij gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand. Uit de studieresultaten bleek dat ibuprofen de hoeveelheid paracetamol die oxidatieve metabolisatie onderging, niet wijzigde, omdat de hoeveelheid paracetamol en zijn metabolieten (glutathion, mercapturate-, cysteïne-, glucuronide- en sulfaatparacetamol) vergelijkbaar was bij toediening alleen, als paracetamol, of met de concomitante toediening van ibuprofen (als een vaste combinatie, aangeduid als Maxigesic ®). Deze studie ontslaat paracetamol van alle toegevoegde leverrisico's van de hepatotoxische metaboliet NAPQI indien het wordt toegediend met ibuprofen.

Eliminatie
De eliminatiehalfwaardetijd van paracetamol varieert van ongeveer 1 tot 3 uur.

Zowel de inactieve metabolieten als een kleine hoeveelheid onveranderd ibuprofen worden snel en volledig uitgescheiden door de nieren, waarbij 95% van de toegediende dosis binnen de vier uur na inname in de urine wordt uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd van ibuprofen is ongeveer 2 uur.

Farmacokinetische relatie
Een specifieke studie om de mogelijke effecten van paracetamol op de plasmaklaring van ibuprofen en vice versa te onderzoeken, kon geen geneesmiddeleninteracties identificeren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ibuprofen
De subchronische en chronische toxiciteit van ibuprofen in dierexperimenten werden voornamelijk waargenomen als laesies en ulceraties in het maagdarmkanaal. In vitro en in vivo studies gaven geen klinisch relevante aanwijzingen voor een mutageen potentieel van ibuprofen. In studies bij ratten en muizen werd geen bewijs van carcinogene effecten van ibuprofen gevonden. Ibuprofen leidde tot remming van de ovulatie bij konijnen, maar ook een verstoorde innesteling bij verschillende diersoorten (konijn, rat, muis). Experimentele studies hebben aangetoond dat ibuprofen de placenta passeert. Bij voor de moeder toxische doses werd een verhoogde incidentie van misvormingen (ventrikelseptumdefecten) waargenomen.
Paracetamol
Paracetamol in hepatotoxische doses toonde genotoxisch en carcinogeen potentieel (lever- en blaastumoren) bij muizen en ratten. Men neemt echter aan dat deze genotoxische en carcinogene activiteit verband houdt met veranderingen in het metabolisme van paracetamol in hoge doses/concentraties en dat het geen risico inhoudt voor klinisch gebruik.

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:
Maïszetmeel
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat
Talk

Tabletomhulling:
Opadry wit OY-LS-58900 bestaande uit:

- Hypromellose (E464)
- Lactosemonohydraat
- Titaandioxide (E171)
- Macrogol/PEG-4000
- Natriumcitraat (E331)

Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities inzake temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking bevat 8, 10, 16, 20, 24, 30, 32 en 100 filmomhulde tabletten verpakt in PVC-folie/aluminium blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Therabel Pharma n.v.
Humaniteitslaan 292
1190 Vorst
België

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

BE519644 ; LU2018110317

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

Datum van eerste vergunning: 29/09/2017
Datum van verlenging van de vergunning: 23/06/2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 02/2025