

samenvatting van de productkenmerken

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

samenvatting van de productkenmerken

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dafalgan Plus Caffeine 500 mg/65 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 500 mg paracetamol en 65 mg cafeïne.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, langwerpige tabletten.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van lichte tot matige pijn en/of koorts bij volwassenen en kinderen van 15 jaar of ouder.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering:

In het algemeen dient de laagst mogelijke effectieve dosis te worden gebruikt voor de kortst mogelijke periode.

Om het risico op een overdosis te beperken moeten alle geneesmiddelen, met inbegrip van deze zonder voorschrift, worden beschouwd vanuit de maximale dagelijkse dosis.

#### **Volwassenen (met inbegrip van ouderen) en adolescenten van 15 tot 18 jaar die meer wegen dan 50 kg:**

Lichaamsgewicht (geschatte leeftijd)	dosis per inname	Inname-interval	Maximale dagelijkse dosis
50 tot 60 kg (vanaf 15 jaar)	<b>1 tablet</b> (500 mg paracetamol + 65 mg cafeïne)	<b>Minimum 4 tot 6 uur</b>	<b>3 tabletten</b> (1500 mg paracetamol + 195 mg cafeïne)
≥50 kg (>15 jaar)	<b>1 tot 2 tabletten</b> (500 tot 1000 mg paracetamol + 65 tot 130 mg cafeïne)	<b>Minimum 4 tot 6 uur</b>	<b>6 tabletten</b> (3000 mg paracetamol + 390 mg cafeïne)

Het specifieke doseringsinterval is afhankelijk van de symptomen en de maximale dagelijkse dosis. Naargelang de symptomen zich opnieuw voordoen (koorts en/of pijn), is herhaalde toediening toegestaan.

Het is echter wenselijk dat dit nooit minder dan om de 6 uur is en in geen enkel geval minder dan om de 4 uur. Wanneer de pijn langer dan 5 dagen blijft aanhouden of wanneer de koorts langer aanhoudt dan 3 dagen of de toestand verergert of wanneer er zich andere symptomen voordoen, dan moet de patiënt de behandeling stopzetten en een arts raadplegen.

#### **Volwassenen met een gewicht van minder dan 50 kg**

De dosis per toediening is één tablet (500 mg paracetamol + 65 mg cafeïne). Het minimale tijdsinterval tussen twee toedieningen is 4 tot 6 uur. De maximale dagelijkse dosis paracetamol mag niet meer dan 60 mg/kg/dag bedragen (tot een maximum van 2 g paracetamol/dag).

samenvatting van de productkenmerken

### **Pediatische patiënten**

Bij kinderen is het aan te bevelen om de duidelijk gepreciseerde dosering te respecteren op basis van het lichaamsgewicht en bijgevolg de bijbehorende aanbiedingsvorm te gebruiken. Ter informatie worden approximatieve leeftijden aangegeven gebaseerd op lichaamsgewicht.

**HET PRODUCT IS NIET GESCHIKT VOOR KINDEREN EN ADOLESCENTEN ONDER 15 JAAR EN MET EEN GEWICHT VAN MINDER DAN 50 KG.**

### **Verminderde nierfunctie:**

Wanneer patiënten met een verminderde nierfunctie paracetamol toegediend krijgen, is het aan te raden om de dosis te verminderen en het minimale interval tussen elke toediening op te trekken tot minstens 6 uur, tenzij de arts dit anders heeft voorgeschreven.

Zie de tabel hieronder:

Glomerulaire filtratie	Dosis
10 – 50 ml/min.	1 tablet om de 6 uur
< 10 ml/min.	1 tablet om de 8 uur.

**Verminderde leverfunctie:** Bij patiënten met een verminderde leverfunctie of het syndroom van Gilbert dient de dosis te worden verminderd of het doseringsinterval te worden verlengd.

De effectieve dagelijkse dosis mag de dosis paracetamol van 60 mg/kg/dag niet overschrijden (tot een maximum van 2 g paracetamol/dag) in de volgende gevallen:

- Lichte tot matige leverinsufficiëntie, het syndroom van Gilbert (familiale non-hemolytische geelzucht)
- Dehydratie
- Chronische ondervoeding
- Chronisch alcoholisme

### **Ouderen:**

Aanpassing van de dosering is niet nodig bij ouderen. Het is echter belangrijk om in gedachten te houden dat nier- en/of leverinsufficiëntie vaker voorkomt bij patiënten boven de 65 jaar.

### Wijze van toediening:

Voor orale toediening.

Neem de tablet in met een glas water zonder erop te kauwen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor paracetamol, cafeïne of een van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Langdurig of frequent gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.2). Langdurig gebruik, behalve onder medisch toezicht, kan schadelijk zijn.

Als de pijn langer dan 5 dagen aanhoudt, de koorts langer dan 3 dagen aanhoudt, of in het geval van onvoldoende effectiviteit of het optreden van andere symptomen, mag de behandeling niet worden voortgezet zonder een arts te raadplegen.

Om het risico van een overdosis paracetamol te vermijden:

- Controleer of andere geneesmiddelen geen paracetamol bevatten (zowel geneesmiddelen op recept als zonder recept verkrijgbare geneesmiddelen).
- Houd u aan de maximale aanbevolen doses en **overschrijd het maximale aantal tabletten per dag niet** (zie rubrieken 4.2 "doseringstabel" en 4.9).

Het innemen van meerdere dagelijkse doses in één keer kan ernstige leverschade veroorzaken; bewusteloosheid treedt niet altijd op. Raadpleeg onmiddellijk een arts bij overdosering, zelfs als de patiënt zich goed voelt, vanwege het risico op onomkeerbare leverschade (zie rubrieken 4.9).

samenvatting van de productkenmerken

### **Risicofactoren voor leveraandoeningen**

Wees voorzichtig bij de volgende risicofactoren die het risico op levertoxiciteit kunnen verhogen. De dosering moet worden aangepast en de maximale dagelijkse dosis mag absoluut niet worden overschreden bij deze patiënten (zie rubriek 4.2 en 4.5):

- Lichaamsgewicht onder de 50 kg bij adolescenten en volwassenen,
- Milde en ernstige nierinsufficiëntie,
- Mild tot matig leverfalen (inclusief het Gilbert-syndroom),
- Ernstig leverfalen (Child-Pugh > 9),
- Acute hepatitis,
- Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de leverfunctie beïnvloeden,
- Glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie,
- Hemolytische anemie,
- Dehydratatie,
- Alcoholmisbruik,
- Chronische ondervoeding, anorexia, cachexie (lage reserves van hepatische glutathion).

De behandeling moet worden stopgezet als acute, virale hepatitis wordt vastgesteld.

De risico's op overdosering zijn groter bij patiënten met leveraandoeningen door alcoholgebruik die geen levercirrose zijn. Voorzichtigheid is geboden bij gevallen van chronisch alcoholisme. De dagelijkse dosis mag in die gevallen niet hoger zijn dan 2 gram paracetamol.

Er mag geen alcohol worden gebruikt tijdens de behandeling met paracetamol.

### **Cafeïne**

De patiënt moet het gebruik beperken van producten die cafeïne bevatten als hij Dafalgan Plus Caffeïne 500 mg/65 mg filmomhulde tabletten neemt, omdat overmatig cafeïnegebruik nervositeit, prikkelbaarheid, slapeloosheid en in sommige gevallen een snelle hartslag kan veroorzaken. Omdat cafeïne van nature aanwezig is in thee, koffie en chocolade en in sommige koolzuurhoudende dranken, bestaat de mogelijkheid dat gebruikers een grotere hoeveelheid innemen dan de aanbevolen dosis van 390 mg/dag cafeïne (6 tabletten) per dag. Patiënten moeten rekening houden met voedings- en andere geneeskrachtige bronnen die cafeïne bevatten en moeten ervoor zorgen dat zij de aangegeven dosis niet overschrijden.

Gemiddelde hoeveelheden cafeïne die aanwezig zijn in voedingsbronnen zijn:

Vers gezette koffie; 50-100mg/100ml\*

Instant koffie en thee: 20-73mg/100ml\*

Koolzuurhoudende dranken (cola) 9-19mg/100ml\*

Chocolade 5-20mg/100ml

(\*100ml komt overeen met ongeveer een klein bekertje vloeistof)

Overschrijd de aangegeven dosis niet van 3g paracetamol en 390 mg cafeïne per dag.

Dafalgan Plus Caffeïne 500 mg/65 mg filmomhulde tabletten moeten met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met jicht, hyperthyreoïdie en hartritmestoornissen.

### **Gelijktijdig gebruik met andere medicatie**

Bij adolescenten die worden behandeld met 60 mg/kg paracetamol per dag is de combinatie met andere koortswerende middelen niet gerechtvaardigd, behalve in het geval van ineffectiviteit.

Voorzichtigheid is geboden bij astmapatiënten die gevoelig zijn voor aspirine, omdat met paracetamol (kruisreactie) een lichte reactie met bronchospasmen werd gemeld in minder dan 5% van de geteste patiënten.

Voorzichtigheid is geboden als paracetamol gelijktijdig wordt toegediend met flucloxacilline vanwege een verhoogd risico op hoge anionische gap metabole acidose (HAGMA), vooral bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, sepsis, ondervoeding en andere oorzaken van glutathiondeficiëntie (bijv.

samenvatting van de productkenmerken

chronisch alcoholisme), evenals degenen die de maximale dagelijkse dosis paracetamol gebruiken. Er wordt aanbevolen om nauwlettend te controleren, inclusief het meten van urine 5-oxoproline.

### **Hoofdpijn als gevolg van overmatig gebruik van de medicatie**

Wanneer pijnstillers lange tijd (>3 maanden) worden gebruikt bij patiënten met chronische hoofdpijn, waarbij ze elke twee dagen of vaker worden ingenomen, kan er zich hoofdpijn ontwikkelen of erger worden. Hoofdpijn veroorzaakt door overmatig gebruik van pijnstillers (MOH - medicatieovergebruikshoofdpijn) mag niet worden behandeld door de dosis te verhogen. In dergelijke gevallen moet het gebruik van pijnstillers worden gestopt in overleg met de arts.

### **Ernstige huidreacties**

Paracetamol kan ernstige huidreacties veroorzaken. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de eerste tekenen van deze ernstige huidreacties. Zodra men het begin van huiduitslag of een ander teken van overgevoeligheid vaststelt, moet de behandeling worden gestaakt.

### **Hulpstoffen met bekend effect**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tabletten, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Cafeïne**

Fenylpropanolamine verviervoudigt de plasmaconcentraties in cafeïne. Er is een risico op bijkomende bijwerkingen van het CZS. Een aantal losstaande gevallen beschrijft de ontwikkeling van een acute psychose bij toediening van cafeïne in combinatie met fenylpropanolamine.

Fluvoxamine, een krachtige CYP-1-A2-remmer vermindert aanzienlijk de klaring van cafeïne. Bijkomende toediening kan leiden tot een cafeïnevergiftiging.

Ciprofloxacin vermindert het cafeïnemetabolisme, dat leidt tot een verdubbeling van plasmaconcentraties van cafeïne.

### Wees voorzichtig bij het gebruik.

Norfloxacin: toename van de plasmaconcentratie van cafeïne als gevolg van de remming van het levermetabolisme met norfloxacin.

Cafeïne, een stimulerend middel voor het CZS, heeft een antagonistische werking ten opzichte van de werking van sedativa en kalmeringsmiddelen. Cafeïne kan de tachycardiserende werking versterken van fenylpropanolamine en andere sympathomimetische geneesmiddelen.

Cafeïne kan de bloeddruk verhogen en gaat de bloeddrukverlagende werking tegen van bètablokkers zoals atenolol, metoprolol, oxprenolol en propranolol. Dit geneesmiddel mag niet tegelijkertijd worden gebruikt met bètablokkers.

Disulfiram vermindert de klaring van cafeïne tot 50%. Gelijktijdig gebruik van disulfiram en Dafalgan Plus Caffeine 500 mg/65 mg filmomhulde tabletten moet worden vermeden.

Dipyridamol: injecteerbare dipyridamol: vermindert de vaatverwijdende werking van dipyridamol.

Het gebruik van cafeïne moet worden stopgezet ten minste 5 dagen voor een myocardiale beeldvorming.

De consumptie van koffie, thee en chocolade moet worden vermeden tijdens de 24 uur die aan het onderzoek voorafgaan.

### Wees voorzichtig bij het gebruik

Enoxacin: toename van plasmaconcentraties van cafeïne als gevolg van een verlaging van het levermetabolisme, wat kan leiden tot opwinding of hallucinaties. Daarom is gelijktijdig gebruik niet aan te raden.

samenvatting van de productkenmerken

Mexiletine: toename van plasmaconcentratie van cafeïne als gevolg van de remming van het levermetabolisme met mexiletine. Houd hiermee rekening.

Zaken waarmee u rekening moet houden.

Stiripentol: mogelijke toename van plasmaconcentratie van cafeïne met het risico op een overdosis, als gevolg van de remming van het levermetabolisme.

Wees voorzichtig bij het gebruik

Cafeïne veroorzaakt een competitieve remming van het metabolisme bij clozapine. Daarom mogen clozapine en cafeïne niet tegelijkertijd worden gebruikt.

Het gebruik van lithiumcarbonaat en cafeïne kan een kleine daling veroorzaken van de lithiumserumconcentratie. Daarom dient gelijktijdige inname met cafeïne te worden vermeden. Bij gelijktijdig gebruik moet er rekening worden gehouden met het risico op een verhoging van de lithiumserumconcentratie bij plotseling stoppen met cafeïnegebruik.

Monoamineoxidaseremmers kunnen de stimulerende werking van cafeïne verhogen.

Methoxsaleen vermindert de klaring van cafeïne en kan de werking van cafeïne verhogen.

Fenytoïne verdubbelt de klaring van cafeïne, hoewel cafeïne geen invloed heeft op de stofwisseling van fenytoïne.

Pipemidinezuur vermindert de klaring van cafeïne en versterkt de werking van cafeïne.

Theofylline en cafeïne delen hetzelfde metabole reactiepad dat leidt tot een verminderde klaringstijd van theofylline bij tegelijkertijd gebruik met cafeïne. Gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Levothyroxine kan, net zoals cafeïne, de bloeddruk verhogen en daarom mogen deze twee werkzame bestanddelen niet tegelijkertijd worden gebruikt.

Efedrine en cafeïne werken op elkaar in om beduidende vasculaire effecten teweeg te brengen. Daarom moet cafeïne worden vermeden wanneer efedrine wordt gebruikt.

## **Paracetamol**

Hepatotoxische stoffen kunnen de kans op een accumulatie en overdosis van paracetamol verhogen. Het risico op hepatotoxiciteit door paracetamol kan toenemen door geneesmiddelen die microsomale leverenzymen induceren zoals barbituraten, tricyclische antidepressiva en alcohol.

Probenecid veroorzaakt een bijna dubbele daling in de klaring van paracetamol door de conjugatie met glucuronzuur te remmen. Een vermindering van de paracetamoldosis moet worden overwogen bij een gelijktijdige behandeling met probenecid.

Salicylamide kan de eliminatiehalfwaardetijd van paracetamol verlengen.

Metoclopramide en domperidon versnellen de absorptie van paracetamol.

Cholestyramine vermindert de absorptie van paracetamol. Paracetamol moet ten minste 1 uur vóór of 4 uur na toediening van colestyramine worden ingenomen.

Paracetamol kan een invloed hebben op de farmacokinetische eigenschappen van chlooramfenicol. Het controleren van de plasmaspiegels van chlooramfenicol is aan te raden wanneer paracetamol gecombineerd wordt met een injectiebehandeling met chlooramfenicol.

Gelijktijdig gebruik van paracetamol (4 g per dag gedurende minstens 4 dagen) met orale antistollingsmiddelen kan leiden tot lichte schommelingen van de INR-waarden. In dat geval moet er

samenvatting van de productkenmerken

vaker een controle worden uitgevoerd van de INR-waarden gedurende de periode van de combinatie en nadat deze is stopgezet.

Interferentie met laboratoriumtests: paracetamol kan een invloed hebben op urinezuurtests door Wolfram top fosforzuur en bloedsuikertesten met glucose-oxidase-peroxidase.

Isoniazide vermindert de klaring van paracetamol met 20%, met een mogelijke versterking van de werking ervan en/of de toxiciteit, door het levermetabolisme te remmen. De klinische relevantie is onbekend.

Paracetamol vermindert de biologische beschikbaarheid van lamotrigine met een mogelijke vermindering van de werking ervan als gevolg van een mogelijke inductie van zijn metabolisme in de lever.

Gelijktijdige toediening van paracetamol met zidovudine kan leiden tot neutropenie of hepatotoxiciteit. Deze bijwerkingen werden echter nog niet systematisch gemeld. Het chronische / meermalige gebruik van paracetamoldoses bij patiënten bij een zidovudinetherapie moet worden vermeden, maar, wanneer chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine tegelijkertijd plaatsvindt, moeten er onderzoeken van de witte bloedcellen en leverfunctietests worden uitgevoerd, in het bijzonder bij ondervoede patiënten.

Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt aangezien gelijktijdige inname in verband wordt gebracht met hoge anion gap metabole acidose, vooral bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Dafalgan Plus Caffeine 500 mg/65 mg filmomhulde tabletten is niet aan te raden tijdens de zwangerschap vanwege een verhoogd risico op een lager geboortegewicht en een miskraam, gerelateerd aan cafeïneconsumptie.

Geassocieerd met paracetamol:

Een grote hoeveelheid gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen geeft geen aanwijzingen van misvormingen noch van foeto-/neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidig resultaat zien.

##### Borstvoeding

Dafalgan Plus Caffeine 500 mg/65 mg filmomhulde tabletten worden liefst niet gebruikt tijdens de borstvoeding. Wanneer het gebruik toch noodzakelijk wordt geacht, dan dient het geneesmiddel te worden toegediend onmiddellijk na de borstvoeding. Cafeïne kan een stimulerende werking uitoefenen op zuigelingen, maar er is nog geen beduidende cafeïnetoxiciteit waargenomen bij zuigelingen. Paracetamol wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar niet in een klinisch significante hoeveelheid.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de invloed van Dafalgan Plus Caffeine 500 mg/65 mg filmomhulde tabletten op de menselijke vruchtbaarheid.

Door zijn potentiële werkingsmechanisme op cyclo-oxygenase en de prostaglandinesynthese kan paracetamol een invloed hebben op de vruchtbaarheid van de vrouw door een omkeerbaar effect op de ovulatie.

Bij dierproeven zijn de bijwerkingen van paracetamol op de mannelijke vruchtbaarheid bestudeerd. De relevantie van deze bijwerking op mensen is onbekend.

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

Dafalgan Plus Caffeine 500 mg/65 mg filmomhulde tabletten heeft geen of een te verwaarlozen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen van historische gegevens uit klinisch onderzoek zijn zeldzaam en er worden slechts een minimaal aantal patiënten aan blootgesteld. Daarom worden bijwerkingen die worden gemeld vanuit uitgebreide post-marketingervaring bij een therapeutische/gelabelde dosis hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie.

Frequenties worden gedefinieerd: zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1000, <1/100), zelden (>1/10000, <1/1000), zeer zelden (<1/10000 met inbegrip van geïsoleerde gevallen) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Systeem/orgaanklassen	zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	zeer zelden ( $< 1/10.000$ )	Frequentie niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, neutropenie, hemolytische anemie, agranulocytose	
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid <sup>1</sup>		Anafylactische reactie (inclusief lage bloeddruk) <sup>1</sup> , anafylactische shock <sup>1</sup> , angio-oedeem (Quincke's oedeem) <sup>1</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	buikpijn, diarree, misselijkheid, braken, constipatie		
Lever- en galaandoeningen	leverinsufficiëntie, levernecrose, geelzucht	hepatotoxiciteit	Hepatitis, Toegenomen leverenzymen
Huid- en onderhuidaandoeningen	pruritus, uitslag <sup>1</sup> , zweten, purpura <sup>2</sup> , urticaria <sup>1</sup>	ernstige huidreacties <sup>1</sup>	
Nier- en urinewegaandoeningen		steriele pyurie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	duizeligheid, malaise		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Overdosering/intoxicatie		
<sup>1</sup> Wanneer deze bijwerkingen zich voordoen, moet men de inname van dit geneesmiddel en aanverwante geneesmiddelen voor altijd stopzetten.			
<sup>2</sup> Bij het optreden van deze bijwerking moet het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestopt. Het gebruik van het product kan alleen worden hervat na medisch advies.			



<sup>3</sup> Ervaring na het in de handel brengen: over het algemeen in de aanwezigheid van risicofactoren (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen geassocieerd met cafeïne:

Psychische stoornissen: Vaak: Slapeloosheid, rusteloosheid, angst

Zenuwstelselaandoeningen: Vaak: Nervositeit, duizeligheid, hoofdpijn

Hartaandoeningen: Niet bekend: Hartkloppingen, tachycardie (versnelde hartslag)

Maagdarmstelselaandoeningen: Vaak: Maagdarmstoornis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Niet bekend: Prikkelbaarheid

Wanneer het aanbevolen doseringsschema wordt gecombineerd met een cafeïne arm dieet, kan de hogere dosis cafeïne mogelijk leiden tot cafeïne gerelateerde effecten zoals zenuwachtigheid, duizeligheid, slapeloosheid, angst, prikkelbaarheid, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornis en hartkloppingen

#### 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

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 BRUSSEL Madou

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## **4.9 Overdosering**

### Paracetamol

Er bestaat een risico op een overdosis, vooral bij patiënten met leverziekte, bij chronisch alcoholisme, bij patiënten met chronische ondervoeding en bij patiënten die enzyminductoren gebruiken. Een overdosis kan fataal zijn, vooral in deze gevallen.

Hepatotoxiciteit treedt vaak op binnen 24 tot 48 uur na toediening. Onmiddellijk medisch advies moet worden ingewonnen bij een overdosis, zelfs als er geen symptomen aanwezig zijn.

### **Symptomen**

Symptomen die meestal binnen de eerste 24 uur verschijnen, zijn onder meer misselijkheid, braken, gebrek aan eetlust, bleekheid, malaise, zweten en buikpijn.

Een overdosis paracetamol kan leiden tot cytolytische hepatitis, waarschijnlijk leidend tot volledige en onomkeerbare necrose, resulterend in leverinsufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie, wat kan leiden tot coma en overlijden.

Tegelijkertijd worden verhoogde niveaus van levertransaminasen (AST, ALT), lactaatdehydrogenase en bilirubine waargenomen, samen met verlaagde protrombineniveaus die zich kunnen voordoen 12 tot 48 uur na inname. Klinische symptomen van leverschade zijn meestal aanwezig vanaf 1 tot 2 dagen na inname en bereiken een maximum na 3 tot 4 dagen.

Een overdosis kan ook leiden tot acute pancreatitis, nierziekten en pancytopenie.

### **Noodprocedure:**

- Stop de behandeling.
- Breng de patiënt onmiddellijk over naar het ziekenhuis.
- Bloedafname om de initiële plasmaconcentratie van paracetamol te bepalen, maar niet eerder dan 4 uur na inname van paracetamol.

samenvatting van de productkenmerken

- Snel verwijderen van het ingenomen product door maagspoeling, gevolgd door toediening van actieve kool (adsorbens) binnen een uur na inname.
- Toediening van het antigif N-acetylcysteïne via intraveneuze of orale route, indien mogelijk, binnen 8 uur na inname.
- Symptomatische behandeling moet worden uitgevoerd.
- Leverfunctietests moeten aan het begin van de behandeling worden uitgevoerd en vervolgens elke 24 uur worden herhaald. In de meeste gevallen keren levertransaminasen binnen 1 tot 2 weken terug naar normale waarden met volledig herstel van de leverfunctie. In zeer ernstige gevallen kan echter levertransplantatie nodig zijn.

## Cafeïne

### **Symptomen**

Vaak voorkomende symptomen zijn angst, nervositeit, rusteloosheid, slapeloosheid, opwinding, spiertrekkingen, verwardheid, stuiptrekkingen. Bij inname van een grote hoeveelheid cafeïne, kan ook hyperglykemie optreden. Onder hartklachten vallen ook tachycardie en hartritmestoornissen. Er moet worden op gewezen dat voor klinisch significante symptomen van een overdosis cafeïne die zich bij dit product voordoen, de ingenomen hoeveelheid geassocieerd zou kunnen worden met een ernstige paracetamol-gerelateerde intoxicatie.

### **Behandeling**

De symptomen van een cafeïne-overdosis worden onder controle gebracht door het verminderen of stopzetten van cafeïnegebruik.

CZS-symptomen en stuiptrekkingen kunnen worden behandeld met benzodiazepines; supraventriculaire tachycardie kan onder controle worden gebracht met het gebruik van bètablokkers zoals propranolol, dat intraveneus wordt toegediend.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica; Andere analgetica en koortswerende middelen; aniliden; Paracetamol, combinaties met uitzondering van psycholeptica, ATC-code: N02BE51

#### **Paracetamol**

Analgetisch:

Het mechanisme van de pijnstillende werking is niet volledig bepaald. Paracetamol kan overheersend werken door de prostaglandinesynthese te remmen in het centrale zenuwstelsel (CZS) en in mindere mate door een perifere werking door het opwekken van pijnimpulsen te blokkeren. De perifere werking kan ook het gevolg zijn van de remming van de prostaglandinesynthese of de remming van de synthese of werking van andere stoffen die pijnreceptoren sensibiliseren tot een mechanische of chemische stimulatie.

Koortswerend:

Paracetamol produceert waarschijnlijk een koortswerend effect door centraal in te werken op het hypothalamische warmteregulerende centrum om perifere vaatverwijding te realiseren wat leidt tot verhoogde bloeddruk door de huid, door te transpireren en warmteverlies. De centrale werking brengt waarschijnlijk de remming van de prostaglandinesynthese in de hypothalamus met zich mee.

#### **Cafeïne**

Stimulerend middel voor het Centrale Zenuwstelsel:

Cafeïne stimuleert alle niveaus van de CZS, hoewel de corticale bijwerkingen lichter en van kortere duur zijn dan die van amfetamines.

Analgetisch adjuvans:

samenvatting van de productkenmerken

Cafeïne vernauwt het hersenvaatstelsel wat gepaard gaat met een verlaging van de bloeddruk in de hersenen en in de zuurstofspanning van de hersenen. Men gelooft dat cafeïne helpt om hoofdpijn te verlichten door voor een sneller intredende werking te zorgen en/of een sterkere pijnvermindering met lagere doses pijnstillers.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### **Paracetamol**

#### Absorptie

Paracetamol wordt gemakkelijk geabsorbeerd door het maagdarmkanaal en wordt relatief gelijkmatig verdeeld door de meeste lichaamsstoffen met pieken in de plasmaconcentraties die zich manifesteren ongeveer 30 minuten tot 2 uur na de inname.

#### Distributie

Het wordt gemetaboliseerd in de lever. De 2 voornaamste metabole manieren zijn glucuronzuurconjugatie en sulfoconjugatie. Deze laatste manier is snel verzadigbaar met een dosering die superieur is ten opzichte van de therapeutische doses. Lichtjes anders, gekatalyseerd door het cytochroom P 450, is de vorming van een reactieve tussenschakel (N-acetyl-benzoquinone-imine), die bij normale gebruiksomstandigheden snel wordt gezuiverd door de verminderde glutathion en via de urine wordt geëlimineerd na de conjugatie aan de cysteïne en het mercaptuurzuur. Anderzijds neemt de hoeveelheid van deze giftige metabolieten toe bij massale intoxicatie.

#### Eliminatie

Dit wordt uitgescheiden via de urine, voornamelijk als glucuronzuur- en sulfaatconjugaties. Minder dan 5 % wordt uitgescheiden als ongewijzigde paracetamol. 90% van de ingenomen dosis wordt geëlimineerd via de nieren binnen 24 uur, hoofdzakelijk onder de vorm van glucuronzuurconjugatie (60 tot 80 %) en sulfaatconjugatie (20 tot 30 %). Minder dan 5 % wordt geëlimineerd in ongewijzigde vorm. De eliminatiehalfwaardetijd schommelt tussen 1 en 4 uur. De plasma-eiwitbinding is te verwaarlozen bij gebruikelijke therapeutische concentraties maar neemt toe wanneer de concentraties toenemen.

Een secundaire gehydroxyleerde metaboliet, die meestal wordt geproduceerd in de lever in heel kleine hoeveelheden door oxidasen met gemengde functies en die meestal ontgift wordt door conjugatie met leverglutathion, kan zich ophopen na een overdosering van paracetamol en dan leverbeschadiging veroorzaken.

Fysiopathologische afwijkingen: Nierinsufficiëntie: Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 10 ml/min) wordt de afbraak van paracetamol en de metabolieten vertraagd.

### **Cafeïne**

#### Absorptie:

Cafeïne wordt gemakkelijk na orale inname geabsorbeerd en wordt goed verspreid door het lichaam. Cafeïne wordt bijna volledig gemetaboliseerd door oxidatie, demethylering en acetylering.

#### Distributie:

Maximale plasmaconcentraties worden bereikt binnen een uur en de plasmahalfwaardetijd bedraagt ongeveer 3,5 uur. 65 - 80% van de toegediende cafeïne wordt uitgescheiden via de urine als 1-methyluurzuur en 1-methylxanthine.

#### Uitscheiding:

Dit wordt uitgescheiden via de urine als 1-methyluurzuur, 1-methylxanthine, 7-methylxanthine, 1,7-dimethylxanthine (paraxanthine), 5-acetylamino-6-formylamino-3-methyluracil (AFMU) en andere metabolieten waarbij slechts ongeveer 1% onveranderd blijft.

samenvatting van de productkenmerken

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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**

Maïszetmeel, gepregelatiniseerd,  
Povidon,  
Crospovidon,  
Stearinezuur,  
Microkristallijne cellulose,  
Watervrij colloïdaal silicium,  
Croscarmellose-natrium,  
Magnesiumstearaat.

Filmomhuld:

Opadry II 85F18422 (polyvinylalcohol, macrogolen, talk, titaandioxide).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ondoorzichtig PVC 250  $\mu\text{m}$  / PVDC 80  $\text{g}/\text{m}^2$  - Alu 20  $\mu\text{m}$  blisterverpakkingen in een kartonnen buitenverpakking die 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30 of 32 tabletten bevatten.

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**

**UPSA SAS**

3 rue Joseph Monier  
92500 Rueil-Malmaison  
FRANKRIJK

samenvatting van de productkenmerken

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

BE530604

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/05/2018

Datum van laatste verlenging: 30 juni 2023

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 09/2023