SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sanalgin®, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet bevat 250 mg paracetamol, 250 mg propyfenazon en 46 mg coffeïne.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten
Uiterlijk: platte, ronde witte tabletten met op één zijde een breukstreep. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het oplossen makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Koorts en pijn bij griep en verkoudheid. Koorts en pijn na vaccinatie. Hoofdpijn. Kiespijn. Zenuwpijn. Spit. Spierpijn. Menstruatiepijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Volwassenen 1 tablet per keer, maximaal 3 tabletten per 24 uur.

Pediatrische patiënten
Niet geschikt voor kinderen.

Aanwijzingen voor gebruik
- De behandeling dient zo kort mogelijk te zijn
- Het toedieningsinterval moet tenminste 4 uur bedragen.
- Niet gebruiken in combinatie met andere paracetamol bevattende producten.
- Het gelijktijdig gebruik met andere NSAIDs dient te worden vermeden.
- De aangegeven dosering per dag (24 uur) niet overschrijden vanwege het risico op ernstige schade aan de lever (zie rubriek 4.4 en 4.9).
- Afhankelijk van het weer opkomen van de symptomen (koorts en pijn) is herhaalde toediening toegestaan.
- Als de pijn langer dan 5 dagen of de koorts langer dan 3 dagen aanhoudt of erger wordt, of als er zich andere verschijnselen voordoen, dient de behandeling te worden gestopt en een arts te worden geraadpleegd.

Speciale populaties:
Nierinsufficiëntie
In geval van onvoldoende werking van de nieren (nierinsufficiëntie), dient de dosis te worden verlaagd:

Glomerulaire filtratiesnelheid	Dosis

10-50 ml/min	500 mg paracetamol/ 6 uur
<10 ml/min	500 mg paracetamol / 8 uur

Leverinsufficiëntie
Voor patiënten met onvoldoende werking van de lever (leverinsufficiëntie) of het Syndroom van Gilbert, dient de dosis te worden verlaagd of het toedieningsinterval te worden verlengd.

Overig
De effectieve dagelijkse dosis paracetamol mag niet hoger zijn dan 60 mg/kg/dag (tot 2 g) in de volgende situaties:
- volwassenen die minder dan 50 kg wegen
- milde tot matige leverinsufficiëntie, Syndroom van Gilbert (familiaire niet-hemolytische geelzucht)
- uitdroging
- chronische ondervoeding
- chronisch alcoholisme

Wijze van toediening
Tabletten uiteen laten vallen in een ruime hoeveelheid water, goed omroeren en opdrinken.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, andere pyrazolinonderivaten, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Afwijkingen in het bloedbeeld.
- Het eerder optreden van gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van NSAID gebruik.
- Actief, of eerder herhaaldelijk optredende maagzweer/-bloeding (twee of meer duidelijke periodes van bewezen ulceratie of bloeding).
- Derde trimester van de zwangerschap.
- Ernstig hartfalen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De aanbevolen dosis dient niet te worden overschreden.

Langdurig of frequent gebruik van producten met paracetamol en propyfenazon wordt ontmoedigd.

In verband met de aanwezigheid van paracetamol in het geneesmiddel gelden de volgende waarschuwingen/bijzondere voorzorgen:
- Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van paracetamol aan patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, milde tot matige leverinsufficiëntie (incl. Syndroom van Gilbert), ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh>9), acute hepatitis, gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die invloed hebben op de leverfunctie, glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie, hemolytische anemie, alcoholmisbruik, uitdroging en chronische ondervoeding.
- De patiënten moeten het advies krijgen om geen andere producten gelijktijdig te gebruiken die ook paracetamol bevatten.
- Het in één keer innemen van meerdere dagelijkse doses kan ernstige schade aan de lever toebrengen; in dergelijke gevallen komt bewusteloosheid niet voor. Er dient echter wel direct medische hulp te worden ingeroepen, zelfs wanneer de patiënt zich goed voelt, vanwege het risico op irreversibele schade aan de lever (zie rubriek 4.9). Langdurig gebruik kan leiden tot schade en dient alleen onder medisch toezicht plaats te vinden.
- Bij jongeren die worden behandeld met 60 mg/kg/dag paracetamol is de combinatie met een ander antipyreticum niet toegestaan, behalve bij gebrek aan effectiviteit.

- Het gevaar van overdosering is groter bij patiënten met niet-cirrhotische alcoholische leveraandoeningen. In geval van chronisch alcoholisme is voorzichtigheid geboden. De dagelijkse dosis mag dan de 2 gram niet overschrijden. Gedurende de behandeling met paracetamol mag geen alcohol worden gebruikt.
- In geval van hoge koorts, verschijnselen van secundaire infectie of persistentie van de symptomen dient de behandeling te worden heroverwogen.
- Na langdurig gebruik (> 3 maanden) van analgetica met inname om de dag of vaker, kan hoofdpijn ontstaan of verergeren. Hoofdpijn die is veroorzaakt door overmatig gebruik van analgetica (middelenafhankelijke hoofdpijn) moet niet worden behandeld door de dosis te verhogen. In die gevallen dient het gebruik van analgetica in overleg met een arts te worden gestaakt.
- Voorzichtigheid is geboden bij astmatische patiënten die gevoelig zijn voor acetylsalicylzuur, omdat lichte bronchospasmen zijn gemeld als kruisreactie na gebruik van paracetamol.
- Bij patiënten met een toestand van glutathion-depletie zoals bij sepsis, kan het gebruik van paracetamol het risico op metabole acidose verhogen (zie rubriek 4.9).
- 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.

In verband met de aanwezigheid van propyfenazon in het geneesmiddel gelden de volgende waarschuwingen/bijzondere voorzorgen:
Het gebruik van propyfenazon kan de vruchtbaarheid van vrouwen nadelig beïnvloeden en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die problemen hebben bij het zwanger worden of die onvruchtbaarheidsonderzoeken ondergaan, moet onthouding van Sanalgin overwogen worden.

Bij patiënten met de zelden voorkomende glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie kan door gebruik van producten die propyfenazon bevatten hemolytische anemie optreden.
Bij patiënten met een gestoorde bloedaanmaak dient het bloedbeeld regelmatig te worden gecontroleerd, omdat een mogelijk effect op de bloedaanmaak (o.a. leukopenie) niet uit te sluiten is. Propyfenazon is namelijk verwant aan stoffen waarbij een mogelijk effect op het bloedbeeld is aangetoond. Bij het optreden van laesies van het mond- en keelslijmvlies, keelpijn en/of koorts dient de therapie onmiddellijk gestaakt te worden.

Bij daarvoor gepredisponeerde patiënten kunnen in zeer zeldzame gevallen bronchospasmen worden uitgelokt.

Propyfenazon is in relatie gebracht met acute aanvallen van porfyrie en is niet veilig in patiënten met porfyrie.

<u>Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten</u>
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hypertensie en/of hartfalen in de anamnese, omdat vochtretentie en oedeem zijn gemeld in samenhang met NSAID-therapie.

<u>Gastro-intestinale effecten</u>
Het gebruik van Sanalgin met andere NSAIDs inclusief selectieve COX-2 remmers dient te worden vermeden.

Ouderen:
Ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAIDs, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, welke fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie:

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie, welke fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van alle NSAIDs gedurende ieder moment van de behandeling, met of zonder waarschuwende symptomen of het eerder optreden van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen. Het risico van gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie is groter bij hogere NSAID doseringen, het eerder optreden van ulceratie, met name indien gecompliceerd door bloeding en perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling te starten met de laagste beschikbare dosering. Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpomp-remmers) dient bij deze patiënten overwogen te worden alsmede ook bij patiënten die tegelijkertijd lage doseringen acetylsalicylzuur nodig hebben of andere geneesmiddelen gebruiken die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie rubriek 4.5).
Patiënten die eerder last hadden van gastro-intestinale toxiciteit, met name bij ouderen, dienen ieder ongebruikelijk abdominaal symptoom (met name bloeding) te melden, met name in het begin van de behandeling.
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico van ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropname-remmers en middelen die de plaatjesaggregatie tegengaan zoals acetylsalicylzuur.
Wanneer gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die Sanalgin krijgen, dient behandeling gestopt te worden.

NSAIDs dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met gastro-intestinale ziekten in de anamnese (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn) aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, inclusief exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse, zijn zeer zelden gemeld in samenhang met het gebruik van NSAIDs (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het grootste risico te lopen op deze reacties bij het begin van de behandeling: in de meerderheid van de gevallen begon de reactie binnen de eerste maand van de behandeling. Behandeling met Sanalgin dient gestopt te worden bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, mucosale lesies of ieder ander signaal van overgevoeligheid.

In verband met de aanwezigheid van coffeïne in het geneesmiddel gelden de volgende waarschuwingen/bijzondere voorzorgen:
Met de potentiële nadelen van coffeïne in deze producten moet rekening gehouden worden bij patiënten met ulcus pepticum in de anamnese, alsmede bij patiënten met epileptische aandoeningen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met paracetamol
Farmacodynamische interacties
Het anticoagulerende effect van warfarine en coumarines kan toenemen bij langdurig, regelmatig gebruik van paracetamol met een verhoogd risico op bloedingen tot gevolg. Er is geen significant effect, wanneer incidenteel een dosis wordt ingenomen.

Farmacokinetische interacties
Bij chronisch alcoholmisbruik kan een overdosering met paracetamol ernstiger verlopen door verhoogde en versnelde vorming van toxische metabolieten.

Effect van andere geneesmiddelen op paracetamol
Paracetamol wordt gemetaboliseerd in de lever door de conjugatie enzymen UGT1A1, SULT1A1, en NAT en in beperkte mate door Cytochroom P450 (CYP) 2E1 en 2D6 (~5%).

Paracetamol kan daardoor interacties aangaan met andere geneesmiddelen die dezelfde metabolismeroute volgen of die route kunnen remmen of induceren.

Bij gebruik van stoffen die leverenzymen induceren, zoals rifampicine, barbituraten, tricyclische antidepressiva en St. Janskruid, kan een overdosering met paracetamol ernstiger verlopen door verhoogde en versnelde vorming van toxische metabolieten. Bij rifampicine en sommige anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, primidon) is gebleken dat de AUC van paracetamol in plasma met 60% afneemt en de hepatotoxiciteit van een overdosis paracetamol kan verergeren als gevolg van toegenomen en snellere vorming van toxische metabolieten.

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij gelijktijdige inname met enzym-inducerende middelen (zie rubriek 4.9).

In geval van gelijktijdige behandeling met probenecide dient de dosis paracetamol te worden verlaagd, omdat probenecide de klaring van paracetamol met 50% vermindert doordat het de conjugatie van paracetamol met glucuronzuur verhindert.

Salicylamide kan de halfwaardetijd van paracetamol verlengen.

Isoniazide zorgt voor een afname van de klaring van paracetamol, wat mogelijk de werking en/of toxiciteit van paracetamol versterkt, door verhindering van metabolisme in de lever.

Gelijktijdige inname van geneesmiddelen die het legen van de maag vertragen, kunnen de absorptie en het begin van het effect van paracetamol vertragen.

De absorptiesnelheid van paracetamol kan worden verhoogd door metoclopramide of domperidon.

Cholestyramine vermindert de absorptie van paracetamol en moet daarom niet binnen een uur na de toediening van paracetamol worden ingenomen.

Effect van paracetamol op andere geneesmiddelen
Bij gelijktijdig, chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine komt neutropenie vaker voor, vermoedelijk door een verminderd metabolisme van zidovudine als gevolg van competitieve verhindering van conjugatie. Gelijktijdige inname van paracetamol en zidovudine zou daarom alleen op medisch advies plaats moeten vinden.

Paracetamol kan de halfwaardetijd van chlooramfenicol aanzienlijk doen toenemen. Controle van de plasmaspiegels van chlooramfenicol wordt aanbevolen bij combinatie van paracetamol met injecties met chlooramfenicol.

Gelijktijdige inname van paracetamol met lamotrigine zorgt voor afname van de biobeschikbaarheid van lamotrigine, waardoor de werking mogelijk afneemt door mogelijke inductie van metabolisme in de lever.

Verstoring van laboratoriumtesten
Paracetamol kan de urinezuurtest met wolfraamfosforzuur beïnvloeden, evenals de bloedsuikertest met glucose-oxidase-peroxidase.

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).

Interacties met propyfenazon
Anticoagulantia: NSAIDs kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4).

Corticosteroïden: toegenomen risico op gastro-intestinale ulceratie en bloeding (zie rubriek 4.4).

Plaatjesaggregatie-remmers en selectieve serotonine-heropname-remmers (SSRIs): toegenomen risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

Chronisch gebruik van prostaglandinesynthetaseremmers remt de trombocytenaggregatie-remmende werking van acetylsalicylzuur.

De plasmaspiegel van digoxine, fenytoïne, lithium, sulfonylureumderivaten en methotrexaat (verhoogde toxiciteit) kan worden verhoogd.

Prostaglandinesynthetaseremmers kunnen het effect van bloeddrukverlagende middelen verminderen en de nefrotoxiciteit van ACE-remmers, ciclosporine, tacrolimus of diuretica versterken.

Bij gelijktijdig gebruik van ontkroezende haarmiddelen kan het haar afbreken.

Ritonavir kan de plasmaspiegel van NSAIDs verhogen.

Convulsies kunnen optreden als gevolg van interactie met chinolonen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
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.

Er zijn aanwijzingen dat overmatig gebruik van coffeïne tijdens de zwangerschap kan leiden tot een laag geboortegewicht of een miskraam.

Remming van prostaglandine synthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandine synthese remmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling.
Het toedienen van prostaglandine synthese remmers in dieren, resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandine synthese remmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese.
Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap moet propyfenazon niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als propyfenazon wordt gebruikt bij 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.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap: alle prostaglandine synthese remmers kunnen de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)
- renale disfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot renaal falen met oligo-hydroamniose.

en kunnen de moeder en neonaat aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:
- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen
- remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Tengevolge hiervan is propyfenazon gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding
Paracetamol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen ongewenste effecten gemeld bij kinderen die borstvoeding kregen. Coffeïne wordt uitgescheiden in de moedermelk. Coffeïne zou geprikkeldheid bij de zuigeling kunnen veroorzaken maar dit is niet waarschijnlijk als de aanbevolen doseringen niet worden overschreden. Propyfenazon wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Sanalgin dient niet te worden gebruikt tijdens de lactatie.

Vruchtbaarheid
Er zijn enkele aanwijzingen dat middelen die de cyclo-oxygenase/prostaglandine synthese remmen, de vruchtbaarheid van vrouwen verminderen door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar door het staken van de behandeling.

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

Dit geneesmiddel heeft, voor zover bekend, geen invloed op de rijvaardigheid of de bekwaamheid om machines te gebruiken. Een effect is echter niet waarschijnlijk.

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequenties kunnen worden vermeld: Zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, < 1/10), soms (≥1/1.000, < 1/100), zelden (≥1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Zelden: agranulocytose (na langdurig gebruik), trombocytopenische purpura, leukopenie
Zeer zelden: pancytopenie
Niet bekend: hemolytische anemie.

Immuunsysteemaandoeningen
Zelden: allergieën (exclusief angio-oedeem)
Zeer zelden: overgevoeligheidsreactie (angio-oedeem, moeilijke ademhaling, zweten, misselijkheid, hypotensie, shock, anafylaxie), waardoor de behandeling moet worden gestaakt.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Zeer zelden: hypoglykemie

Psychische aandoeningen
Zelden: depressie, verwardheid, hallucinaties

Zenuwstelselaandoeningen
Zelden: duizeligheid (exclusief vertigo), tremor, hoofdpijn

Oogafwijkingen
Zelden: visusafwijkingen

Hartaandoeningen
Zelden: oedeem, hypertensie, hartfalen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Zeer zelden: bronchospasme bij patiënten die gevoelig zijn voor aspirine en andere NSAIDs (analgetisch astma)

Maagdarmstelselaandoeningen
Zelden: maagzweren, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, met name bij ouderen, misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting, heamatemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4), gastritis.

*Lever- en galaandoeningen**
Zelden: afwijkende leverfunctie, leverfalen, levernecrose, geelzucht
Zeer zelden: hepatotoxiciteit

Huid- en onderhuidaandoeningen
Zelden: pruritus, uitslag, zweten, purpura, urticaria
Zeer zelden: exantheem, ernstige huidreacties
Niet bekend: acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEO), toxische necrolyse (TEN), geneesmiddelgeïnduceerde dermatose, Stevens-Johnson-syndroom

Nier- en urinewegaandoeningen
Zeer zelden: steriele pyurie (troebele urine) en renale bijwerkingen (ernstige nierfunctiestoornis, interstitiële nefritis, hematurie, anuresis)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsaandoeningen
Zelden: malaise, pyrexie, sedatie, niet nader gespecificeerde geneesmiddeleninteractie.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties
Zelden: overdosering en vergiftiging

**Lever- en galaandoeningen*
Leverbeschadiging is mogelijk bij kinderen die éénmalig 150 mg/kg of meer paracetamol hebben ingenomen. Bij volwassenen is leverbeschadiging na chronisch gebruik van 3-4 gram paracetamol per dag gerapporteerd (zie rubriek 4.9). Bij glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD) deficiëntie kan hemolyse optreden.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Voor paracetamol is er een risico op vergiftiging, met name bij ouderen, kleine kinderen, patiënten met leveraandoeningen, bij gevallen van chronisch alcoholisme, patiënten met chronische ondervoeding en bij patiënten die enzym-inducerende middelen gebruiken. Overdosering kan fataal zijn. Zie ook rubriek 5.2.

Leverbeschadiging is mogelijk bij volwassenen of kinderen die éénmalig 150 mg/kg of meer paracetamol hebben ingenomen. Bij patiënten met risicofactor(en) – zoals patiënten met leveraandoeningen, chronisch alcoholisme, ondervoeding, het gebruik van enzym -inducerende middelen- is leverbeschadiging mogelijk bij eenmalige inname vanaf 100 mg/kg paracetamol.

Symptomen:
De eerste symptomen van een paracetamolintoxicatie zijn misselijkheid, braken, anorexie, bleekheid en abdominale pijn en deze symptomen treden gewoonlijk binnen 24 uur na inname op. De conditie van de patiënt kan verbeteren, maar een milde pijn in de buik kan een indicatie zijn van leverschade. Vanaf een overdosis paracetamol van 150 mg/kg kan matige leverschade ontstaan als gevolg van hepatische cytolyse. Vanaf 200 mg/kg kan ernstige leverschade ontstaan, resulterend in hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie, welke kunnen leiden tot coma en dood. Gelijktijdig zijn verhoogde spiegels van hepatische transaminasen (AST, ALT), lactaat dehydrogenase en bilirubine waargenomen samen met een verlengde prothrombinetijd die 12 tot 48 uur na toediening kunnen verschijnen. Klinische verschijnselen van leverbeschadiging worden gewoonlijk voor het eerst zichtbaar na twee dagen, en bereiken een maximum na 4 tot 6 dagen. Ook als er geen ernstige leverschade is kan acuut nierfalen met acute tubulaire necrose voorkomen.

Spoedbehandeling:
- Bij inname vanaf 150 mg/kg paracetamol of bij inname van 100 mg/kg bij patiënten met risicofactor(en), onmiddellijke ziekenhuisopname, zelfs als er geen symptomen van overdosering aanwezig zijn.
- Na overdosering dient voor de start van de behandeling zo snel mogelijk een bloedmonster te worden afgenomen ter bepaling van het paracetamol gehalte. De paracetamolconcentratie in het bloed is indicatief voor de mate van intoxicatie vanaf 4 uur na blootstelling. Voor die tijd zijn bloedmonsters alleen bruikbaar ter bevestiging van de blootstelling.
- In geval van een grote overdosering, mogelijk leidend tot een ernstige intoxicatie, kan absorptieverminderende therapie worden toegepast: maagspoeling indien uitvoerbaar binnen 1 uur na inname, en toediening van geactiveerde kool.
- De behandeling omvat toediening van het antidotum N-acetylcysteïne (NAC), intraveneus of oraal (dan geen geactiveerde kool toedienen!), indien mogelijk voor het 6-8e uur na inname. NAC kan echter zelfs tot 36 uur na inname de prognose verbeteren indien de paracetamolconcentratie nog aantoonbaar is. De verdere behandeling is symptomatisch. In geval van overgevoeligheid voor NAC kan de toediening van DL-methionine overwogen worden.
- Levertesten dienen te worden uitgevoerd aan het begin van de behandeling en iedere 24 uur te worden herhaald. In de meeste gevallen zullen de hepatische transaminasen binnen enkele weken terugkeren tot normaal met volledig herstel van de leverfunctie. In zeer zeldzame gevallen kan echter levertransplantatie noodzakelijk zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, paracetamol combinaties excl. psycholeptica
ATC-code: N02BE51

Paracetamol en propyfenazon zijn anti-pyretische analgetica. Propyfenazon en paracetamol hebben een additief analgetisch effect. De combinatie heeft geen antiflogistische werking.

Het werkingsmechanisme van paracetamol is tot nu toe niet volledig opgehelderd. Het effect lijkt te berusten op remming van het enzym prostaglandine-synthetase, maar juist het ontbreken van een ontstekingsremmend effect kan hierdoor niet worden verklaard. Mogelijk speelt de verdeling

van paracetamol over het lichaam en dus de plaats waar remming van prostaglandine-synthetase plaatsvindt ook een rol. Propyfenazon behoort tot de prostaglandinesynthetaseremmers, ook bekend als NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs).

Coffeïne stimuleert het centrale zenuwstelsel. Coffeïne kan het analgetisch effect van paracetamol versterken.

De werking van Sanalgin treedt snel na inname in en houdt enige uren aan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Paracetamol

Absorptie
Na orale toediening wordt paracetamol snel en bijna volledig geabsorbeerd. De maximale concentratie wordt na 30 minuten tot 2 uur bereikt, afhankelijk van de formulering en de voedingsstatus (paracetamol mag onafhankelijk van voedsel worden ingenomen). De gemiddelde biologische beschikbaarheid na orale toediening is circa 80% wegens de eerste leverpassage, onafhankelijk van de dosis. De absorptie vanuit zetpillen verloopt langzamer en onvolledig.

Distributie
Het verdelingsvolume van paracetamol bedraagt ca. 1 l/kg lichaamsgewicht. Bij therapeutische doseringen is de plasma-eiwitbinding te verwaarlozen. De concentratie in speeksel en moedermelk is gerelateerd aan de concentratie in plasma.

Biotransformatie
Biotransformatie is nagenoeg de enige route waarlangs paracetamol wordt uitgescheiden. Paracetamol wordt bij volwassenen in de lever geconjugeerd met glucuronzuur door uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase (UGT) 1A1 (ca. 60%), sulfaat (ca. 35%) door sulfotransferase (SULT) 1A1 en cysteïne door N-acetylcysteïne transferase (NAT) (circa 3%). Een klein deel (~5%) van de paracetamol wordt in het lichaam met behulp van cytochroom P-450 (CYP) 2E1 en 2D6 omgezet in een zeer reactieve metaboliet (N-acetyl-p-benzoquinonimine) die normaliter snel wordt geïnactiveerd door conjugatie met glutathion. Overdosering kan de glutathionvoorraad uitputten en zo leiden tot acute leverbeschadiging.

Eliminatie
Paracetamol wordt hoofdzakelijk uitgescheiden met de urine. 90% van de ingenomen dosis wordt via de nieren binnen 24 uur uitgescheiden, voornamelijk in de vorm van het glucuronide (60-80%) en het sulfaatconjugaat (20-30%) en ca. 5% onveranderd. De eliminatiehalfwaardetijd varieert van 1 tot 4 uur met een gemiddelde van 2,3 uur in gezonde vrijwilligers. De totale lichaamsklaring bedraagt 5 ml/min/kg lichaamsgewicht. De renale klaring is circa 10 ml/min.

Propyfenazon

Absorptie
Propyfenazon wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. De maximale concentratie wordt 30 minuten na inname bereikt.

Distributie
De plasma-eiwitbinding is gering (ca. 10%). Propyfenazon passeert de placenta en gaat in de moedermelk over.

Biotransformatie
Bij therapeutische doses wordt propyfenazon overwegend door de lever gemetaboliseerd. De belangrijkste metaboliet in urine (80%) is N-desmethyl-propyfenazon.

Eliminatie
De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 90 minuten. Propyfenazon wordt binnen 24 uur vrijwel volledig door de nieren geëlimineerd, overwegend in de vorm van glucuronzuur-

conjugaten; onveranderde propyfenazon komt slechts in ca. 1 % in de urine voor. Bij lever- en nierinsufficiëntie kunnen de biotransformatie en eliminatie van propyfenazon verminderd zijn.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie
Bij patiënten die lijden aan nieraandoeningen werden geen veranderingen in de kinetiek aangetroffen voor paracetamol. Ernstige nieraandoeningen leiden wel tot een accumulatie van farmacologisch niet-actieve paracetamol-conjugaten. In geval van onvoldoende werking van de nieren (nierinsufficiëntie), dient de dosis te worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten die lijden aan leveraandoeningen werden geen veranderingen in de kinetiek aangetroffen, behalve bij patiënten die lijden aan ernstige leveraandoeningen. Bij een verminderde leverfunctie daalt de totale lichaamsklaring hetgeen suggereert dat de metabole klaring nagenoeg gelijk is aan de totale lichaamsklaring. Voor patiënten met onvoldoende werking van de lever (leverinsufficiëntie) of het Syndroom van Gilbert dient de dosis te worden verlaagd of het toedieningsinterval te worden verlengd.

Pediatrische populatie
Bij neonaten en kinderen tot 12 jaar is sulfaatconjugatie de overwegende eliminatieroute en vindt glucuronidering in mindere mate plaats dan bij volwassenen het geval is. De totale eliminatiecapaciteit bij kinderen is als gevolg van een verhoogde sulfateringscapaciteit echter globaal vergelijkbaar met die van volwassenen.

Andere speciale populaties
- Bij patiënten die lijden aan schildklier- en maagdarmaandoeningen werden geen veranderingen in de kinetiek aangetroffen.
- Bij ouderen is de conjugatiecapaciteit onveranderd.

5.3 Gegevens uit het 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

Aardappelzetmeel, stearinezuur (E570), magnesiumstearaat (E572), talk (E553b), natriumzetmeelglycolaat, crospovidon (E1202), gelatine (E441).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C . Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 Tabletten in doordrukstrips van PVC/aluminium.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

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

Remark Pharma
Industrieweg 24
7949 AK Rogat

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanalgin tabletten zijn in het register ingeschreven onder nummer RVG 01400.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 april 1970
Datum van laatste verlenging: 22 april 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 24 juli 2023