

**DAFALGAN®**

UPSA Switzerland AG

**Zusammensetzung****Wirkstoffe**

Paracetamol.

**Hilfsstoffe****Brausetabletten mit Bruchrille (teilbar) zu 500 mg Paracetamol**

Citronensäure, wasserfrei (E 330), Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, wasserfrei (E 500), 300,00 mg Sorbitol (E 420), Docusat-Natrium, Povidon, Saccharin-Natrium (E 954), 60,606 mg Natriumbenzoat (E 211).

Eine Brausetablette zu 500 mg Paracetamol enthält 412,3 mg Natrium.

**Brausetabletten mit Zierrille zu 1 g Paracetamol**

Citronensäure, wasserfrei (E 330), Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, wasserfrei (E 500), 252,20 mg Sorbitol (E 420), Docusat-Natrium, Povidon, 120,0 mg Natriumbenzoat (E 211), 39,0 mg Aspartam (E 951), Acesulfam-Kalium (E 950); Grapefruitaroma, Orangenaroma.

Eine Brausetablette zu 1 g Paracetamol enthält 565,5 mg Natrium.

**Filmtabletten zu 1 g Paracetamol**

Tablettenkern: Hydroxypropylcellulose (E 463), Croscarmellose-Natrium (E 468), hochdisperses, hydrophobes Siliciumdioxid, Glyceroldibehenat, Magnesiumstearat.

Filmüberzug: Hypromellose, mittelkettige Triglyzeride, Polydextrose, Calciumkarbonat.

Eine Filmtablette enthält ca. 1 mg Natrium.

**Kindersirup zu 30 mg Paracetamol pro 1 ml (Messlöffel mit Graduierung nach Körpergewicht von 2 kg bis 16 kg in Abständen von 1 kg)**

Macrogol 6000, 335 mg Saccharose, Saccharin-Natrium (E 954), Kaliumsorbat (E 202), Karamell-Vanille-Aroma (enthält 1,46 mg Propylenglycol (E 1520)), Citronensäure, wasserfrei (E 330), gereinigtes Wasser. 1 ml Kindersirup enthält 0,17 mg Natrium.

**Suppositorien zu 80 mg Paracetamol**

Hartfett mit Zusatzstoffen (enthält max. 9,2 mg Sojalecithin je Zäpfchen).

**Suppositorien zu 150 mg Paracetamol**

Hartfett mit Zusatzstoffen (enthält max. 8,5 mg Sojalecithin je Zäpfchen).

**Suppositorien zu 300 mg Paracetamol**

Hartfett mit Zusatzstoffen (enthält max. 10 mg Sojalecithin je Zäpfchen).

**Suppositorien zu 600 mg Paracetamol**

Hartfett mit Zusatzstoffen (enthält max. 16 mg Sojalecithin je Zäpfchen).

**Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Brausetabletten zu 500 mg oder 1 g Paracetamol.

Filmtabletten zu 1 g Paracetamol.

Kindersirup zu 30 mg Paracetamol pro 1 ml.

Zäpfchen zu 80 mg, 150 mg, 300 mg oder 600 mg Paracetamol.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten****Brausetabletten (500 mg/1 g), Filmtabletten (1 g) und Sirup:**

Behandlung von leichten bis mässig starken Schmerzen (Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Schmerzen im Bereich von Gelenken und Bändern, Rückenschmerzen, Schmerzen während der Menstruation, Schmerzen nach Verletzungen, Schmerzen bei Erkältungskrankheiten). Symptomatische Behandlung von Fieber.

**Filmtabletten (1 g), Brausetabletten (1 g):**

Symptomatische Behandlung von Arthroseschmerzen.

**Suppositorien:**

Die Suppositorien können bei leichten bis mittelstarken Schmerzen (Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Schmerzen im Bereich von Gelenken und Bändern, Rückenschmerzen, Schmerzen während der Menstruation, Schmerzen nach Verletzungen, Schmerzen bei Erkältungskrankheiten) angewendet werden. Sie können auch symptomatisch bei Fieber angewendet werden.

**Dosierung/Anwendung**

Die maximale Tagesdosis von 4'000 mg Paracetamol darf nicht überschritten werden. Die maximale Tagesdosis für Kinder von 9 bis 12 Jahren beträgt 2'000 mg. Kinder unter 9 Jahren erhalten niedrigere Dosierungen (siehe Tabelle), die streng beachtet werden müssen.

Um das Risiko einer Überdosierung zu verhindern, sollte sichergestellt werden, dass andere Arzneimittel, die gleichzeitig genommen werden, kein Paracetamol enthalten. Die maximale kontinuierliche Anwendungsdauer für Kinder bis 12 Jahren beträgt ohne ärztliche Konsultation 3 Tage.

**Brausetabletten mit Bruchrille (teilbar) zu 500 mg**

Bei Kindern (&lt;12 Jahre) muss die Dosis entsprechend dem Körpergewicht bestimmt werden. Das minimale Gewicht von Patienten &gt;12 Jahren muss beachtet werden.

| Gewicht (Alter)                      | Empfohlene Einzeldosis               | Maximale Tagesdosis    |
|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| 22-30 kg<br>(6-9 Jahre)              | 300-500 mg<br>= ½-1 Tabl. pro Gabe   | 1,5 g<br>= 3 Tabletten |
| 30-40 kg<br>(9-12 Jahre)             | 400-600 mg<br>= 1 Tabl. pro Gabe     | 2 g<br>= 4 Tabletten   |
| >40 kg<br>(>12 Jahre und Erwachsene) | 500-1'000 mg<br>= 1-2 Tabl. pro Gabe | 4 g<br>= 8 Tabletten   |

Zwischen den Einzeldosen ist ein Zeitabstand von 4-8 Std. (Erwachsene) oder 6-8 Std. (Kinder) einzuhalten.

Die Brausetabletten sollen in einem grossen Glas Wasser aufgelöst werden, damit eine klare Lösung entsteht. Tabletten nicht zerkauen oder schlucken.

**Brausetabletten mit Zierrille zu 1 g**

| Gewicht (Alter)                      | Empfohlene Einzeldosis    | Maximale Tagesdosis  |
|--------------------------------------|---------------------------|----------------------|
| >50 kg<br>(>15 Jahre und Erwachsene) | 1 g<br>= 1 Tabl. pro Gabe | 4 g<br>= 4 Tabletten |

Zwischen den Einzeldosen ist ein Zeitabstand von 4-8 Stunden einzuhalten.

In einem grossen Glas Wasser auflösen, damit eine klare Lösung entsteht. Tabletten nicht zerkauen oder schlucken.

Die Brausetabletten zu 1 g dürfen an der Zierrille nicht geteilt werden.

Dafalgan Brausetabletten 1 g sollen von Erwachsenen oder Kindern unter 50 kg nicht eingenommen werden, da dies zu einer Überdosierung (mehr als die empfohlene Dosis) und somit zu einer Leberschädigung führen kann.

**Filmtabletten zu 1 g**

| Gewicht (Alter)                      | Empfohlene Einzeldosis    | Maximale Tagesdosis  |
|--------------------------------------|---------------------------|----------------------|
| >50 kg<br>(>15 Jahre und Erwachsene) | 1 g<br>= 1 Tabl. pro Gabe | 4 g<br>= 4 Tabletten |

Zwischen den Einzeldosen ist ein Zeitabstand von 4-8 Stunden einzuhalten.

Die ganzen Filmtabletten sollen zusammen mit etwas Flüssigkeit (z.B. Wasser, Milch, Fruchtsaft) geschluckt werden. Die eingeprägte Kerbe ist nicht zur Teilung der Tablette oder zur Halbierung der Dosis vorgesehen.

Dafalgan Filmtabletten 1 g sollen von Erwachsenen oder Kindern unter 50 kg nicht eingenommen werden, da dies zu einer Überdosierung (mehr als die empfohlene Dosis) und somit zu einer Leberschädigung führen kann.

**Kindersirup**

Bei Kindern muss die Dosis entsprechend dem Körpergewicht bestimmt werden.

| Gewicht (Alter)          | Empfohlene Einzeldosis                   | Maximale Tagesdosis           |
|--------------------------|--|-------------------------------|
| 7-10 kg<br>(6-12 Monate) | 100-150 mg<br>(Messlöffel mit kg-Angabe) | 500 mg<br>= 3(-4) Einzeldosen |
| 10-15 kg<br>(1-3 Jahre)  | 150-200 mg<br>(Messlöffel mit kg-Angabe) | 750 mg<br>= 3(-4) Einzeldosen |
| 15-22 kg<br>(3-6 Jahre)  | 200-300 mg<br>(Messlöffel mit kg-Angabe) | 1 g<br>= 3(-4) Einzeldosen    |
| 22-30 kg<br>(6-9 Jahre)  | 300-500 mg<br>(Messlöffel mit kg-Angabe) | 1,5 g<br>= 3(-4) Einzeldosen  |
| 30-40 kg<br>(9-12 Jahre) | 400-600 mg<br>(Messlöffel mit kg-Angabe) | 2 g<br>= 3(-4) Einzeldosen    |

Messlöffel-Graduierung: von 2 bis 16 kg Körpergewicht in 1 kg Abständen:

Dies entspricht z.B. für

8 kg = 120 mg Paracetamol (= 4 ml)

12 kg = 180 mg Paracetamol (= 6 ml)

16 kg = 240 mg Paracetamol (= 8 ml)

Zwischen den Einzeldosen ist ein Zeitabstand von 6-8 Std. einzuhalten.

Überdosierung kann zu sehr schweren Leberschäden führen.

Der Messlöffel ist beim Abmessen senkrecht zu halten.

Der Messlöffel darf nur für Dafalgan Sirup verwendet werden und ist nach jeder Anwendung gut zu spülen.

**Suppositorien****Kinder:**

bis 6 Monate: Suppositorien zu 80 mg.

6 Monate - 1 Jahr: Suppositorien zu 80 mg und zu 150 mg.

1-3 Jahre: Suppositorien zu 150 mg.

3-6 Jahre: Suppositorien zu 150 mg und zu 300 mg.

6-9 Jahre: Suppositorien zu 300 mg.

9-12 Jahre: Suppositorien zu 300 mg und zu 600 mg.

>12 Jahre und Erwachsene: Suppositorien zu 600 mg.

Bei Kindern (<12 Jahre) muss die Dosis entsprechend dem Körpergewicht bestimmt werden. Das minimale Gewicht von Patienten >12 Jahren muss beachtet werden. Bei Kindern ist die empfohlene Dosis von Paracetamol Suppositorien ca. 60 mg/kg/Tag, aufgeteilt in 4 Gaben à je ca. 15 mg/kg pro Einzeldosis.

| Gewicht (Alter)                      | Empfohlene Einzeldosis  | Maximale Tagesdosis                                       |
|--------------------------------------|---|---|
| 5-7 kg<br>(bis 6 Monate)             | 70-100 mg<br>= 1 Supp. zu 80 mg                               | 320 mg<br>(4 Supp. zu 80 mg)                              |
| 7-10 kg<br>(6-12 Monate)             | 100-150 mg<br>= 1-2 Supp. zu 80 mg<br>oder 1 Supp. zu 150 mg  | 480 mg<br>(6 Supp. zu 80 mg<br>oder 3 Supp. zu 150 mg)    |
| 10-15 kg<br>(1-3 Jahre)              | 150-200 mg<br>= 1 Supp. zu 150 mg                             | 600 mg<br>(4 Supp. zu 150 mg)                             |
| 15-22 kg<br>(3-6 Jahre)              | 200-300 mg<br>= 1-2 Supp. zu 150 mg<br>oder 1 Supp. zu 300 mg | 900 mg<br>(6 Supp. zu 150 mg<br>oder 3 Supp. zu 300 mg)   |
| 22-30 kg<br>(6-9 Jahre)              | 300-500 mg<br>= 1-2 Supp. zu 300 mg                           | 1'500 mg (5 Supp. zu 300 mg)                              |
| 30-40 kg<br>(9-12 Jahre)             | 400-600 mg<br>= 1-2 Supp. zu 300 mg<br>oder 1 Supp. zu 600 mg | 1'800 mg<br>(6 Supp. zu 300 mg<br>oder 3 Supp. zu 600 mg) |
| >40 kg<br>(>12 Jahre und Erwachsene) | 600-1'200 mg<br>= 1-2 Supp. zu 600 mg                         | 3'600 mg<br>(4-6 Supp. zu 600 mg)                         |

Zwischen den Einzeldosen ist ein Zeitabstand von 6-8 Std. einzuhalten.

Überdosierung kann zu sehr schweren Leberschäden führen.

Aufgrund des Risikos der lokalen Toxizität, sollen Suppositorien nicht öfter als 4 mal täglich verwendet werden. Die Dauer der rektalen Behandlung soll so kurz wie möglich sein.

Die Anwendung von Suppositorien ist bei Patienten mit Diarrhoe nicht empfohlen.

#### Spezielle Patientengruppen

##### Pädiatrische Patienten

Die maximale Tagesdosis darf 75 mg/kg Körpergewicht nicht überschreiten. Der minimale Zeitabstand zwischen den Einzeldosen ist 6-8 Stunden.

##### Ältere Patienten

Es ist normalerweise keine Dosisanpassung erforderlich (siehe «Pharmakokinetik: Kinetik spezieller Patientengruppen»).

##### Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit einer chronischen oder kompensierten aktiven Lebererkrankung, insbesondere bei einer milden bis moderaten hepatozellulären Insuffizienz, chronischem Alkoholismus, chronischer Mangelernährung (niedrige Reserven an hepatischem Glutathion) oder Dehydratation, sowie bei erwachsenen kachektischen Patienten muss die Einzeldosis reduziert oder das Dosisintervall verlängert werden. Die tägliche Dosis darf 2 g nicht übersteigen (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung ist Dafalgan kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»).

##### Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit einer schwerwiegenden Nierenfunktionsstörung sollte das minimale Einnahmeintervall gemäss der folgenden Tabelle angepasst werden.

*Brausetabletten (500 mg/1 g), Filmtabletten (1 g) und Sirup:*

| Kreatininclearance  | Dosierungsintervall |
|---------------------|---------------------|
| cl $\geq$ 50 ml/min | 4 Stunden           |
| cl 10-50 ml/min     | 6 Stunden           |
| cl < 10 ml/min      | 8 Stunden           |

##### Suppositorien

| Kreatininclearance  | Dosierungsintervall |
|---------------------|---------------------|
| cl $\geq$ 10 ml/min | 6 Stunden           |
| cl < 10 ml/min      | 8 Stunden           |

#### Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff und verwandten Substanzen (z.B. Propacetamol) oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. Dafalgan Suppositorien enthalten Lecithin aus Sojaöl (Sojalecithin). Bei Überempfindlichkeit gegen Soja oder Erdnuss sind Dafalgan Suppositorien kontraindiziert (siehe «Zusammensetzung»).
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Leberzirrhosis und Aszites)/akute Hepatitis oder dekompensierte, aktive Lebererkrankung.
- Hereditäre konstitutionelle Hyperbilirubinämie (Morbus Meulengracht).

#### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

In folgenden Fällen ist vor dem Behandlungsbeginn eine ärztliche Konsultation erforderlich:

- Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min, siehe «Dosierung/Anwendung»);
- Leichte bis mässiggradige Leberinsuffizienz (siehe «Dosierung/Anwendung»);
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (kann zu hämolytischer Anämie führen);
- gleichzeitigem Gebrauch von potentiell lebertoxischen oder leberenzyminduzierenden Arzneimitteln;
- Anorexie, Bulimie, Kachexie, chronische Mangelernährung, Nahrungskarenz, Sepsis (niedrige Reserven an hepatischem Glutathion) (siehe «Dosierung/Anwendung»);
- Dehydratation, Hypovolämie.

Höhere Dosierungen als empfohlen bergen das Risiko einer sehr schweren Leberschädigung. Klinische Symptome einer Leberschädigung können

normalerweise nach 1 bis 2 Tagen nach einer Paracetamol-Überdosierung gesehen werden. Eine maximale Leberschädigung kann gewöhnlich nach 3 bis 4 Tagen beobachtet werden. Die Behandlung mit einem Antidot soll so schnell wie möglich begonnen werden (siehe «Überdosierung»).

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol zusammen mit Flucloxacillin verabreicht wird, da ein erhöhtes Risiko für eine metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) besteht. Patienten mit erhöhtem Risiko für eine metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke sind insbesondere jene mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Sepsis oder Mangelernährung, vor allem, wenn Tageshöchstdosen von Paracetamol angewendet werden.

Nach gleichzeitiger Verabreichung von Paracetamol und Flucloxacillin wird eine engmaschige Überwachung empfohlen, um das Auftreten von Ungleichgewichten des Säure-Basen-Haushaltes, insbesondere einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke, festzustellen. Es sollte auch ein Urintest im Hinblick auf 5-Oxoprolin erfolgen.

Wenn Flucloxacillin nach Absetzen von Paracetamol weiter angewendet wird, ist es ratsam sicherzustellen, dass keine Zeichen einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke vorliegen, da die Möglichkeit besteht, dass Flucloxacillin das Krankheitsbild der metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufrechterhält (siehe Kapitel «Interaktionen»).

Paracetamol kann schwere Hautreaktionen wie akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP), Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) auslösen, welche tödlich sein können. Patienten sollten über die Symptome schwerer Hautreaktionen informiert werden und die Anwendung des Arzneimittels sollte beim ersten Auftreten von Hautreaktionen oder anderer Anzeichen einer Überempfindlichkeit abgebrochen werden.

Alkoholkonsum während der Behandlung wird nicht empfohlen. Alkohol kann die Hepatotoxizität von Paracetamol steigern, dies insbesondere bei gleichzeitiger Nahrungskarenz oder Mangelernährung. In solchen Fällen kann bereits eine therapeutische Paracetamoldosis zu Leberschädigung führen.

Der Patient muss darauf aufmerksam gemacht werden, dass Schmerzmittel nicht ohne ärztliche Verordnung über längere Zeit regelmässig eingenommen werden dürfen. Längerdauernde Schmerzen bedürfen einer ärztlichen Abklärung.

Die Eltern von Kindern sind darauf aufmerksam zu machen, dass Schmerzmittel nicht ohne ärztliche Verordnung über längere Zeit regelmässig eingenommen werden dürfen und dass bei Kindern hohes Fieber oder eine Verschlechterung des Zustandes eine frühzeitige ärztliche Konsultation erfordert.

Wenn Analgetika über einen längeren Zeitraum (>3 Monate) bei Patienten mit chronischen Kopfschmerzen angewendet werden und die Anwendung alle zwei Tage oder häufiger erfolgt, können Kopfschmerzen auftreten oder bereits bestehende Kopfschmerzen sich verschlimmern. Kopfschmerzen, die durch übermässigen Gebrauch von Analgetika hervorgerufen werden, sollten nicht durch eine Dosiserhöhung behandelt werden. In solchen Fällen sollte die Einnahme von Analgetika in Absprache mit dem Arzt abgebrochen werden.

Die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Bei Patienten mit erschöpftem Glutathionstatus wie z.B. bei einer Sepsis, kann die Anwendung von Paracetamol das Risiko einer metabolischen Azidose erhöhen.

#### **Süssstoffe (Aspartam, Sorbitol, Sucrose)**

Dafalgan 1 g Brausetabletten enthalten Aspartam und sollten daher bei Personen mit Phenylketonurie mit Vorsicht angewendet werden. Zur Beurteilung der Anwendung bei Säuglingen unter 12 Wochen, liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

Dafalgan Brausetabletten (500 mg und 1 g) enthalten Sorbitol. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen / erhalten. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen. Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Dafalgan Kindersirup enthält zwischen 1,2 g (bei einer Dosierung von 100 mg Paracetamol) und 6,7 g (bei einer Dosierung von 600 mg Paracetamol) Saccharose pro Dosis. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten Dafalgan Kindersirup nicht anwenden. Die enthaltene Saccharose kann schädlich für die Zähne sein.

#### **Natrium**

*Filmtabletten zu 1 g, Kindersirup:* Diese Arzneimittel enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette resp. pro ml Sirup, d.h. sie sind nahezu «natriumfrei».

*Brausetabletten zu 500 mg:* Dieses Arzneimittel enthält 412,3 mg Natrium pro Brausetablette, entsprechend 21 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Die maximale tägliche Dosis dieses Arzneimittels entspricht 165 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme. Dafalgan Brausetabletten zu 500 mg gelten als natriumreich. Dies sollte insbesondere bei Patienten mit natriumarmer Diät berücksichtigt werden.

*Brausetabletten zu 1 g:* Dieses Arzneimittel enthält 565,5 mg Natrium pro Brausetablette, entsprechend 28 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Die maximale tägliche Dosis dieses Arzneimittels entspricht 113 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme. Dafalgan Brausetabletten zu 1 g gelten als natriumreich. Dies sollte insbesondere bei Patienten mit natriumarmer Diät berücksichtigt werden.

#### **Natriumbenzoat**

Dafalgan Brausetabletten (500 mg und 1 g) enthalten Benzoat. Benzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken. Eine Zunahme des Bilirubingehalts im Blut nach Verdrängung von Albumin kann einen Neugeborenenikerus verstärken und zu einem Kernikerus (nicht-konjugierte Bilirubinablagerungen im Hirngewebe) führen.

#### **Propylenglycol**

Dafalgan Kindersirup enthält Propylenglycol. Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase - wie Ethanol - kann schwerwiegende Nebenwirkungen bei Neugeborenen hervorrufen.

#### **Interaktionen**

*Enzyminduktoren* wie Phenobarbital, Carbamazepin, Isonicotinsäurehydrazid (Isoniazid, INH) und Rifampicin steigern die Hepatotoxizität von Paracetamol: Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol ist Vorsicht geboten.

*Phenytoin:* Bei gleichzeitiger Einnahme kann es zur verminderten Wirksamkeit von Paracetamol und durch den Anstieg toxischer Paracetamol-Metaboliten zu einem gesteigerten Risiko einer Hepatotoxizität führen. Patienten, die eine Phenytoin Therapie erhalten, sollten eine übermässige und/oder chronische Einnahme von Paracetamol vermeiden. Patienten sollten auf Hinweise einer Hepatotoxizität überwacht werden.

*Alkohol:* siehe unter «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

*Mittel, welche die Magenentleerung verlangsamen* (z.B. Propanthelin) senken die Resorptionsgeschwindigkeit.

*Mittel, welche die Magenentleerung beschleunigen* (z.B. Metoclopramid) steigern die Resorptionsgeschwindigkeit.

*Chloramphenicol:* Die Eliminationshalbwertszeit von Chloramphenicol wird durch Paracetamol um das 5-fache verlängert.

*Salicylamid:* Salicylamid verlängert die Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol und vermehrt den Anfall lebertoxischer Metabolite.

**Chlorzoxazon:** Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chlorzoxazon steigt die Hepatotoxizität beider Substanzen.

**Zidovudin:** Durch die gleichzeitige Anwendung von Zidovudin und Paracetamol wird die Neigung zu einer Neutropenie verstärkt.

**Probenecid** hemmt die Konjugation von Paracetamol mit Glucuronsäure und führt dadurch zu einer etwa um die Hälfte reduzierten Paracetamol-Clearance. Bei gleichzeitiger Einnahme sollte die Paracetamoldosis verringert werden.

**Cholestyramin** verringert die Aufnahme von Paracetamol.

**Antikoagulantien:** Der antikoagulierende Effekt von Warfarin und anderen Kumarinen kann bei langfristiger, täglicher Einnahme von Paracetamol verstärkt auftreten und damit das Risiko von Blutungen erhöhen. Der INR-Wert sollte während der gleichzeitigen Einnahme, wie auch 1 Woche nach Beendigung der Paracetamol-Therapie, vermehrt überwacht werden. Gelegentliche Einnahmen haben keinen signifikanten Effekt. Daten zur Interaktion von Paracetamol mit den neueren oralen Antikoagulantien (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) liegen nicht vor.

**Flucloxacillin:** Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin verabreicht wird, da ein erhöhtes Risiko für eine metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) besteht, insbesondere bei Patienten mit einem Risikofaktor für einen Glutathionmangel wie z.B. eine schwerwiegende Nierenfunktionsstörung, Sepsis, Mangelernährung und chronischer Alkoholismus. Eine engmaschige Überwachung, einschliesslich einer Untersuchung auf 5-Oxoprolin im Urin wird empfohlen, um das Auftreten von Säure-Base Störungen, nämlich HAGMA zu erkennen.

### **Schwangerschaft/Stillzeit**

#### **Schwangerschaft**

Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Das Risiko von Funktions- und Organschäden, Missbildungen und Adaptionsstörungen bei einer Paracetamol-Einnahme während der Schwangerschaft in korrekter Dosierung gilt z.Zt. als gering. Man verfügt über keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Reproduktionstoxizität (siehe «Präklinische Daten»).

Falls es klinisch erforderlich ist, kann Paracetamol während der Schwangerschaft eingenommen bzw. angewendet werden. Es sollte jedoch in der niedrigsten wirksamen Dosis für die kürzest mögliche Zeit und mit der niedrigstmöglichen Häufigkeit eingenommen bzw. angewendet werden.

#### **Stillzeit**

Paracetamol tritt in die Muttermilch über. Die Konzentration in der Muttermilch ist ähnlich wie die momentane Konzentration im Plasma der Mutter. Es wurde über Hautausschlag bei den gestillten Säuglingen berichtet. Es sind jedoch keine bleibenden, nachteiligen Folgen für den Säugling bekannt. Obwohl die Anwendung von Paracetamol als vereinbar mit Stillen betrachtet wird, ist bei der Anwendung von Dafalgan während der Stillzeit Vorsicht geboten.

#### **Fertilität**

Klinische Daten zur Fertilität sind nicht verfügbar. In tierexperimentellen Studien mit Paracetamol wurde eine Auswirkung auf die Fertilität festgestellt (siehe «Präklinische Daten»).

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Langjährige Erfahrungen mit dem Wirkstoff zeigen in der empfohlenen Dosierung keine negativen Einflüsse auf die Reaktionsfähigkeit.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1'000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1'000$ ), sehr selten ( $< 1/10'000$ ).

#### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

**Selten:** Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie, hämolytische Anämie (speziell bei Patienten mit G-6-PD-Mangel).

#### **Erkrankungen des Immunsystems**

**Selten:** anaphylaktische Reaktion (einschliesslich Hypotonie), anaphylaktischer Schock, Überempfindlichkeitsreaktion; Angioödem.

Ein kleiner Teil (5-10%) der Patienten mit Acetylsalicylsäure-induziertem Asthma oder anderen Manifestationen einer sogenannten Acetylsalicylsäure-Intoleranz kann in ähnlicher Weise auch auf Paracetamol reagieren (Analgetika-Asthma).

#### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Diarrhoe, Bauchschmerzen, Erbrechen.

Im Falle einer Überdosierung kann eine akute Pankreatitis auftreten.

#### **Leber- und Gallenerkrankungen**

Siehe unter «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Überdosierung».

**Häufigkeit nicht bekannt:** Anstieg der Leberenzyme, Cholestase, Gelbsucht.

Im Falle einer Überdosierung kann eine hepatische Nekrose auftreten.

#### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

**Gelegentlich:** Urtikaria, Erythem, Ausschlag.

**Sehr selten:** Exanthem (AGEP), toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN, Lyell Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS).

**Häufigkeit nicht bekannt:** Purpura, Flushing, Pruritus.

#### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Im Falle einer Überdosierung kann Nephrotoxizität auftreten.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Überdosierung**

Eine unverzügliche medizinische Betreuung ist im Falle einer Überdosierung notwendig, auch wenn die Symptome nicht präsent sind.

Nach oraler Einnahme von 7,5-10 g Paracetamol bei Erwachsenen und von 140-200 mg/kg Körpergewicht beim Kind (besonders bei prädisponierten Patienten wie z.B. solchen mit erhöhtem Alkoholkonsum oder verminderter Glutathionreserve bei Nahrungskarenz schon in geringeren Dosen) kommt es zu akuten Vergiftungserscheinungen an Zellen der Leber und des Nierentubulus in Form von lebensgefährlichen Zellnekrosen. Diese Nekrosen können hepatozelluläre Insuffizienz, metabolische Azidose und Encephalopathie hervorrufen, welche zu Koma und Tod führen können.

Plasmakonzentrationen von  $> 200 \mu\text{g/ml}$  nach 4 Std., von  $> 100 \mu\text{g/ml}$  nach 8 Std., von  $> 50 \mu\text{g/ml}$  nach 12 Std. und von  $> 30 \mu\text{g/ml}$  nach 15 Std. führen zu Leberschäden mit tödlichem Verlauf im Coma hepaticum. Die Hepatotoxizität steht in direkter Abhängigkeit zur Plasmakonzentration.

Erste Anzeichen klinischer Symptome einer Leberschädigung sind gewöhnlich nach 1 bis 2 Tagen feststellbar und sie erreichen das Maximum nach 3-4 Tagen.

#### **Symptome**

**1. Phase (= 1. Tag):** Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Appetitlosigkeit, allgemeines Krankheitsgefühl, Blässe, Unwohlsein, Diaphoresis (Schwitzen).

2. Phase (= 2. Tag): subjektive Besserung, Lebervergrößerung, erhöhte Transaminasewerte (AST, ALT), erhöhte Bilirubinwerte, Thromboplastinzeit verlängert, Zunahme der Laktatdehydrogenase.

3. Phase (= 3. Tag): Transaminasewerte (AST, ALT) stark erhöht, Ikterus, Hypoglykämie, Leberkoma.

#### **Therapie**

Eine wirksame Therapie sollte bereits bei Verdacht auf eine Intoxikation unverzüglich eingeleitet werden und folgende Massnahmen umfassen: Magenspülung (ist nur innerhalb der ersten 1-2 Std. sinnvoll), dann Verabreichung von Aktivkohle.

Orale Gabe von N-Acetylcystein oder Methionin. In Situationen, wo die orale Applikation des Antidots nicht oder nicht gut möglich ist (z.B. durch heftiges Erbrechen, Bewusstseinstörung), kann dieses auch intravenös verabreicht werden, wenn möglich innerhalb von 8 Std. N-Acetylcystein kann nach 16 Std. noch einen gewissen Schutz bieten.

Paracetamol-Konzentration im Plasma messen (nicht früher als 4 Std. nach Einnahme).

Hepatische Tests müssen zu Beginn der Behandlung und alle 24 Std. durchgeführt und wiederholt werden. In den meisten Fällen normalisieren sich die hepatischen Transaminasen nach 1 bis 2 Wochen mit vollständiger Wiederherstellung der Leberfunktion. In sehr schweren Fällen kann jedoch eine Lebertransplantation notwendig sein.

Hämodialyse oder Peritonealdialyse zeigen bezüglich Elimination von Paracetamol keinen relevanten Nutzen.

Detaillierte Informationen zur Therapie können im Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum (STIZ) erfragt werden.

#### **Eigenschaften/Wirkungen**

##### **ATC-Code**

N02BE01

##### **Wirkungsmechanismus**

Paracetamol ist ein Analgetikum und Antipyretikum mit zentraler und peripherer Wirkung. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt.

Für die analgetische Wirkung ist nachgewiesen, dass die Hemmung der Prostaglandin-Synthese zentral stärker ist als peripher.

Die antipyretische Wirkung beruht auf einer Hemmung des Effektes endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

Paracetamol verfügt über keine ausgeprägte antiphlogistische Wirkung und hat keinen Einfluss auf die Hämostase oder die Magenschleimhaut.

Zwei klinische Studien zeigen, dass die schmerzlindernde Wirkung der Dafalgan Brausetabletten rascher eintritt als bei Paracetamol-Tabletten. Die mittlere Dauer bis der Wirkungseintritt wahrgenommen wird, beträgt 20 min anstelle von 45 min, und während 30-45 min nach der Einnahme ist die Wirkung stärker.

##### **Pharmakodynamik**

Keine Angaben.

##### **Klinische Wirksamkeit**

Keine Angaben.

##### **Pharmakokinetik**

###### **Absorption**

Sie erfolgt nach oraler Gabe rasch (10-60 min nach Einnahme) und fast vollständig und ist dosisabhängig.

Rektal ist die Resorption verzögert. Die Bioverfügbarkeit des Paracetamols ist bei rektaler Anwendung um 20-30 % geringer als bei oraler Anwendung.

Die Absorptionsrate korreliert direkt mit der Geschwindigkeit der Magenentleerung. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert die Absorption.

Bei den Brausetabletten 500 mg ist die Absorption des Paracetamols rasch und vollständig. Die maximale Plasmakonzentration von 6,4 µg/ml ( $C_{max}$ ) wird in 27 min ( $t_{max}$ ) erreicht, dies ist früher als bei den Paracetamol-Tabletten, welche in den klinischen Studien verwendet wurden (45-75 min).

Bei den Dafalgan Suppositorien wurde nach einer rektalen Einzeldosis von 600 mg für Paracetamol eine maximale Plasmakonzentration von 2,8 µg/ml ( $C_{max}$ ) in 2,9 Std. ( $t_{max}$ ) erreicht.

###### **Distribution**

Paracetamol wird nahezu gleichmässig in die meisten Gewebe verteilt. Bei therapeutischer Dosierung ist die Plasmaproteinbindung gering (5-13 %), bei Überdosierung bis 50 %. Das Verteilungsvolumen liegt bei 1-2 l/kg Körpergewicht bei Erwachsenen und 0,7-1,0 l/kg bei Kindern.

###### **Metabolismus**

Paracetamol wird in der Leber metabolisiert und unterliegt hauptsächlich zwei Biotransformationswegen. Glucuronsäure-Konjugation (60-80 %) und Schwefelsäure-Konjugation (20-40 %), letztere ist durch grössere Dosen, innerhalb der therapeutischen Breite, schnell gesättigt. Eine Sättigung der Glucuronidation tritt nur dann auf, wenn höhere, hepatotoxische Dosen eingenommen werden.

Ein kleiner Teil (weniger als 4 %) wird durch Cytochrom P450 zu einem reaktiven Intermediate (N-Acetylbenzoquinonimin) metabolisiert, welches, bei normaler Anwendung, durch reduziertes Glutathion entgiftet und über den Urin, nach Konjugation mit Cystein und Acetylcystein (Mercaptursäure), ausgeschieden wird. Jedoch ist die Menge der toxischen Metabolite nach massiver Überdosierung erhöht.

###### **Elimination**

Bei Erwachsenen ist nach 24 Std. ungefähr 90 % der eingenommenen Menge, hauptsächlich als Glucuronid (ca. 60 %) und Sulfatkonjugate (ca. 30 %) renal ausgeschieden. Weniger als 5 % wird unverändert renal ausgeschieden. Die Plasma-Halbwertszeit ist ca. 2,7 Std. und die totale Körperclearance ist ca. 18 Liter/h. Paracetamol geht nicht in die Galle über. Es passiert die Plazenta und geht in die Muttermilch über.

###### **Kinetik spezieller Patientengruppen**

###### **Leberinsuffizienz**

Die Plasmahalbwertszeit ist bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz weitgehend unverändert. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist sie jedoch erheblich verlängert.

In klinischen Studien mit oralem Paracetamol wurde anhand von erhöhten Paracetamol Plasma-Konzentrationen und längerer Eliminations-Halbwertszeit bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung einschliesslich bei Patienten mit durch Alkohol verursachter Leberzirrhose, ein mässig beeinträchtigter Metabolismus von Paracetamol gezeigt. Es wurde jedoch keine signifikante Paracetamol-Akkumulation beobachtet. Die erhöhte Paracetamol Plasma-Halbwertszeit wurde mit einem verminderten synthetischen Leistungsvermögen der Leber in Zusammenhang gebracht. Aus diesem Grund sollte Paracetamol bei Patienten mit einer Lebererkrankung mit Vorsicht eingesetzt und die maximale Tagesdosis auf 2 g reduziert werden (siehe «Dosierung/Anwendung»). Paracetamol ist kontraindiziert, wenn eine dekompensierte aktive Lebererkrankung besteht, insbesondere durch Alkoholüberkonsum verursachte Hepatitis (wegen der CYP2E1 Induktion, die zu einer erhöhten Bildung von hepatotoxischen Metaboliten des Paracetamols führt).

###### **Niereninsuffizienz**

Im Falle einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 10-30 ml/min) ist die Paracetamol-Elimination wenig verlangsamt, die

Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 2 und 5,3 Stunden. Die Eliminationsgeschwindigkeit der Glucuronide und Sulfokongugate ist 3-mal langsamer bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz als bei Gesunden. Es ist jedoch bei dieser Population keine Dosisanpassung notwendig, da die Glucuronide und Sulfokongugate nicht toxisch sind. Allerdings wird empfohlen, den Mindestabstand zwischen den einzelnen Anwendungen gemäss der Dosierungsempfehlung zu verlängern, wenn Paracetamol bei Patienten mit einer mässigen bis schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $\leq 50$  ml/min) angewendet wird (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Bei Hämodialyse-Patienten kann die Halbwertszeit nach Gabe therapeutischer Paracetamol-Dosen um 40-50 % vermindert sein.

#### Ältere Personen

Die Halbwertszeit kann verlängert sein und mit einer Verminderung der Medikamenten-Clearance einhergehen. Bei dieser Personengruppe ist normalerweise keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Neugeborene, Säuglinge und Kinder

Die pharmakokinetischen Parameter von Paracetamol welche bei Säuglingen und Kindern beobachtet wurden, sind ähnlich denen von Erwachsenen, mit Ausnahme der Plasma-Halbwertszeit, welche wenig kürzer (ca. 2 Stunden) ist als bei Erwachsenen. Die Plasma-Halbwertszeit bei Neugeborenen ist länger als bei Säuglingen (ca. 3,5 Stunden). Neugeborene, Säuglinge und Kinder bis zu 10 Jahren scheiden signifikant weniger Glucuronide und mehr Sulfat-Kongugate aus als Erwachsene. Die totale Exkretion von Paracetamol und seiner Metaboliten ist in jedem Alter gleich.

#### Präklinische Daten

##### Toxizität

Sehr hohe akute Dosen von Paracetamol sind hepatotoxisch.

##### Mutagenität, Karzinogenität

In verschiedenen Untersuchungen wurde ein genotoxisches Potential festgestellt. Dieses ist jedoch zu relativieren, da dosisabhängig. Auf Grund der mutmasslichen Mechanismen, welche diese Effekte auslösen, kann aber davon ausgegangen werden, dass bei Dosen unterhalb bestimmter Grenzwerte keine genotoxischen Wirkungen auftreten, wobei aber bei verminderter Glutathionreserve tiefere Schwellenwerte möglich sind.

Die Schwellenwerte, ab denen im Tierversuch eine genotoxische Wirkung gezeigt werden konnte, liegen jedoch klar im toxischen Dosisbereich, welcher Leber- und Knochenmarkschädigungen verursacht. Zudem sind nicht-hepatotoxische Dosen (bis zu 300 mg/kg bei der Ratte und 1'000 mg/kg bei der Maus) nicht karzinogen. Es kann deshalb praktisch ausgeschlossen werden, dass therapeutische Dosen eine genotoxische oder karzinogene Wirkung haben.

##### Reproduktionstoxizität

Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktions- und Entwicklungstoxizität verwendet werden. Tierexperimentelle Studien zeigten jedoch keine Effekte auf die Reproduktion und keine teratogene Wirkung.

Mehrfachgabe hoher (hepatotoxischer) Dosen von Paracetamol führte zu testikulärer Atrophie bei Maus und Ratte. Die wiederholte Gabe sehr hoher Dosen von Paracetamol ( $\geq 500$  mg/kg) an männliche Ratten resultierte in verminderter Fertilität (Beeinträchtigung von Libido und sexueller Leistung sowie Spermienbeweglichkeit).

#### Sonstige Hinweise

An Kinder, die versehentlich Alkohol eingenommen haben, dürfen Paracetamol-haltige Medikamente nicht verabreicht werden.

##### Beeinflussung diagnostischer Methoden

Paracetamol kann Störungen der Blutzuckermessungen verursachen, wenn die Glukoseoxidase-Methode verwendet wird. Es kann auch für die scheinbare Erhöhung der Urikämie verantwortlich sein, wenn sie mittels der Phosphowolframat-Reduktionsmethode bestimmt wird.

##### Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

##### Haltbarkeit nach Anbruch

Kindersirup: Nach Anbruch der Flasche 3 Monate haltbar.

##### Besondere Lagerungshinweise

Filmtabletten: Bei Raumtemperatur (15–25 °C) aufbewahren.

Brausetabletten: Bei Raumtemperatur (15–25 °C) und vor Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Kindersirup: Bei Raumtemperatur (15–25 °C) aufbewahren. Die Flasche dicht verschlossen halten.

Suppositorien: In der Originalschachtel und bei Raumtemperatur (15–25 °C) aufbewahren.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

#### Zulassungsnummer

43838, 47503, 47505, 56318 (Swissmedic).

#### Zulassungsinhaberin

UPSA Switzerland AG, Zug.

#### Stand der Information

April 2022

31033 / 02.11.2023

| Produkt<br>Beschreibung                                  | Firma<br>Kleinste Packung             | Preis<br>CHF | Abgabekat.<br>Rückerstattungskat.             |
|--|---------------------------------------|--------------|---|
| <b>DAFALGAN Brausetabl 1 g</b><br>N02BE01 Paracetamol    | UPSA Switzerland AG<br>Blister 20 Stk | 7.65         | <b>B</b><br>SL: normaler<br>Selbstbehalt: 10% |
| <b>DAFALGAN Brausetabl 500 mg</b><br>N02BE01 Paracetamol | UPSA Switzerland AG<br>Blister 16 Stk | 2.70         | <b>D</b><br>SL: normaler<br>Selbstbehalt: 10% |
| <b>DAFALGAN Filmtabl 1 g</b><br>N02BE01 Paracetamol      | UPSA Switzerland AG<br>Blister 16 Stk | 7.20         | <b>B</b><br>SL: normaler                      |

Selbstbehalt: 10%

---

|  |                                       |      |  |
|--|---------------------------------------|------|--|
| <b>DAFALGAN Sirup 30 mg/ml Kind</b><br>N02BE01 Paracetamol | UPSA Switzerland AG<br>Flasche 90 ml  | 2.55 | D<br>SL: normaler<br>Selbstbehalt: 10% |
| <b>DAFALGAN Supp 80 mg</b><br>N02BE01 Paracetamol          | UPSA Switzerland AG<br>Blister 10 Stk | 2.10 | D<br>SL: normaler<br>Selbstbehalt: 10% |
| <b>DAFALGAN Supp 150 mg</b><br>N02BE01 Paracetamol         | UPSA Switzerland AG<br>Blister 10 Stk | 2.35 | D<br>SL: normaler<br>Selbstbehalt: 10% |
| <b>DAFALGAN Supp 300 mg</b><br>N02BE01 Paracetamol         | UPSA Switzerland AG<br>Blister 10 Stk | 2.55 | D<br>SL: normaler<br>Selbstbehalt: 10% |
| <b>DAFALGAN Supp 600 mg</b><br>N02BE01 Paracetamol         | UPSA Switzerland AG<br>Blister 10 Stk | 2.95 | D<br>SL: normaler<br>Selbstbehalt: 10% |

---