

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Panadol Retard 8 uur, 665 mg tablet met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Paracetamol 665 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

De capsulevormige tablet voor oraal gebruik bestaat uit twee lagen, is filmomhuld en draagt het logo '8'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van lichte tot matige pijnen.

Symptomatische behandeling van lichte tot matige pijn geassocieerd met artrose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen, met inbegrip van oudere patiënten

- Neem 2 tabletten per keer, tot 3 keer per dag, elke 6 tot 8 uur, met een maximum van 6 tabletten per periode van 24 uur.
- Zoals voor elk analgeticum dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te zijn en dient deze de symptomatische periode niet te overschrijden.
- Een behandeling met een dosering van 6 tabletten per dag mag niet langer duren dan een maand. Bij langdurig gebruik (langer dan 1 maand) dient geregeld onderzoek naar de lever- en nierfunctie plaats te vinden.
- De innamen dienen regelmatig te worden verspreid over de dag, bijvoorbeeld 's ochtends bij het opstaan, 's middags en 's avonds bij het naar bed gaan.
- Panadol Retard 8 uur kan zowel op nuchtere maag als tijdens het eten ingenomen worden.
- Niet gebruiken in combinatie met andere medicijnen die paracetamol bevatten.
- De aangegeven dosering niet overschrijden.
- Het toedieningsinterval bij Panadol Retard 8 uur dient niet minder dan 6 uur te zijn.

Kinderen onder de 12 jaar:

Panadol Retard 8 uur wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor paracetamol, fenacetine of één van de hulpstoffen.

Ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overmatig gebruik van alcohol dient te worden vermeden tijdens het gebruik van Panadol Retard 8 uur om het risico op mogelijke hepatotoxiciteit te beperken.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie.
Chronisch gebruik kan leiden tot nierinsufficiëntie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De hepatotoxiciteit van paracetamol wordt versterkt wanneer vóór het gebruik stoffen worden ingenomen die een stimulerende werking hebben op het microsomale enzymstelsel (barbituraten, alcohol, rifampicine, anti-epileptica, ...).

Paracetamol kan de glycemie metingen door middel van de glucose-oxidasemethode verstoren.

Paracetamol kan eveneens verantwoordelijk zijn voor de schijnbare verhoging van de uremie wanneer deze bepaald wordt door middel van de fosfowolframaatreductiemethode.

De anticoagulerende werking van warfarin kan worden versterkt door paracetamol.

De halfwaardetijd van chlooramfenicol kan verlengd worden van 2 à 3 uur tot 18 à 24 uur bij gelijktijdige toediening van paracetamol.

De absorptie van paracetamol kan worden verhoogd bij gelijktijdige toediening van metoclopramide en worden verlaagd bij gelijktijdige toediening van cholestyramine of geactiveerde kool.

Orale anticonceptiva kunnen de klaring van paracetamol versnellen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Ondanks het feit dat paracetamol de placenta passeert, wordt het gebruik ervan tijdens de zwangerschap niet ontraden. Paracetamol wordt uitgescheiden in de moedermelk in concentraties die geen enkel risico voor de zuigeling met zich meebrengen.

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

Panadol Retard 8 uur heeft geen enkel effect op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Panadol Retard 8 uur tabletten met gereguleerde afgifte veroorzaken weinig bijwerkingen, mits de voorschriften met betrekking tot de duur van de behandeling en de dosering worden gerespecteerd. In enkele zeldzame gevallen zijn huidreacties (allergieën) gerapporteerd. Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties zijn gemeld. Indien dergelijke symptomen zich voordoen, dient de behandeling te worden gestaakt.

Bij patiënten met G-6PD-deficiëntie kan hemolytische anemie niet worden uitgesloten.

4.9 Overdosering

Bij volwassenen kan een eenmalige dosis van 8 à 10 g paracetamol leiden tot levercelnecrose of geelzucht. Bij kinderen is de toxische dosis 120 mg/kg. De toxische dosis is lager bij patiënten die lijden aan leverinsufficiëntie en bij chronische alcoholisten.

De symptomen (bleekheid, misselijkheid, braken, abdominale pijn) treden gewoonlijk binnen de eerste 12 tot 24 uur op; levercelnecrose en leverinsufficiëntie treden pas 3 dagen na de overdosering op.

Leverbeschadiging, verhoogde spiegels van bilirubine en transaminasen, daling van het protrombinegehalte, verstoringen van het glucosemetabolisme, een scherpe afname van de alkalische reserve en vaak dodelijke coma treden 12 tot 48 uur na inname op.

Ziekenhuisopname is noodzakelijk, zelfs wanneer enkel een vermoeden van intoxicatie bestaat.

Leverbeschadiging is te verwachten wanneer plasmaconcentraties van meer dan 200 microgram/ml na 4 uur en meer dan 50 microgram/ml na 12 uur worden gemeten en wanneer na 24 uur nog meetbare concentraties aanwezig zijn.

Behandeling:

Indien een patient, via orale weg, een overdosis paracetamol heeft genomen, dient de maag geledigd te worden, dat wil zeggen binnen de eerste 10 uur, via maagspoeling of via het opwekken van braken. Tevens kan gestart worden met de toediening van geactiveerde kool, maar de belangrijkste therapeutische maatregel is intraveneuze toediening van N-acetylcysteïne in een aanvangsdosis van 150 mg/kg gedurende de eerste 30 à 60 minuten, gevolgd door 50 mg/kg gedurende 4 uur en 100 mg/kg gedurende de daaropvolgende 16 uur. Vroegtijdige, regelmatige controle (om de 24 uur) van de leverfunctie wordt sterk aanbevolen.

Een overdosis paracetamol kan leverinsufficiëntie veroorzaken. In geval van overdosering dient beslist onmiddellijk een medische behandeling gestart te worden, zelfs in afwezigheid van symptomen van overdosering. Toediening van N-acetylcysteïne of van methionine kan nodig zijn.

Aangezien Panadol Retard 8 uur een vorm van paracetamol met verlengde afgifte bevat, wordt de absorptie verlengd in geval van overdosering. Indien een overdosering met Panadol Retard 8 uur wordt vermoed, wordt aanbevolen het plasmagehalte van paracetamol 4 à 6 uur na de eerste behandeling nogmaals te meten. Wanneer de paracetamolconcentratie dicht bij of boven de lijn van het nomogram voor paracetamoloverdosering ligt, is behandeling met een antidotum geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische klasse: anilides, ATC code: N02 BE01.

Paracetamol is een analgeticum met antipyretische werking. Het werkingsmechanisme is gebaseerd op remming van de prostaglandinesynthese in het centrale zenuwstelsel.

Chronische pijn:

Bij patiënten met pijn geassocieerd met artrose van de knie bleken Panadol Retard 8 uur (2 tabletten driemaal daags) en standaard paracetamol met onmiddellijke afgifte (2 tabletten viermaal daags) bij een totale dagelijkse dosering van 4 g klinisch equivalent te zijn op basis van een algehele beoordeling door de patiënt na een behandelingsduur van 7 dagen.

Er werden geen significante verschillen tussen Panadol Retard 8 uur en standaard paracetamol met onmiddellijke afgifte gevonden voor een reeks secundaire werkzaamheidsparameters, waaronder pijn gedurende de dag, pijn tijdens lopen en rust, pijn bij het ontwaken, pijnverlichting, het aantal keren wakker worden gedurende de nacht en de duur van ochtendstijfheid.

Aangezien Panadol Retard 8 uur (driemaal daags) klinisch equivalent is aan standaard paracetamol met onmiddellijke afgifte (viermaal daags), kan geconcludeerd worden dat Panadol Retard 8 uur tot 8 uur na toediening voor pijnverlichting zorgt.

Acute pijn:

Bij patiënten met post-operatieve tandpijn bleek het therapeutisch effect van Panadol Retard 8 uur in een eenmalige dosering (2 tabletten) equivalent te zijn aan het effect van standaard paracetamol met onmiddellijke afgifte in een eenmalige dosering (2 tabletten) op basis van een algehele beoordeling door de patiënt 4 uur na de behandeling.

Er werden geen significante verschillen gevonden tussen Panadol Retard 8 uur en standaard paracetamol met onmiddellijke afgifte voor de inductie van het analgetisch effect en de piek daarvan. Wel was er in de laatste tijdpunten een tendens in het voordeel van Panadol Retard 8 uur. Verder bleek Panadol Retard 8 uur significant effectiever te zijn dan standaard paracetamol met onmiddellijke

afgifte voor het totaal van de verschillen in pijnintensiteit na 6 uur ($p = 0,0344$) en na 8 uur ($p = 0,0500$) volgens meting op een visuele analoge pijnschaal.

Op basis van bovenvermelde bevindingen kan geconcludeerd worden dat de analgetische werking van Panadol Retard 8 uur langer aanhoudt dan die van standaard paracetamol met onmiddellijke afgifte. Voor de patiënt betekent dit pijnverlichting gedurende langere tijd en verbetering in de zin van een geringere dosering. Deze bevindingen zijn conform de verwachtingen voor een formule op basis van paracetamol met verlengde afgifte en komen overeen met de bevindingen van farmacokinetische onderzoeken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Panadol Retard 8 uur is een tablet bestaande uit twee lagen waarin paracetamol met onmiddellijke afgifte en paracetamol met verlengde afgifte zijn gecombineerd. De laag voor verlengde afgifte bevat het HPMC polymeer, dat in snel tempo water absorbeert en zo een gelatineachtige laag rond de periferie van de kern vormt; het medicijn komt vervolgens via een combinatie van diffusie en erosie van deze laag vrij uit de kern.

Het actieve bestanddeel komt bij Panadol Retard 8 uur in een zodanig tempo vrij dat snel een therapeutisch plasmagehalte van paracetamol bereikt wordt dat tot 8 uur na de toediening op peil blijft. Paracetamol wordt in de lever gemetaboliseerd en in de urine uitgescheiden, hoofdzakelijk in de vorm van geconjugeerd glucuronide en sulfaat; de uitscheiding van niet-gemetaboliseerd paracetamol is minder dan 5%. Bij therapeutische doseringen is de plasmaproteïnenbinding minimaal.

Na toediening van een eenmalige dosis, waren Panadol Retard 8 uur en standaard paracetamol met onmiddellijke afgifte bij vrijwilligers bio-equivalent voor wat betreft dosisgecorrigeerde $AUC_{(0-t)}$ - en $AUC_{(0-\infty)}$ -waarden, zowel bij nuchtere als bij niet-nuchtere personen. De mate van absorptie van paracetamol in Panadol Retard 8 uur was dus equivalent aan die van standaard paracetamol met onmiddellijke afgifte. Gelijktijdige inname van voedsel had nauwelijks invloed op de absorptie van de paracetamol in Panadol Retard 8 uur. Panadol Retard 8 uur kan derhalve zowel op nuchtere maag als tijdens het eten ingenomen worden. Na inname van Panadol Retard 8 uur bleek de paracetamol snel geabsorbeerd te worden; bij nuchtere personen werden over het algemeen 15 minuten na de inname al plasmaconcentraties van paracetamol gevonden. Gemiddelde plasmagehaltes van paracetamol boven de minimumconcentratie die voor analgetische werking vereist is ($> 4 \mu\text{g/ml}$) werden bij nuchtere personen gedurende 6 à 7 uur na toediening en bij niet-nuchtere personen gedurende 7 à 8 uur na toediening gevonden.

Bij steady-state bleken Panadol Retard 8 uur en standaard paracetamol met onmiddellijke afgifte bio-equivalent te zijn op basis van vergelijking van de AUC-waarden tijdens de laatste 24 uur van de toedieningsperiode van het onderzoek. Uit vergelijking van de farmacokinetische parameters bleek dat Panadol Retard 8 uur de kenmerken heeft van een formule die paracetamol met verlengde afgifte bevat. De fluctuaties in piekplasmaconcentraties en dalwaarden voor plasmaconcentraties van paracetamol waren voor Panadol Retard 8 uur significant geringer dan voor standaard paracetamol met onmiddellijke afgifte (gemiddelde fluctuatie-index van 0,957 resp. 1,388, $p < 0,001$). Het gebruik van Panadol Retard 8 uur levert dus een constantere concentratie paracetamol op. De AUC-waarden bij steady-state waren equivalent, hetgeen erop wijst dat de inname van Panadol Retard 8 uur niet leidt tot meer accumulatie van paracetamol dan de inname van standaard paracetamol met onmiddellijke afgifte.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet van toepassing.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Laag met verlengde afgifte:

Hypromellose 2208

Gepregelatiniseerd zetmeel

Povidone K25

Hypromellose 2910

Magnesiumstearaat

Laag met onmiddellijke afgifte:

Gepregelatiniseerd maïszetmeel

Natriumcroscarmellose

Povidone

Stearinezuur

Omhulling:

Hypromellose 2910 15 cP

Glyceroltriacetaat

Waslaag:

Carnaubawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid.

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Beneden 25°C bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakkingen

Doosjes met 12, 24, 36, 48, 84 of 96 tabletten (blisterverpakking PVC/PVDC/Alu). Flacons (HDPE) met 100 tabletten. Niet alle verpakkingsgroottes hoeven in de handel te zijn.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a./n.v.

Site Apollo

Avenue Pascal, 2- 4- 6

1300 Wavre

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

Panadol Retard 8 uur, 665 mg tablet met gereguleerde afgifte, blisterverpakking: BE315664
Panadol Retard 8 uur, 665 mg tablet met gereguleerde afgifte, flacon (HDPE): BE315673

**9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING
VAN DE VERGUNNING**

31/03/2008

10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST

Deze SPC is voor het laatst herzien 08-2014

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2014