

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol ParaCare 1000 mg bruistabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke bruistablet bevat 1000 mg paracetamol.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke 1000 mg tablet bevat 435,42 mg natrium en 100 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Bruistablet

Witte tot gebroken witte, ronde (25,4 mm diameter), platte tabletten met afgeronde kanten, effen aan beide zijden met citroengeur.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van lichte tot matige pijn en/of koorts.

Paracetamol ParaCare is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten van 18 jaar en ouder.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De gebruikelijke dosis is 1 tablet per toediening, na 6 tot 8 uur herhaald. Indien nodig kan de toediening na minstens 4 uur worden herhaald.

Het is doorgaans niet nodig om de dosis van 3 g paracetamol per dag, d.w.z. 3 tabletten per dag, te overschrijden.

Voor heviger pijn kan de dosis worden verhoogd tot 4 g per dag (4 tabletten). De tijd tussen twee dosissen moet minimaal 4 uur zijn.

Er mag niet meer dan 1 tablet (1 g) per keer worden ingenomen.

Regelmatige toedieningen voorkomen variaties in de mate van pijn of koorts.

Als de pijn langer dan 5 dagen aanhoudt, de koorts langer dan 3 dagen aanhoudt, of de pijn of koorts erger wordt of als er andere symptomen opkomen, dient de klinische situatie te worden geëvalueerd.

Paracetamol mag niet in situaties van hoge koorts (boven 39 °C) of terugkerende koorts worden gebruikt, tenzij door de arts voorgeschreven, aangezien deze situaties kunnen duiden op een ernstige ziekte die medische evaluatie en behandeling vereist.

Voor zere keel dient dit geneesmiddel niet langer dan 2 dagen achtereen te worden toegediend zonder de klinische situatie te evalueren.

##### *Maximale dagelijkse dosis*

De maximale dagelijkse dosis paracetamol mag niet hoger dan 4 g per dag zijn.

Paracetamol (acetaminofen) is een gebruikelijk bestanddeel van combinatiegeneesmiddelen. Hiermee dient rekening te worden gehouden om de maximale dagelijkse dosis niet te overschrijden en om het risico op overdosering te vermijden (zie rubriek 4.4 en 4.9).

De maximale dagelijkse dosis bij volwassenen die minder dan 50 kg wegen is 2 g/dag.

#### *Nierfunctiestoornis*

Bij matige tot ernstige nierfunctiestoornis dient de dosis te worden verlaagd:

Glomerulaire filtratie	Dosis
10-50 ml/min	500 mg elke 6 uur
< 10 ml/min	500 mg elke 8 uur

Paracetamol ParaCare 1000 mg bruistabletten zijn niet geschikt voor patiënten met nierfunctiestoornis, indien een dosisverlaging vereist is. Er dienen andere, meer geschikte farmaceutische vormen/sterktes te worden gebruikt.

#### *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met leverfunctiestoornis dient de dosis te worden verlaagd of de tijd tussen toedieningen te worden verlengd. In de volgende situaties mag de maximale dagelijkse dosis paracetamol niet hoger dan 2 g/dag zijn:

- gecompenseerde chronische of actieve leverschade, met name bij patiënten met lichte tot matige hepatocellulaire functiestoornis
- syndroom van Gilbert (familiaire hyperbilirubinemie)
- chronisch alcoholisme
- chronische ondervoeding (lage glutathionreserves in de lever)
- uitdroging

Bij patiënten met ernstige hepatocellulaire functiestoornis zijn Paracetamol ParaCare 1000 mg 1 g bruistabletten mogelijk niet geschikt. Er dienen dan andere geschikte farmaceutische vormen/sterktes te worden gebruikt.

#### *Ouderen*

Dosisaanpassingen zijn in het algemeen niet nodig.

#### *Pediatrische patiënten*

Paracetamol ParaCare mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

#### Wijze van toediening

Dit geneesmiddel wordt oraal toegediend.

Los de tablet volledig op in een glas water en neem pas in als het bruisen volledig is gestopt.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor propacetamolhydrochloride (prodrug van paracetamol) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).  
Fructose-intolerantie.

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

- Langdurig of frequent gebruik wordt afgeraden. Langdurig gebruik, tenzij onder medisch toezicht, kan schadelijk zijn.

#### Leverschade

- Het innemen van meerdere dagelijkse dosissen in één toediening kan de lever ernstig schaden; in zulke gevallen treedt bewusteloosheid niet altijd op. Er dient echter onmiddellijk medische hulp ingeroepen te worden vanwege het risico op onomkeerbare leverschade (zie rubriek 4.9).

- Voorzichtigheid is geboden bij de volgende risicofactoren die de drempel voor levertoxiciteit kunnen verlagen. In deze gevallen dient de dosis aangepast te worden (zie rubriek 4.2) en mag de maximale dagelijkse dosis absoluut niet worden overschreden bij deze patiënten. De batenrisicoverhouding dient te worden geëvalueerd, waarbij langdurige behandeling wordt vermeden bij patiënten met
  - anemie, hart- of longziekten
  - acute hepatitis
  - ernstige nierfunctiestoornis
  - ernstige leverfunctiestoornis
  - syndroom van Gilbert (in het laatste geval is incidenteel gebruik aanvaardbaar, maar kan langdurige toediening van hoge dosissen het risico op het optreden van bijwerkingen verhogen)
  - Uitdroging
  - chronische ondervoeding, anorexie, boulimie of cachexie (lage glutathionreserves in de lever)
  - glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie
- Het gebruik van paracetamol bij patiënten die uit gewoonte alcohol gebruiken (3 of meer alcoholische consumpties – bier, wijn, sterkedrank – per dag) kan leverschade veroorzaken.
- Bij chronische alcoholisten mag er niet meer dan 2 g paracetamol per dag, verdeeld in meerdere dosissen, worden toegediend.
- De toxische beelden die met paracetamol verband houden, kunnen ontstaan door de inname van een enkelvoudige overdosering of meerdere overmatige dosissen paracetamol.

#### Astmapatiënten

- Het wordt aanbevolen om astmapatiënten die gevoelig zijn voor acetylsalicylzuur te controleren, omdat er lichte bronchospastische reacties gemeld werden wanneer paracetamol werd toegediend (kruisreactie). Hoewel deze reacties slechts bij een minderheid van deze patiënten optraden, kunnen er in sommige gevallen ernstige reacties optreden, met name wanneer er hoge dosissen paracetamol worden toegediend. Het gebruik ervan kan het risico op het ontwikkelen van astma verhogen.

#### Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

- Zelfmedicatie met paracetamol dient te worden beperkt bij behandeling met anticonvulsiva, omdat gelijktijdig gebruik ervan de hepatotoxiciteit versterkt en de biologische beschikbaarheid van paracetamol verlaagt, met name bij behandelingen met hoge dosissen paracetamol.
- Gelijktijdig gebruik van meer dan één geneesmiddel dat paracetamol bevat, kan leiden tot vergiftiging (zie rubriek 4.9).
- Gevallen van hoge anion gap metabole acidose (HAGMA) als gevolg van pyroglutamineacidose zijn gemeld bij patiënten met een ernstige ziekte, zoals ernstige nierinsufficiëntie en sepsis, of bij patiënten met ondervoeding en andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme), die behandeld met paracetamol in een therapeutische dosis gedurende een langere periode of met een combinatie van paracetamol en flucloxacilline, en nauwgezette controle, wordt aanbevolen. De meting van 5-oxoproline in de urine kan nuttig zijn om pyroglutamine-acidose te identificeren als onderliggende oorzaak van HAGMA bij patiënten met meerdere risicofactoren.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect

- Dit geneesmiddel bevat sorbitol. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet innemen.
- Dit geneesmiddel bevat 435,42 mg natrium per bruistablet, overeenkomend met 21,77% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

#### Interacties met laboratoriumtests

De toediening van paracetamol kan verstorend werken op de bloedtitratie van urinezuur door middel van de fosfowolframzuur-methode en van glykemie door middel van de glucoseoxidase-peroxidase-methode.

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

Paracetamol wordt in hoge mate in de lever gemetaboliseerd, dus het kan interactie aangaan met andere geneesmiddelen die dezelfde metabole routes gebruiken of zulke routes kunnen beïnvloeden, remmen of induceren. Enkele van de metabolieten ervan zijn hepatotoxisch, dus chronische alcoholinname of gelijktijdige toediening met krachtige enzym-induceerders barbituraten, carbamazepine, fenytoïne (**rifampicine**, bepaalde **anticonvulsiva**, isoniazide, ethanol, primidon en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) enz.) kunnen de hepatotoxiciteit van paracetamol verhogen door toegenomen en snellere vorming van toxische metabolieten. Dit kan leiden tot hepatotoxische reacties, met name wanneer hoge dosissen paracetamol worden gebruikt. Daarom is voorzichtigheid geboden in geval van gelijktijdig gebruik van enzym-inducerende stoffen (zie rubriek 4.9).

- **Ethylalcohol:** versterking van de toxiciteit van paracetamol, vanwege mogelijke inductie van aanmaak in de lever van hepatotoxische producten afgeleid van paracetamol.
- **Orale anticoagulantia (acenocoumarol, warfarine):** mogelijke versterking van het stollingsremmende effect, door remming van de synthese van stollingsfactoren in de lever. Echter, gezien de schijnbaar lage klinische relevantie van deze interactie bij de meeste patiënten, wordt het therapeutisch alternatief van pijnstilling met salicylaten in overweging genomen in het geval van therapie met anticoagulantia. De dosis en duur van behandeling dienen echter zo beperkt mogelijk te zijn, met periodieke controle van de INR.
- **Anticonvulsiva (fenytoïne, fenobarbital, methylfenobarbital, primidon):** verminderde biologische beschikbaarheid van paracetamol, evenals versterking van hepatotoxiciteit bij overdosering, vanwege de inductie van metabolisme in de lever.
- **Isoniazide:** verminderde klaring van paracetamol, met mogelijke versterking van de werking en/of toxiciteit ervan, vanwege remming van het metabolisme ervan in de lever.
- **Lamotrigine:** verminderde biologische beschikbaarheid van lamotrigine, met mogelijke verminderd effect ervan, vanwege mogelijke inductie van het metabolisme ervan in de lever.
- **Metoclopramide en domperidon:** verhogen de absorptie van paracetamol in de dunne darm, vanwege het effect van deze geneesmiddelen op de maaglediging.
- **Probenecid:** veroorzaakt een bijna 2-voudige vermindering van de klaring van paracetamol door de conjugatie ervan met glucuronzuur te remmen. **De dosis paracetamol kan gehalveerd worden wanneer het tegelijk met probenecid wordt toegediend.**
- **Propranolol:** toename van de plasmaspiegels van paracetamol, vanwege mogelijke remming van het metabolisme ervan in de lever.
- **Ionenwisselingsharsen (cholestyramine):** verminderde absorptie van paracetamol, met mogelijke remming van het effect ervan, door fixatie van paracetamol in de darmen.
- **Flucloxacilline:** Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt, vanwege een verhoogd risico op metabole acidose met verhoogde anion-gap (HAGMA), in het bijzonder bij patiënten met een risicofactor voor glutathiondeficiëntie, zoals ernstige nierinsufficiëntie, sepsis, ondervoeding en chronisch alcoholisme. Nauwlettende controle wordt aanbevolen om het optreden van metabole zuur-basestoornissen, in het bijzonder HAGMA, te detecteren, met inbegrip van controle op 5-oxoprolin in de urine.
- **Chlooramfenicol:** Paracetamol kan van invloed zijn op de farmacokinetiek van chlooramfenicol. Analyse van chlooramfenicol in het plasma wordt daarom aanbevolen bij combinatietherapie.
- **Salicylamide:** kan de halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van de eliminatie van paracetamol verlengen.
- **Zidovudine (AZT):** gelijktijdige toediening van paracetamol en zidovudine kan de incidentie of verergering van neutropenie verhogen. Paracetamol mag alleen gelijktijdig met AZT worden ingenomen als uw arts dit adviseert.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### *Zwangerschap:*

Een grote hoeveelheid gegevens bij zwangere vrouwen wijst uit dat er geen toxiciteit is die leidt tot aangeboren afwijkingen of toxiciteit voor de foetus of neonat. Epidemiologische studies naar neurologische ontwikkeling bij kinderen die in utero aan paracetamol blootgesteld werden, tonen geen

doorslaggevende resultaten. Indien klinisch noodzakelijk, kan paracetamol tijdens de zwangerschap worden gebruikt, maar het dient in de laagste effectieve dosis en gedurende de kortst mogelijke tijd en in de laagst mogelijke frequentie te worden gebruikt.

#### *Borstvoeding:*

Hoewel er maximale concentraties van 10 tot 15 µg/ml (66,2 tot 99,3 µmol/l) in de moedermelk zijn gemeten 1 of 2 uur nadat de moeder een enkelvoudige dosis van 650 mg had ingenomen, zijn er in de urine van zuigelingen geen paracetamol of metabolieten ervan gedetecteerd. De halfwaardetijd in moedermelk is 1,35 tot 3,5 uur.

Paracetamol en de metabolieten ervan worden in de moedermelk uitgescheiden, maar niet in een klinisch significante hoeveelheid. Bij inname van voorgeschreven dosissen zijn er geen negatieve effecten op de pasgeborenen die borstvoeding krijgen bekend.

Paracetamol kan worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven indien de aanbevolen dosis niet wordt overschreden. Voorzichtigheid is geboden in het geval van langdurig gebruik.

#### *Vruchtbaarheid*

Bij correcte inname van Paracetamol ParaCare zoals voorgeschreven zijn er geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid bekend.

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

#### **a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel**

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens het gebruik van paracetamol zijn: hepatotoxiciteit, niertoxiciteit, veranderingen in de bloedsamenstelling, hypoglykemie en allergische dermatitis.

#### **b. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm**

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ );

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ );

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ );

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Bloedvataandoeningen	Zelden	Hypotensie
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Verhoogde gehalten van levertransaminasen
	Zeer zelden	Hepatotoxiciteit (geelzucht)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Ongemak
	Zeer zelden	Overgevoeligheidsreacties die uiteenlopen van eenvoudige huiduitslag of urticaria en anafylactische shock
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Trombocytopenie, agranulocytose, leukopenie, neutropenie, hemolytische anemie
Voedings- en	Zeer zelden	Hypoglykemie

stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Metabole acidose met hoge anion gap
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Steriele pyurie (troebele urine), bijwerkingen van de nieren
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Ernstige huidreacties zijn gemeld.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### Metabole acidose met hoge anion gap

Gevalen van metabole acidose met hoge anion gap als gevolg van pyroglutamine zijn waargenomen bij patiënten met risicofactoren die paracetamol gebruikten (zie rubriek 4.4). Pyroglutaminezuuracidose kan optreden als gevolg van lage glutathionspiegels bij deze patiënten.

Indien er bijwerkingen worden opgemerkt, dienen de geneesmiddelenbewakingssystemen te worden geïnformeerd en dient de behandeling te worden opgeschort.

##### 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie :

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

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

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Symptomen van overdosering zijn onder meer duizeligheid, braken, verminderde eetlust, geelzucht, buikpijn en nier- en leverfalen. Indien er een overdosis is ingenomen, dient de patiënt direct in een medisch centrum behandeld te worden, ook als er geen significante symptomen of tekenen zijn. Hoewel deze tot de dood kunnen leiden, manifesteren ze zich vaak niet onmiddellijk na inname, maar pas na de derde dag. Levernecrose kan tot de dood leiden. Ook kan er acuut nierfalen optreden.

De overdosering van paracetamol wordt geëvalueerd in vier fasen, die beginnen ten tijde van het innemen van de overdosis:

- **FASE I** (12-24 uur): misselijkheid, braken, diaforese en anorexie;
- **FASE II** (24-48 uur): klinische verbetering; begin van stijging van de gehalten van ASAT, ALAT, bilirubine en protrombine;
- **FASE III** (72-96 uur): piek van hepatotoxiciteit; er kunnen waarden van 20.000 voor AST optreden;
- **FASE IV** (7-8 dagen): herstel.

Er kan zich hepatotoxiciteit voordoen. De minimale toxische dosis is 6 g bij volwassenen en meer dan 100 mg/kg bij kinderen. Dosissen hoger dan 20-25 g zijn potentieel dodelijk. Symptomen van hepatotoxiciteit zijn onder meer misselijkheid, braken, anorexie, malaise, diaforese, buikpijn en diarree. Hepatotoxiciteit manifesteert zich pas 48-72 uur na inname. Indien de ingenomen dosis hoger dan 150 mg/kg was of de ingenomen hoeveelheid niet kan worden vastgesteld, dient er 4 uur na inname een serumstaal voor bepaling van paracetamol genomen te worden. In het geval er zich hepatotoxiciteit voordoet, dient er een leverfunctietest te worden uitgevoerd, die elke 24 uur wordt herhaald. Leverfalen kan leiden tot encefalopathie, coma en overlijden.

Plasmaspiegels van paracetamol hoger dan 300 µg/ml die 4 uur na inname zijn aangetroffen, zijn bij 90% van de patiënten in verband gebracht met leverschade. Die begint zich voor te doen wanneer plasmaspiegels van paracetamol na 4 uur hoger dan 120 µg/ml of 12 uur na inname hoger dan 30 µg/ml zijn.

Chronische inname van dosissen hoger dan 4 g/dag kan leiden tot voorbijgaande hepatotoxiciteit. In de nieren kan zich tubulusnecrose voordoen en het myocard kan beschadigd raken.

### Behandeling:

#### *Noodbehandeling*

- Onmiddellijke ziekenhuisopname.
- Na overdosering dient er zo spoedig mogelijk een bloedstaal te worden afgenomen om het paracetamolgehalte te bepalen alvorens de behandeling te starten.
- Snelle verwijdering van het ingenomen product door middel van maagspoeling, gevolgd door toediening van actieve kool (absorbens) en natriumsulfaat (laxeermiddel).
- Met dialyse kan de plasmaconcentratie van paracetamol verlaagd worden.
- De behandeling bestaat uit intraveneuze of orale toediening van **het antidotum N-acetylcysteïne (NAC)**, indien mogelijk vóór het tiende uur na inname. NAC kan zelfs na 10 uur bescherming bieden, maar in zulke gevallen wordt een langere behandeling gegeven.
- Symptomatische behandeling.
- Aan het begin van de behandeling dienen levertests te worden gedaan en deze dienen elke 24 uur te worden herhaald. In de meeste gevallen zullen de levertransaminasen binnen één tot twee weken naar normaal terugkeren, met volledig herstel van de leverfunctie. In zeer zeldzame gevallen kan echter een levertransplantatie aangewezen zijn.

In alle gevallen zal er maagspiratie en -spoeling worden uitgevoerd, bij voorkeur binnen 4 uur na inname.

Er is een **specifiek antidotum** voor de door paracetamol veroorzaakte toxiciteit: N-acetylcysteïne, dat intraveneus of oraal kan worden toegediend.

#### *Intraveneus:*

300 mg/kg N-acetylcysteïne (overeenkomend met 1,5 ml/kg 20% waterige oplossing, pH: 6,5), IV toegediend, wordt aanbevolen gedurende 20 uur en 15 minuten, volgens het volgende schema:

- Aanvalsdosis: 150 mg/kg (overeenkomend met 0,75 ml/kg 20% waterige oplossing van N-acetylcysteïne, pH 6,5), langzaam intraveneus of verdund in 200 ml 5% dextrose, gedurende 15 minuten.
- Onderhoudsdosis
  - a. Aanvankelijk wordt 50 mg/kg (overeenkomend met 0,25 ml/kg 20% waterige oplossing van N-acetylcysteïne, pH: 6,5) toegediend in 500 ml 5% dextrose in een langzaam infuus gedurende 4 uur.
  - b. Vervolgens wordt 100 mg/kg (overeenkomend met 0,50 ml/kg 20% waterige oplossing van N-acetylcysteïne, pH: 6,5) toegediend in 1000 ml 5% dextrose in een langzaam infuus gedurende 16 uur.

Voor kinderen dient het volume van de 5% dextroseoplossing voor infusie te worden aangepast op basis van de leeftijd en het gewicht van het kind, om pulmonale vasculaire congestie te vermijden.

De doeltreffendheid van het antidotum is maximaal als het vóór het verstrijken van 8 uur na de vergiftiging wordt toegediend, neemt vanaf het 8e uur geleidelijk af en is na 15 uur na intoxicatie nihil.

De toediening van de waterige oplossing van 20% N-acetylcysteïne kan worden onderbroken wanneer de resultaten van het bloedonderzoek duiden op een gehalte van paracetamol in het bloed lager dan 200 µg/ml.

Bijwerkingen van N-acetylcysteïne IV: in uitzonderlijke gevallen zijn er rash en anafylaxie waargenomen, in het algemeen in het interval tussen 15 minuten en 1 uur na het begin van de infusie.

Oraal:

Het antidotum N-acetylcysteïne moet binnen 10 uur na overdosering worden toegediend.

De aanbevolen dosis van het antidotum voor volwassenen is:

- een aanvangsdosering van 140 mg/kg lichaamsgewicht
- 17 dosissen van 70 mg/kg lichaamsgewicht, één elke 4 uur

Elke dosis dient vóór toediening tot 5% te worden verdund met cola, druivensap, sinaasappelsap of water, vanwege de onplezierige geur en de irriterende of scleroserende eigenschappen ervan. Indien de dosis binnen 1 uur na toediening wordt uitgebraakt, dient ze herhaald te worden.

Indien nodig kan het antidotum (verdund in water) door middel van duodenale intubatie worden toegediend.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: overige analgetica en antipyretica; Aniliden  
ATC-code: N02BE01

De werkzame stof paracetamol is een pijnstillert die ook koortsverlagende eigenschappen heeft. Het exacte werkingsmechanisme van paracetamol is niet bekend, maar het is wel bekend dat het op het niveau van het centraal zenuwstelsel werkt en in mindere mate de vorming van pijnimpulsen op perifeer niveau blokkeert.

Verondersteld wordt dat paracetamol de pijn drempel verhoogt door de synthese van prostaglandinen te remmen door cyclo-oxygenasen in het centraal zenuwstelsel (in het bijzonder COX-3) te blokkeren. Paracetamol remt cyclo-oxygenasen in perifere weefsels echter niet significant.

Paracetamol stimuleert de activiteit van afdalende serotonerge banen, die de overdracht van nociceptieve signalen naar het ruggenmerg vanuit perifere weefsels blokkeren. In dit opzicht duiden sommige experimentele gegevens erop dat de intraspinale toediening van antagonist van verschillende subtypen van serotonerge receptoren het antinociceptieve effect van paracetamol teniet kan doen.

De koortsverlagende werking houdt verband met de remming van de synthese van PGE1 in de hypothalamus, het fysiologisch coördinerende orgaan van het warmteregelingsproces.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Oraal is de biologische beschikbaarheid van paracetamol 75-85%. Het wordt algemeen en snel geabsorbeerd, waarbij de maximale plasmaconcentraties afhankelijk van de farmaceutische vorm binnen 0,5 tot 2 uur worden bereikt.

#### Distributie

De mate van binding aan plasmaeiwitten is 10%. De tijd tot het bereiken van het maximale effect is 1 tot 3 uur en de werkingsduur is 3 tot 4 uur.

### Biotransformatie

Het metabolisme van paracetamol ondergaat een first-pass-effect in de lever en volgt een lineaire kinetiek. Deze lineariteit verdwijnt echter wanneer er dosissen hoger dan 2 g worden toegediend. Paracetamol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd (90-95%) en wordt voornamelijk via de urine geëlimineerd als een conjugaat met glucuronzuur, en in mindere mate met zwavelzuur en cysteïne. Minder dan 5% wordt onveranderd uitgescheiden.

Hoge dosissen kunnen het gebruikelijke mechanisme van metabolisme in de lever verzadigen, wat leidt tot het gebruik van alternatieve metabole routes die aanleiding geven tot hepatotoxische en mogelijk nefrotoxische metabolieten, als gevolg van depletie van glutathion.

### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd is 1,5 tot 3 uur (deze is langer in geval van overdosering en bij patiënten met leverinsufficiëntie, ouderen en kinderen).

### Fysiopathologische variaties

Nierfunctiestoornis: in geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 10 ml/min) is de eliminatie van paracetamol en metabolieten ervan vertraagd.

Leverfunctiestoornis: Paracetamol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met leverfalen en is gecontra-indiceerd bij actieve ziekte, in het bijzonder alcoholische hepatitis, vanwege de inductie van CYP 2E1, wat leidt tot toegenomen vorming van hepatotoxisch metaboliet van paracetamol.

Ouderen: Het vermogen tot conjugatie is niet veranderd. Er is een toename in de eliminatiehalfwaardetijd van paracetamol waargenomen.

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

Paracetamol vertoont in therapeutische dosissen geen toxische effecten en veroorzaakt alleen in zeer hoge dosissen centrolobulaire levernecrose bij dieren en mensen. Ook bij zeer hoge dosissen veroorzaakt paracetamol methemoglobinemie en oxidatieve hemolyse bij honden en katten en in zeer zeldzame gevallen bij mensen.

In studies naar chronische, subchronische en acute toxiciteit bij ratten en muizen zijn er gastro-intestinale laesies, veranderingen in het bloedbeeld, degeneratie van het lever- en nierparenchym, waaronder necrose, waargenomen. De oorzaken van deze veranderingen zijn enerzijds toegeschreven aan het werkingsmechanisme en anderzijds aan het metabolisme van paracetamol. Ook is bij mensen waargenomen dat de metabolieten de toxische effecten en de overeenkomstige veranderingen in de organen lijken te veroorzaken. Daarnaast zijn er zeer zeldzame gevallen van omkeerbare chronische agressieve hepatitis tijdens langdurig gebruik (bijv. 1 jaar) van therapeutische dosissen beschreven. In het geval van subtoxische dosissen kunnen tekenen van intoxicatie zich na 3 weken van behandeling voordoen. Daarom mag paracetamol niet gedurende langere perioden of in hoge dosissen worden ingenomen.

Uit aanvullende onderzoeken bleken geen aanwijzingen van een relevant genotoxisch risico van paracetamol in therapeutische dosissen, d.w.z. in niet-toxische dosissen.

Langetermijnstudies bij ratten en muizen leverden geen aanwijzingen op van tumoren met niet-hepatotoxische dosissen paracetamol.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Watervrij citroenzuur (E330)  
Sorbitol (E420)

Natriumwaterstofcarbonaat (E500)  
Povidon (E1201)  
Simeticon  
Natriumcarbonaat (E500)  
Sacharinenatrium (E954)  
Macrogol  
Powdarome citroen premium (aromapreparaten, aromastoffen, natuurlijke aromastoffen, maïsmaltodextrine, Arabische gom, alfa-tocoferol)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

Stripverpakking: 2 jaar.

Tabletbuis: 2 jaar.

Houdbaarheid tijdens gebruik voor tabletbuis: 15 dagen na opening

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Strip: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Tabletbuis: Houd de tabletbuis goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

Opslagomstandigheden tijdens gebruik voor tabletbuis:

Bewaren beneden 25 °C.

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

Geperforeerde eenheidsdosisstrip (papier/PE/aluminium) met 4 of 10 tabletten per strip.

Een verpakking (doos met inbegrip van bijsluiter) bevat:

8 tabletten (2 strips x 4 tabletten)

10 tabletten (1 strip x 10 tabletten)

16 tabletten (4 strips x 4 tabletten)

20 tabletten (5 strips x 4 tabletten of 2 strips x 10 tabletten)

32 tabletten (8 strips x 4 tabletten)

40 tabletten (10 strips x 4 tabletten of 4 strips x 10 tabletten)

50 tabletten (5 strips x 10 tabletten)

100 tabletten (25 strips x 4 tabletten of 10 strips x 10 tabletten)

Witte ondoorzichtige polyethyleen tabletbuis en manipulatie-aantonende dop met ingebouwd droogmiddel (silicagel) met 8 of 10 tabletten per tabletbuis.

Een verpakking (doos met inbegrip van bijsluiter) bevat:

8 tabletten (1 tabletbuis x 8 tabletten)

10 tabletten (1 tabletbuis x 10 tabletten)

16 tabletten (2 tabletbuizen x 8 tabletten)

20 tabletten (2 tabletbuizen x 10 tabletten)

32 tabletten (4 tabletbuizen x 8 tabletten)

40 tabletten (5 tabletbuizen x 8 tabletten of 4 tabletbuizen x 10 tabletten)

50 tabletten (5 tabletbuizen x 10 tabletten)

100 tabletten (10 tabletbuizen x 10 tabletten)

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526KV Utrecht  
Nederland

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

Strip: BE597831  
Tabletbuis: BE597840

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

Datum van eerste vergunning: 31/03/2022

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

Datum van herziening van de tekst: 01/2025  
Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2026