

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Saridon.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Saridon bevat per tablet 250 mg paracetamol, 150 mg propyfenazon en 50 mg coffeïne.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Pediatrische patiënten*

Niet geschikt voor kinderen.

*Volwassenen:* zo nodig 1-2 tabletten per keer, maximaal 6 tabletten (maximaal 3000 mg paracetamol) per 24 uur.

##### Aanwijzingen voor gebruik

- De behandeling dient zo kort mogelijk te zijn.
- De tijdsduur tussen twee innames dient tenminste 4 uur te 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 / 6 uur
< 10 ml/min	500 mg / 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/dag) 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

Saridon tabletten doorslikken met voldoende water of in een ruime hoeveelheid water uiteen laten vallen, goed roeren en opdrinken. De inname van paracetamol met voedsel en vocht heeft geen invloed op de werkzaamheid van het geneesmiddel.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor paracetamol, propyfenazon of andere pyrazolinonderivaten en/of coffeïne 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 en veelvuldig gebruik van producten met paracetamol en propyfenazon wordt ontraden.

*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).
- 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 en andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme). Indien HAGMA als gevolg van pyroglutamine acidose wordt vermoed, wordt onmiddellijke stopzetting van het gebruik van paracetamol en nauwgezette controle aanbevolen. Meting van 5-oxoprolin in de urine kan nuttig zijn om pyroglutamine acidose vast te stellen als onderliggende oorzaak van HAGMA bij patiënten met meerdere risicofactoren.

*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 Saridon 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.

#### Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

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

#### Gastro-intestinale effecten

Het gebruik van Saridon 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 corticosteroiden, 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 Saridon 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 Saridon 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.

*Waarschuwing in verband met de lactose in dit geneesmiddel.*

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose- galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **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 metaboliseroute 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 Overdosering).

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.

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).

#### *Verstoring van laboratoriumtesten*

Paracetamol kan de urinezuurtest met wolframfosforzuur beïnvloeden, evenals de bloedsuikertest met glucose-oxidase-peroxidase.

#### 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, sulfonyleureumderivaten 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. Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van Saridon 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 saridon in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als Saridon 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. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan naproxen worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met naproxen moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld. Tijdens het derde trimester van de zwangerschap, kunnen alle prostaglandine synthese remmers de foetus blootstellen aan:

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

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

Ten gevolge hiervan is Saridon 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. Saridon 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 gebruiken**

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van Saridon op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken. Een effect is echter niet waarschijnlijk.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden (0,1% of minder, maar meer dan 0,01%) zijn waargenomen: agranulocytose (na langdurig gebruik), trombocytopenische purpura en hemolytische anemie.

##### Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden (0,01% en minder) is anafylaxie beschreven.

##### Lever- en galaandoeningen:

Hoeveelheden van 6 gram paracetamol kunnen reeds leverbeschadiging geven, grotere hoeveelheden veroorzaken irreversibele levernecrose. Leverbeschadiging na chronisch gebruik van 3-4 gram paracetamol per dag is gerapporteerd.

#### Huid en onderhuidaandoeningen:

Zeer zelden werden ernstige vormen van huidreacties gerapporteerd. Uitslag, pruritus, urticaria, allergisch (angio)oedeem, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis, geneesmiddel geïnduceerde dermatose, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse (mogelijk met fatale gevolgen).

#### Nier- en urinewegaandoeningen:

Een enkele maal is interstitiële nefritis na zeer langdurig gebruik van hoge doses waargenomen.

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Koorts is gemeld.

#### Metabolisme- en voedingsstoornissen:

metabole acidose met verhoogde anion gap met -frequentie “niet bekend” (frequentie kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens);

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### Metabole acidose met verhoogde anion gap

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

#### 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.

## **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. Gelijkijdig 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 prostaglandinesynthetase 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 Saridon treedt snel na opname 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.

**DISTRIBUTIE:** Het verdelingsvolume van paracetamol bedraagt ca. 1 l/kg lichaamsgewicht. Bij therapeutische doseringen is de plasma-eiwitbinding te verwaarlozen.

**METABOLISME:** Paracetamol wordt bij volwassenen in de lever geconjugeerd met glucuronzuur (ca. 60%), sulfaat (ca. 35%) en cysteïne (ca. 3%). 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 eliminatie bij kinderen is als gevolg van een verhoogde sulfateringscapaciteit echter globaal vergelijkbaar met die van volwassenen.

**ELIMINATIE:** Paracetamol wordt uitgescheiden met de urine, voornamelijk in de vorm van het glucuronide en het sulfaatconjugaat en ca. 5% onveranderd. De eliminatiehalfwaardetijd varieert van 1 tot 4 uur.

#### PROPYFENAZON

**ABSORPTIE:** Propyfenazon wordt na orale toepassing 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.

**METABOLISME:** 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 glucuronzuurconjugaten; onveranderde propyfenazon komt slechts in ca. 1% in de urine voor.

Bij lever- of nierinsufficiëntie kunnen de biotransformatie en eliminatie van propyfenazon verminderd zijn.

### **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 EIGENSCHAPPEN**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, melkeiwitten, zetmeel, talk, magnesiumstearaat, colloïdaal siliciumoxide.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Saridon tabletten zijn 5 jaar houdbaar.

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

Saridon tabletten niet boven 25°C bewaren.

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

5, 10, 20, 30, 40 en 50 tabletten in doordrukstrips.

### **6.6 Instructies voor gebruik en verwerking**

Geen bijzonderheden.

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

Bayer B.V.  
Siriusdreef 36  
2132 WT Hoofddorp  
Nederland

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

RVG 03780

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 januari 1983

Datum van laatste verlenging: 20 januari 2013

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 31 januari 2025