

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Antigriphine 500 mg/65 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg paracetamol en 65 cafeïne.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van pijn en koorts.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Zoals voor elk pijnstillend middel, moet de behandeling zo kort mogelijk zijn. Het geneesmiddel mag uitsluitend worden toegediend als er symptomen aanwezig zijn.

Dosering

Volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar (lichaamsgewicht > 50 kg)

De gebruikelijke dosis is 500 mg à 1 g per keer, zo nodig respectievelijk elke 4 of 6 uur te herhalen, tot 3 g per dag. In geval van meer intense pijn of koorts, kan de dagdosis worden verhoogd tot 4 g per dag.

De maximale doses zijn 1 g per keer en 4 g per dag.

Voor volwassenen die minder dan 50 kg wegen, is de maximale dagdosis 60 mg / kg / dag.

Kinderen en adolescenten van 12 tot 15 jaar (lichaamsgewicht < 50 kg)

De gebruikelijke dosis is 15 mg / kg per keer, tot maximaal 4 maal per dag.

Het toedieningsinterval dient tenminste 4 uur te bedragen. De maximale doses zijn 15 mg /kg per inname en 60 mg / kg / dag.

Pediatrische patiënten

Dit geneesmiddel is niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Wijze van toediening

Tussen twee innamen ten minste 4 uur laten.

Niet gelijktijdig gebruiken met andere geneesmiddelen die paracetamol bevatten.

De aangegeven dosis niet overschrijden.

Verminderde leverfunctie, chronisch alcoholgebruik

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie, moet de dosis worden verminderd of het doseringsinterval verlengd.

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

- Leverinsufficiëntie
- Syndroom van Gilbert (familiale niet-hemolytische geelzucht)
- Chronisch alcoholgebruik

Nierinsufficiëntie

In geval van matige en ernstige nierinsufficiëntie moet de dosis verminderd worden:

Glomerulaire filtratie	Dosis
10 – 50 mL/min	500 mg elke 6 uur
< 10 mL/min	500 mg elke 8 uur

Ouderen

Op basis van farmacokinetische gegevens is geen dosisaanpassing nodig. Men moet echter rekening houden met het feit dat nier- en / of leverinsufficiëntie vaker voorkomen bij ouderen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Langdurig of veelvuldig gebruik wordt afgeraden. Langdurig gebruik, behalve onder medisch toezicht, kan schadelijk zijn.
- De maximale dosis mag in geen geval overschreden worden. Om het risico van een overdosis te vermijden, mogen geen andere paracetamol-bevattende producten gelijktijdig ingenomen worden.
- Het in eenmaal innemen van meerdere dagdoses kan de lever zeer ernstig beschadigen; bewusteloosheid treedt daarbij niet altijd op. Toch dient onmiddellijk medische hulp te worden ingeroepen, omwille van het risico van irreversibele leverschade (zie rubriek 4.9)
- Voorzichtigheid is geboden bij aanwezigheid van volgende risicofactoren, die de drempel voor levertoxiciteit mogelijk verlagen: leverinsufficiëntie (waaronder het syndroom van Gilbert), acute hepatitis, nierinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik en zeer magere volwassenen (<50 kg). De dosering dient in deze gevallen aangepast te worden (zie rubriek 4.2).
- Indien de pijn of de koorts langer dan 3 dagen aanhoudt of verergert, of een ander symptoom optreedt, dient de behandeling te worden stopgezet en dient u een arts te raadplegen.
- Bij hoge koorts, of tekenen van secundaire infectie of voortduren van de klachten, dient een arts geraadpleegd te worden.
- Hetzelfde geldt voor patiënten die leverenzyminducerende middelen gebruiken (alcohol, barbituraten, anti-epileptica). In die gevallen kan de opstapeling van toxische metabolieten van paracetamol aanleiding geven tot leverschade of leverschade verergeren.
- Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de leverfunctie beïnvloeden, dehydratie en chronische ondervoeding (lage reserves van hepatisch glutathion) zijn eveneens risicofactoren

voor het optreden van hepatotoxiciteit en kunnen de drempel voor levertoxiciteit mogelijk verlagen. De maximale dagdosis mag bij deze patiënten zeker niet overschreden worden.

- Langdurig gebruik zou aanleiding kunnen geven tot nierinsufficiëntie.
- Zoals voor elk pijnstillend middel moet de behandeling zo kort mogelijk zijn en worden beperkt tot de periode dat de patiënt symptomen vertoont. De rol van paracetamol in de ontwikkeling van bepaalde, door analgetica uitgelokte nefropathieën is namelijk niet volledig uitgesloten. Bij langdurige behandeling of het gebruik van hoge doses paracetamol, moeten de lever- en nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd.
- Overmatig gebruik van cafeïne moet worden vermeden bij gebruik van dit middel. Thee, koffie en bepaalde soft drinks bevatten cafeïne.
- Bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met 60 mg / kg paracetamol per dag, is de combinatie met een ander koortswerend middel niet gerechtvaardigd, behalve in het geval van ineffectiviteit.
- Voorzichtigheid is geboden bij toediening van paracetamol aan patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie en haemolytische anemie.- Voorzichtigheid is geboden als paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt toegediend, vanwege een verhoogd risico op metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA), met name bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, sepsis, ondervoeding en andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme), alsmede bij patiënten die maximale dagelijkse doses paracetamol gebruiken. Nauwgezette controle, inclusief meting van urinaire 5-oxoproline, wordt aanbevolen.
- Dit geneesmiddel is niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Paracetamol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Sommige metaboliëten van paracetamol zijn hepatotoxisch, en daarom kan gelijktijdige toediening met krachtige enzyminductoren (rifampicine, bepaalde anticonvulsiva, enz.) leiden tot hepatotoxische reacties, vooral bij gebruik van hoge doses paracetamol.

- De toediening van actieve kool vermindert de absorptie van paracetamol in geval van overdosering.
- De halfwaardetijd van chlooramfenicol kan worden verlengd met 2 à 3 uur tot 18 à 24 uur in geval van gelijktijdige toediening van paracetamol. Mogelijke versterking van de toxiciteit van chlooramfenicol, door remming van levermetabolisme.
- Wegens de geringe binding van paracetamol aan de plasma-eiwitten kan het worden gecombineerd met anticoagulantia. In combinatie met anticoagulantia kan regelmatige inname van paracetamol gedurende verschillende dagen het risico op bloedingen verhogen. In dat geval is een regelmatige controle van de International Normalised Ratio (INR) aanbevolen.
- Gelijktijdige toediening van diflunisal en paracetamol verhoogt de plasmaconcentraties van paracetamol met ongeveer 50 %.
- Metoclopramide en domperidon: versnelde resorptie van paracetamol in de dunne darm als gevolg van de versnelde maaglediging.
- Gedurende de behandeling is het aanbevolen om niet te veel alcohol te drinken.
- Cafeïne kan een invloed hebben op de meting van bilirubine, glucose en urinezuur in het bloed, van catecholamines en 5-hydroxyindolazijnzuur in de urine.
 - Cafeïne stimuleert het centrale zenuwstelsel en heeft een antagonistisch effect op de werking van sedatieven en anxiolytica/neuroleptica.
 - Cafeïne kan het tachycardische effect van bepaalde decongestiva versterken.
 - In geval van een gelijktijdige behandeling met probenecide moet de dosis paracetamol worden verlaagd, aangezien probenecide een bijna tweevoudige afname in de klaring van

paracetamol veroorzaakt door de remming van de binding van paracetamol aan glucuronzuur.

-
- De absorptiesnelheid van paracetamol kan door cholestyramine worden verminderd. Als gelijktijdige toediening van paracetamol en colestyramine noodzakelijk is, dan moet paracetamol minstens 1 uur voor of 4 uren na de toediening van colestyramine worden ingenomen.
- Het risico van hepatotoxiciteit is mogelijk verhoogd bij gebruik van enzyminductoren zoals barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, primidone, isoniazide, rifampicine en alcohol. De maximale dagdosis mag bij deze patiënten zeker niet overschreden worden (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.9).
- Gelijktijdige toediening van paracetamol en zidovudine kan leiden tot neutropenie en hepatotoxiciteit. Het chronisch / veelvuldig gebruik van paracetamol bij patiënten die met zidovudine worden behandeld, dient te worden vermeden. Indien chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine noodzakelijk is, dienen witte bloedcellen en leverfunctie te worden gecontroleerd, in het bijzonder bij ondervoede patiënten.
- Versterking van het effect van vitamine K-antagonisten kan optreden, vooral bij regelmatige inname van hoge doses paracetamol. In dit geval is een regelmatige controle van de International Normalised Ratio (INR) aanbevolen.
- Afname van de biologische beschikbaarheid van lamotrigine, met een mogelijke vermindering van het therapeutische effect, als gevolg van mogelijke inductie van het metabolisme in de lever.
- Interactie met diagnostische testen: De toediening van paracetamol kan interfereren met de bepaling van het urinezuurgehalte in het bloed door de fosforwolframzuurmethode en de bepaling van de bloedglucose door de glucoseoxidase-peroxidase-methode.
- Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt aangezien gelijktijdige inname geassocieerd is met metabole acidose met verhoogde anion gap, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot het effect van het gebruik van dit middel op de vruchtbaarheid.

Zwangerschap

Het gebruik van dit product tijdens de zwangerschap wordt afgeraden.

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. Paracetamol kan tijdens de zwangerschap worden ingenomen, als het klinisch noodzakelijk is, maar het middel dient zo kort mogelijk in de laagste effectieve dosis en in de geringst mogelijke frequentie te worden gebruikt.

Cafeïne

Cafeïne is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap wegens het mogelijk verhoogde risico op een miskraam dat hiermee is geassocieerd.

Borstvoeding

Het gebruik van dit product moet worden vermeden tijdens de periode van de borstvoeding. Cafeïne kan een stimulerend effect hebben op een baby die borstvoeding krijgt, maar er is geen

enkele significante intoxicatie vastgesteld. In studies met paracetamol bij mensen in de aanbevolen doses is geen enkel risico vastgesteld voor de borstvoeding of voor baby's die borstvoeding krijgen.

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

Antigriphine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en frequentie niet bepaald (kan niet worden berekend op basis van de beschikbare gegevens).

Systeem/orgaanklassen	zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	zeer zelden ($< 1/10.000$)	Frequentie niet gekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Thrombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, neutropenie hemolytische anemie, agranulocytose	anemie
Immuunsysteem-aandoeningen	allergische reacties,	allergische reacties die stopzetten van de behandeling vereisen	anafylactische shock
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn,		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	buikpijn, diarree, nausea, braken, constipatie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Bronchospasme bij patiënten die gevoelig zijn voor aspirine en andere NSAID's	
Lever- en galaandoeningen	gestoorde leverfunctie, leverfalen, levernecrose, icterus	hepatotoxiciteit	hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	pruritus, rash, zweten, angio-	Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties	

	oedeem, urticaria	werden gemeld toxische epidermale necrolyse (TEN), toxicodermie, het syndroom van Stevens- Johnson	
Nier- en urineweg- aandoeningen		steriele pyurie (troebele urine)	nefropathieën (interstitiële nefritis, tubulaire necrose) na langdurig gebruik van hoge doses
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	duizeligheid, malaise,		
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties	overdosis en intoxicatie		

Systeem/orgaanklassen	zelden ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	zeer zelden (<1/10.000)	Frequentie niet gekend
Caffeïne			
Zenuwstelsel-aandoeningen			Nervositeit
			Duizeligheid

Als het aanbevolen toedieningsschema voor paracetamol-caffeïne is geassocieerd met de opname van cafeïne uit de voeding, kan die hogere totale cafeïnedosis het risico op bijwerkingen gerelateerd aan cafeïne verhogen, zoals slapeloosheid, nervositeit, angst, prikkelbaarheid, hoofdpijn, maagdarmproblemen en hartkloppingen.

Als dergelijke verschijnselen zich voordoen, moet de behandeling worden gestaakt en moet onmiddellijk een arts worden geraadpleegd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 BRUSSEL Madou

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Paracetamol

Risicofactoren

Als de patiënt

- a) langdurig wordt behandeld met carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, rifampicine, sint-janskruid of andere geneesmiddelen die leverenzymen induceren, of
- b) waarschijnlijk een glutathiondeficiëntie heeft, onder meer door eetstoornissen, cystische fibrose, hiv-infectie, uithongering, cachexie, of
- c) Bij overdosering is er een risico van ernstige levertoxiciteit, in het bijzonder bij ouderen, jonge kinderen, lever- of nierinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik, chronische ondervoeding, bij gebruik van enzyminducerende middelen en bij zeer magere volwassenen (<50 kg).

De levertoxiciteit treedt dikwijls pas 24 tot 48 uur na de inname op. Overdosering kan fataal zijn. In geval van overdosering moet onmiddellijk een arts worden geraadpleegd, zelfs als er geen symptomen zijn.

Het klinisch beeld van intoxicatie is dat van paracetamol.

Een sterke overdosering (vanaf 10 g bij volwassenen en 150 mg/kg bij kinderen) veroorzaakt ernstige levertoxiciteit, met hepatische cytolyse, resulterend in hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie, welke kunnen leiden tot coma en dood. Tegelijkertijd zijn verhoogde spiegels van hepatische transaminasen (AST, ALT), lactaatdehydrogenase en bilirubine vastgesteld, in combinatie met een verlengde protrombinetijd (12 tot 48 uur na toediening).

De drempel voor levertoxiciteit kan verlaagd zijn bij aanwezigheid van hoger genoemde risicofactoren.

De symptomen (misselijkheid, braken, anorexie, bleekheid, buikpijn) treden doorgaans op binnen 12 tot 24 uur; leverinsufficiëntie verschijnt pas 3 dagen na de overdosering. Een ziekenhuisopname is noodzakelijk, zelfs wanneer er enkel een vermoeden van intoxicatie bestaat. Het Antigifcentrum kan worden bereikt op het nummer 070/245.245. Leverschade is te verwachten als de plasmaconcentraties hoger zijn dan 200 µg/ml na 4 uur, 50µg/ml na 12 uur; de schade is nog detecteerbaar na 24 uur.

Acute nierinsufficiëntie met acute interstitiële nefritis kan voorkomen, zelfs als er geen ernstige leverschade aanwezig is. Afwijkend glucosemetabolisme en metabole acidose kunnen voorkomen. Hartaritmie en pancreatitis zijn gerapporteerd.

Behandeling:

Een onmiddellijke hospitalisatie is vereist in geval van overdosering, zelfs als er geen symptomen van overdosering aanwezig zijn. Als een patiënt een te hoge dosis paracetamol heeft genomen via de mond, moet de maag zo snel mogelijk worden geledigd met een maagspoeling of door de patiënt te laten braken.

Bloed dient afgenomen worden, om de initiële paracetamol plasmaconcentratie te bepalen.

Er kan een behandeling worden ingesteld met actieve kool (indien mogelijk binnen het uur na de inname), maar de voornaamste therapeutische maatregel is de intraveneuze of orale toediening van N-acetylcysteïne (indien mogelijk binnen de 8 uren na inname). Indien intraveneus, a rato van 150 mg/kg in 30 tot 60 minuten, vervolgens 50 mg/kg in 4 uur, en tot slot 100 mg/kg in 16 uur. Het volume glucose in een concentratie van 5 %, gebruikt als perfusievloeistof, moet worden

bepaald in functie van de leeftijd en het gewicht van de patiënt. In geval van een zeer ernstige intoxicatie kan de intraveneuze toediening van N-acetylcysteïne tot 48 uur lang worden voortgezet. Symptomatische behandeling kan ook gegeven worden.

Cafeïne

Een overdosis cafeïne kan aanleiding geven tot epigastrische pijn, braken, een verhoogde diurese, tachycardie of hartritme stoornissen, stimulatie van het CZS (slapeloosheid, nervositeit, opwinding, agitatie, angst, beven en convulsies).

Klinisch significante symptomen van overdosering met cafeïne doen zich voor met dit product als de ingenomen hoeveelheid is geassocieerd met een ernstige levertoxiciteit gerelateerd aan paracetamol.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: aniliden; ATC-code: N02BE51

Paracetamol is een pijnstillend en koortswerend middel waarvan het werkingsmechanisme waarschijnlijk gedeeltelijk is geassocieerd met inhibitie van het P.G.-synthetase. Cafeïne is een stof die het centrale zenuwstelsel stimuleert.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Paracetamol wordt goed geabsorbeerd door het maag-darmstelsel. De piekplasmaconcentraties gemeten na toediening van 2 tabletten Antigriphine (1 g paracetamol) zijn 20,8 mg/l voor de tabletten. De maximale plasmaconcentratie wordt voor de tabletten bereikt ongeveer 40 minuten na inname. De binding aan de plasma-eiwitten is - in de therapeutische doses - vrij gering (ongeveer 10 %); in de toxische doses is ze hoger (15 tot 21 %). In de therapeutische doses schommelt de halfwaardetijd bij volwassenen tussen 2 en 3 uur. Bij kinderen is de halfwaardetijd iets korter, bij bejaarden iets langer. Paracetamol wordt gemetaboliseerd in de lever; de metabolieten worden voornamelijk via de urine afgevoerd: tot 98 % in 24 uur en dat voornamelijk in de vorm van glucuroniden en sulfaten. Een kleine fractie van de paracetamol wordt gemetaboliseerd tot een hepatotoxische metaboliet.

Cafeïne wordt snel en volledig geabsorbeerd door het maag-darmkanaal. De piekplasmaconcentraties gemeten na toediening van 2 tabletten Antigriphine (130 mg cafeïne) zijn 4,03 mg/l voor de tabletten. De maximale plasmaconcentratie wordt voor de tabletten bereikt ongeveer 40 minuten na toediening. Cafeïne wordt gemetaboliseerd door de lever en geëlimineerd door de nieren. De halfwaardetijd bedraagt bij mensen 3,5 uur. Bepaalde studies tonen aan dat de pijnstillende werking van paracetamol wordt versterkt door de cafeïne.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Kern van de filmomhulde tablet: gepregelatineerd zetmeel - maiszetmeel – polyvidon - kaliumsorbaat – talk - stearinezuur - natriumcroscarmellose - gezuiverd water.

Coating van de filmomhulde tablet: hypromellose - triacetine.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Gegevens niet verstrekt.

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

Doos met 20 filmomhulde tabletten.

Antigriphine is verpakt in blisterverpakkingen

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen specifieke vereisten.

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

Omega Pharma Belgium NV

Venecoweg 26

B-9810 Nazareth

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

BE168463

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

07/03/1995

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2022

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2022