SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol EG 500 mg bruistabletten
Paracetamol EG Forte 1 g bruistabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Paracetamol EG 500 mg bruistabletten: elke bruistablet bevat 500 mg paracetamol.
Paracetamol EG Forte 1 bruistabletten: elke bruistablet bevat 1 g paracetamol.

Hulpstoffen met bekend effect:
Paracetamol EG 500 mg bruistabletten: elke bruistablet bevat 479 mg natrium en 0,50 mg sorbitol. Elke bruistablet bevat glucose (maltodextrine).
Paracetamol EG Forte 1 bruistabletten: elke bruistablet bevat 20 mg aspartaam, 489 mg natrium en 12,5 mg sorbitol. Elke bruistablet bevat glucose (maltodextrine) en sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Bruistabletten.

Paracetamol EG 500 mg bruistabletten: ronde, witte tabletten met een diameter van 25 mm, een effen oppervlak en een breukstreep aan één zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.
Paracetamol EG Forte 1 g bruistabletten: ronde, witte, geel gespikkelde tabletten met een diameter van 25 mm, een effen oppervlak en een breukstreep aan één zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van pijn en koorts.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk gehouden te worden en beperkt te worden tot de periode waarin er symptomen zijn.

Om elk risico op overdosering te voorkomen, is het belangrijk te controleren of de gelijktijdige behandelingen (met inbegrip van vrij afleverbare en op voorschrift afleverbare geneesmiddelen) geen paracetamol bevatten (zie rubriek 4.4 en 4.9).

Dosering

Pediatrische patiënten (lichaamsgewicht minder dan 17 kg)
Paracetamol EG (Forte) wordt niet aanbevolen bij kinderen die minder dan 17 kg wegen (jonger dan ongeveer 4 jaar).

Pediatrische patiënten en adolescenten (lichaamsgewicht minder dan 50 kg)
De aanbevolen dagelijkse dosering van paracetamol is 60 mg/kg, verdeeld over 4 of 6 toedieningen dagelijks, d.w.z 15 mg/kg elke 6 uur of 10 mg/kg elke 4 uur. Het toedieningsinterval dient ten minste 4 uur te bedragen. De maximale dosis bedraagt 15 mg/kg per toediening en 60 mg/kg/dag.

- **Paracetamol EG 500 mg bruistabletten**

Lichaamsgewicht (leeftijd)	Enkele dosis [tablet]	Interval tussen doses	Maximale dagelijkse dosis
17 kg - 24 kg (ongeveer 4-8 jaar)	250 mg paracetamol (0.5 tablet)	6 uur	1000 mg paracetamol (2 tabletten)
25 kg - 32 kg (ongeveer 8-10 jaar)	250 mg paracetamol (0.5 tablet)	4 uur	1500 mg paracetamol (3 tabletten)
33 kg - 41 kg (ongeveer 10-12 jaar)	500 mg paracetamol (1 tablet)	6 uur	2000 mg paracetamol (4 tabletten)
41 kg - 50 kg (ongeveer 12-15 jaar)	500 mg paracetamol (1 tablet)	4 uur	3000 mg paracetamol (6 tabletten)

Regelmatige toediening minimaliseert de fluctuaties in pijn en koorts. De toedieningen dienen regelmatig te gebeuren bij kinderen, ook 's nachts, en bij voorkeur om de 6 uur of anders met inachtneming van intervallen van ten minste 4 uur.
Dit geneesmiddel mag niet langer dan 2 tot 3 dagen gegeven worden aan kinderen zonder een arts te raadplegen.

- **Paracetamol EG Forte 1 g bruistabletten**

Paracetamol EG Forte 1 g bruistabletten is niet geschikt voor kinderen die minder dan 33 kg wegen (jonger dan ongeveer 10 jaar). Voor deze patiëntengroep zijn andere formuleringen en dosissterktes verkrijgbaar.

Lichaamsgewicht (leeftijd)	Enkele dosis [tablet]	Interval tussen doses	Maximale dagelijkse dosis
33 kg - 41 kg (ongeveer 10-12 jaar)	500 mg paracetamol (0.5 tablet)	6 uur	2000 mg paracetamol (2 tabletten)
41 kg - 50 kg (ongeveer 12-15 jaar)	500 mg paracetamol (0.5 tablet)	4 uur	3000 mg paracetamol (3 tabletten)

Volwassenen en adolescenten (lichaamsgewicht > 50 kg)
De gebruikelijke dosering is 500 mg tot 1000 mg elke 4 tot 6 uur tot een maximum van 3 g per dag.
Als de pijn of koorts ernstiger wordt, mag de dagelijkse dosis verhoogd worden tot 4 g per dag.
Het toedieningsinterval dient ten minste 4 uur te bedragen. Men mag niet meer dan 1 g per keer innemen en de maximale dagelijkse dosis bedraagt 4 g.

De maximale dagelijkse dosis bij volwassenen die minder dan 50 kg wegen bedraagt 60 mg/kg/dag.

Gebruik Paracetamol EG (Forte) niet langer dan drie dagen zonder medisch advies.

Nierinsufficiëntie
In geval van matige en ernstige nierinsufficiëntie dient de dosis te worden verminderd:

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

Paracetamol EG Forte 1 g bruistabletten is niet geschikt voor patiënten met nierinsufficiëntie, als een vermindering van de dosis nodig is. Andere meer geschikte farmaceutische vormen/sterktes moeten worden gebruikt.

Leverinsufficiëntie en chronisch alcoholisme
Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient de dosis te worden verminderd of het toedieningsinterval verlengd. De dagelijkse dosis mag niet meer dan 2 g bedragen in de volgende situaties:
- Leverinsufficiëntie
- Syndroom van Gilbert (familiale niet-hemolytische geelzucht)
- Chronisch alcoholisme

Paracetamol EG Forte 1 g bruistabletten is niet geschikt voor patiënten met leverrinsufficiëntie, als een vermindering van de dosis nodig is. Andere meer geschikte farmaceutische vormen/sterktes moeten worden gebruikt.

Oudere patiënten
Voor ouderen is geen dosisaanpassing nodig. Er moet wel rekening gehouden worden met het feit dat nier- en/of leverinsufficiëntie vaker voorkomen bij ouderen.

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik.
De tablet dient te worden opgelost in een glas water.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Langdurig of frequent gebruik wordt afgeraden. Langdurig gebruik, behalve onder medisch toezicht, kan schadelijk zijn.
- De maximale dosis mag in geen geval worden overschreden. Om het risico van een overdosis te vermijden, mogen geen andere paracetamol-bevattende producten gelijktijdig worden ingenomen.
- In geval van hoge koorts of tekenen van infectie na meer dan 3 dagen behandeling of als de pijn aanhoudt na meer dan 5 dagen behandeling, dient de patiënt geadviseerd te worden contact op te nemen met een arts.
- De toediening van 4 g paracetamol per dag moet beperkt blijven tot een duur van 4 weken. Voor een behandeling van langere duur moet de dagelijkse dosis beperkt worden tot 3 g paracetamol per dag.
- Bij een langdurige behandeling of bij hoge doses paracetamol is het belangrijk de lever- en nierfunctie te controleren.

Leverbeschadiging
- De inname van meerdere dagelijkse doses in één toediening kan de lever ernstige schade toebrengen. In dit geval verliest men niet altijd het bewustzijn. Toch moet onmiddellijk medische hulp worden ingeroepen omwille van het risico van onomkeerbare leverschade (zie rubriek 4.9).
- Voorzichtigheid is geboden bij aanwezigheid van volgende risicofactoren die de drempel voor levertoxiciteit mogelijk verlagen:
  - matige en ernstige nierinsufficiëntie (kan leiden tot een ophoping van geconjugeerde verbindingen).
  - lichte tot matige leverinsufficiëntie (waaronder het syndroom van Gilbert)
  - ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh > 9) of gecompenseerde actieve leverziekte

- acute hepatitis
- gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de leverfuncties aantasten
- glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie
- hemolytische anemie
- alcoholmisbruik en chronisch alcoholisme (zie rubriek 4.5). De gevaren voor een overdosering zijn groter bij personen die een niet-cirrotische alcoholische leverziekte hebben. Alcohol mag niet gebruikt worden tijdens de behandeling met paracetamol.
- dehydratie, hypovolemie
- chronische ondervoeding, anorexia, boulimie of cachexie (lage reserves van hepatisch glutathion)
- volwassenen die minder dan 50 kg wegen
- patiënten die veel stoffen verbruiken die leverenzymen induceren (alcohol, barbituraten, anti-epileptica); in die gevallen kan de ophoping van toxische metabolieten van paracetamol leverletsels verergeren of veroorzaken (zie rubriek 4.5).

De dosis dient in deze gevallen te worden aangepast (zie rubriek 4.2) en de maximale dagelijkse dosis mag bij deze patiënten absoluut niet worden overschreden.

Gelijktijdig gebruik met andere medicatie

- Bij adolescenten die behandeld worden met 60 mg/kg paracetamol per dag, is de combinatie met een ander koortswerend middel niet gerechtvaardigd behalve indien paracetamol alleen niet werkt.
- Om het risico op overdosering te voorkomen, is het belangrijk te controleren of de andere geneesmiddelen die worden toegediend, geen paracetamol bevatten. De toediening van een hogere dosis paracetamol dan de aanbevolen doses kan een risico op zeer ernstige leverschade veroorzaken. De eerste klinische symptomen van leverschade worden gewoonlijk 1 tot 2 dagen na de overdosering van paracetamol vastgesteld. De uitgesproken symptomen van leverschade worden gewoonlijk na 3 tot 4 dagen vastgesteld. De behandeling met een antidotum moet zo snel mogelijk gegeven worden (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 of andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme), die gedurende langere tijd met paracetamol werden behandeld in therapeutische dosering of met een combinatie van paracetamol en flucloxacilline. Indien HAGMA als gevolg van pyroglutamine acidose wordt vermoed, wordt onmiddellijke stopzetting van het gebruik van paracetamol en nauwgezette controle aanbevolen. Meting van 5-oxoproline in de urine kan nuttig zijn om pyroglutamine acidose vast te stellen als onderliggende oorzaak van HAGMA bij patiënten met meerdere risicofactoren.

Pediatrische populatie

- Niet langer dan 2 tot 3 dagen aan kinderen toedienen zonder medisch advies.
- Bijzondere voorzichtigheid en inachtneming van de aanbevolen dosering zijn onontbeerlijk bij epileptische kinderen die met barbituraten, fenytoïne, carbamazepine of lamotrigine worden behandeld (zie rubriek 4.5).

Ouderen

- Bij oudere patiënten moeten lever- en niertests worden afgenomen om vroegtijdig een eventuele lever- of nierinsufficiëntie op te sporen.

Ernstige huidreacties

Paracetamol kan ernstige huidreacties veroorzaken, zoals acute veralgemeende exanthematische pustulose, het syndroom van Stevens-Johnson en toxische huidnecrolyse, die fataal kunnen zijn. Patiënten moeten ingelicht worden over tekenen van ernstige huidreacties en het gebruik van het geneesmiddel moet stopgezet worden zodra er aanwijzingen zijn voor erupties of andere tekenen van overgevoeligheid.

Hulpstoffen met bekend effect

Paracetamol EG 500 mg bevat 479 mg natrium per bruistablet, overeenkomend met 24% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. De maximale dagelijkse dosis van dit geneesmiddel komt overeen met 192% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium.

Het natriumgehalte in Paracetamol EG 500 mg wordt als hoog beschouwd. Hiermee moet in het bijzonder rekening worden gehouden bij patiënten die een zoutarm dieet volgen.
Paracetamol EG 500 mg bevat glucose (maltodextrine). Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
Paracetamol EG 500 mg bevat 0,50 mg sorbitol per bruistablet.
Paracetamol EG Forte 1 g bevat 20 mg aspartaam per bruistablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.
Paracetamol EG Forte 1 g bevat 489 natrium per bruistablet, overeenkomend met 24% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. De maximale dagelijkse dosis van dit geneesmiddel komt overeen met 98% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium.
Het natriumgehalte in Paracetamol EG Forte 1 g wordt als hoog beschouwd. Hiermee moet in het bijzonder rekening worden gehouden bij patiënten die een zoutarm dieet volgen.
Paracetamol EG Forte 1 g bevat 12,5 mg sorbitol per bruistablet.
Paracetamol EG Forte 1 g bevat sucrose en glucose (maltodextrine). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Paracetamol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever en kan daarom interageren met andere geneesmiddelen die dezelfde metabole routes gebruiken of die in staat zijn dergelijke routes te remmen of te induceren. Er werd vastgesteld dat enzyminduceerders de plasmaconcentraties van paracetamol tot 60% verminderen.

- **Enzyminductoren en alcohol**
  Chronische alcoholinname of gebruik van bestanddelen die leverenzymen induceren, zoals barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, rifampicine, isoniazide, ethanol, primidon en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kan de hepatotoxiciteit van paracetamol verhogen als gevolg van een toename en snellere vorming van toxische metabolieten. Daarom is voorzichtigheid geboden in geval van gelijktijdig gebruik van enzyminducerende bestanddelen (zie rubriek 4.9). Tijdens de duur van de behandeling is alcoholmisbruik sterk af te raden.

- **Probenicide**
  Bij gelijktijdige behandeling met probenecide dient een dosisverlaging in overweging te worden genomen, aangezien probenecide de paracetamolklaring voor bijna de helft vermindert door remming van de conjugatie met glucuronzuur.

- **Chlooramfenicol**
  Paracetamol kan de eliminatiehalfwaardetijd van chlooramfenicol significant verhogen. Controle van de chlooramfenicolconcentraties in het plasma is aanbevolen indien paracetamol gecombineerd wordt met een injectiebehandeling met chlooramfenicol.

- **Metoclopramide en domperidon**
  De absorptiesnelheid van paracetamol kan verhoogd worden door metoclopramide of domperidon.

- **Colestyramine**
  De absorptie van paracetamol wordt verminderd door colestyramine. Als gelijktijdige toediening van paracetamol en colestyramine noodzakelijk is, dan moet paracetamol minstens 1 uur voor of 4 uren na de toediening van colestyramine worden ingenomen.

- **Antistollingsmiddelen**
  Door de zwakke binding aan plasma-eiwitten kan het geneesmiddel met antistollingsmiddelen worden gecombineerd. De antistollingswerking van warfarine en andere cumarines kan echter versterkt worden door langdurig regelmatig gebruik van paracetamol gepaard gaand met een verhoogd risico op bloedingen. In dit geval dient de INR (International Normalized Ratio) regelmatig gecontroleerd te

worden. Het effect kan reeds optreden bij dagelijkse doses van 1,5-2 g paracetamol gedurende 5-7 dagen. Incidentele doses hebben geen significant effect.

- **Zidovudine**
  Gelijktijdige toediening van paracetamol met zidovudine kan leiden tot neutropenie en hepatotoxiciteit. Het chronisch en veelvuldig gebruik van paracetamol bij patiënten die met zidovudine behandeld worden, dient te worden vermeden. Indien chronische behandeling met paracetamol en zidovudine echter noodzakelijk is, dienen de witte bloedcellen en leverfunctiewaarden opgevolgd te worden, vooral bij ondervoede patiënten.

- **Diflunisal**
  Gelijktijdige toediening van diflunisal en paracetamol verhoogt het plasmagehalte van paracetamol met ongeveer 50%. Hoge plasmagehalten van paracetamol werden geassocieerd met levertoxiciteit.

- **Lamotrigine**
  Paracetamol kan de biologische beschikbaarheid van lamotrigine verminderen, waardoor het effect ervan gereduceerd wordt, als gevolg van een mogelijke inductie van zijn metabolisme in de lever.

- **Flucloxacilline**
  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).

- **Interferentie met laboratoriumtests**
  Paracetamol kan de tests voor het meten van het urinezuurgehalte in het bloed met wolframaatfosforzuur en de bloedsuikertests met de glucoseoxydase-peroxidasemethode beïnvloeden.

Aangezien paracetamol het maagslijmvlies niet irriteert, mag het toegediend worden aan patiënten met maagzweren of gedurende een beperkte periode gecombineerd worden met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Een grote hoeveelheid gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootgestelde zwangerschappen) wijzen niet op misvorming of foetale / 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 worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien klinisch noodzakelijk, maar het middel dient zo kort mogelijk in de laagste effectieve dosis en in de geringst mogelijke frequentie te worden gebruikt.

Borstvoeding
Paracetamol en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische doses van Paracetamol EG (Forte) bruistabletten worden geen effecten verwacht bij pasgeborenen/kinderen die borstvoeding krijgen. Paracetamol EG (Forte) kan gebruikt worden tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen adequate klinische gegevens beschikbaar over mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

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

Paracetamol heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn weergegeven per orgaanklasse en volgens frequentie van optreden.

De frequentie van de bijwerkingen wordt als volgt ingedeeld: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	**Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**	**Zeer zelden (< 1/10.000)**	**Frequentie niet bekend**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, neutropenie, hemolytische anemie, agranulocytose	Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Allergische reacties die stopzetten van de behandeling vereisen	Anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Metabole acidose met verhoogde anion gap
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn		
Bloedvataandoeningen			Hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, diarree, nausea, braken, constipatie		
Lever- en galaandoeningen	Gestoorde leverfunctie, leverinsufficiëntie, levernecrose, icterus (geelzucht)	Hepatotoxiciteit	Hepatitis, verhoogde concentratie leverenzymen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritis, uitslag, zweten, purpura, angio-oedeem, urticaria, erytheem	Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties werden gemeld. Acute veralgemeende exanthematische pustulose, toxische huidnecrolyse, syndroom van Stevens-Johnson	
Nier- en urinewegaandoeningen		Steriele pyurie (troebele urine)	Nefropathieën (interstitiële nefritis, tubulaire necrose) na

			langdurig gebruik van hoge doses
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Duizeligheid, malaise		
Onderzoeken			Verhoogde INR-waarde, verlaagde INR-waarde
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Overdosis en intoxicatie		

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:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.
Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Bij overdosering is er een risico van ernstige levertoxiciteit, vooral voor ouderen, kleine kinderen, in geval van lever- en/of nierinsufficiëntie, in gevallen van chronisch alcoholisme, patiënten met chronische ondervoeding, patiënten die enzyminducerende substanties gebruiken en bij volwassenen die minder dan 50 kg wegen.

De levertoxiciteit treedt dikwijls pas 24 tot 48 uur na de inname op. Overdosering kan fataal zijn. In geval van overdosering moet onmiddellijk een arts worden geraadpleegd, zelfs als er geen symptomen zijn.

Symptomen
De symptomen van paracetamolintoxicatie zijn misselijkheid, braken, anorexia, bleekheid en buikpijn en deze symptomen treden gewoonlijk op binnen 24 uur na inname.
Een overdosering met paracetamol van 10 gram of meer als enkelvoudige toediening bij volwassenen, of 150 mg/kg lichaamsgewicht als enkelvoudige toediening bij kinderen, veroorzaakt hepatische cytolyse die complete en irreversibele necrose kan veroorzaken, resulterend in hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie die kunnen leiden tot coma of de dood. Tegelijk werd een toename van de levertransaminasen (AST, ALT), van lactaatdehydrogenase en bilirubine waargenomen, in combinatie met een verlengde protrombinetijd die 12 tot 48 uur na toediening kunnen optreden.
Klinische symptomen van leverbeschadiging worden meestal zichtbaar na 1 tot 2 dagen en bereiken een maximum na 3 tot 4 dagen. Zelfs zonder ernstige leverschade kan acuut nierfalen met renale tubulaire necrose optreden. Andere niet levergebonden symptomen na overdosering met paracetamol zijn eventueel myocardiale afwijkingen en pancreatitis.

De drempel voor levertoxiciteit kan zijn verlaagd bij aanwezigheid van hoger genoemde risicofactoren.

Noodbehandeling

- Onmiddellijke hospitalisatie.
- Na een overdosering dient een bloedafname plaats te vinden om zo snel mogelijk het paracetamolgehalte te bepalen voor het begin van de behandeling.
- Een snelle eliminatie van het ingenomen geneesmiddel door middel van een maagspoeling, gevolgd door toediening van geactiveerde kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxans).
- Dialyse kan de paracetamolconcentratie in het plasma verminderen.
- De behandeling bestaat uit de toediening van het antidotum N-acetylcysteïne (NAC), intraveneus of oraal, indien mogelijk voor het tiende uur na inname. NAC kan zelfs bescherming bieden na 10 uur maar in deze gevallen wordt een verlengde behandeling gegeven.
- Symptomatische behandeling.
- Bij het begin van de behandeling dienen levertests te worden uitgevoerd, die alle 24 uur herhaald moeten worden. In de meeste gevallen zullen de levertransaminasen terug normaal worden binnen één à twee weken en zal de leverfunctie volledig herstellen. In zeer zeldzame gevallen kan echter een levertransplantatie aangewezen zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige analgetica en antipyretica, ATC-code: N02BE01

Paracetamol heeft zowel een analgetische als antipyretische werking. Het heeft echter geen ontstekingswerend effect. Het mechanisme van een analgetische werking werd niet volledig vastgelegd. De belangrijkste werking van paracetamol is de remming van cyclo-oxygenase, een enzym dat belangrijk is voor de prostaglandinesynthese. Cyclo-oxygenase van het centraal zenuwstelsel is gevoeliger voor paracetamol dan perifere cyclo-oxygenase en dit verklaart waarom paracetamol antipyretisch en analgetisch werkzaam is. Paracetamol werkt waarschijnlijk koortswerend door een centrale werking uit te oefenen op het hypothalamische warmteregulerende centrum.

Volgens twee klinische studies kan een bruistablet van paracetamol sneller een pijnstillende werking tot stand brengen dan wat met de droge vormen van paracetamol het geval is:
• gemiddelde termijn van vaststelling van effect: 20 minuten in de plaats van 45 minuten,
• sterker pijnstillend effect dan dat van de droge vormen gedurende 30 tot 45 minuten na de inname,
naargelang de gebruikte referentie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Paracetamol wordt snel en volledig langs orale weg geabsorbeerd. Bij tabletten wordt de plasmapiek binnen de twee uur bereikt. De maximale plasmaconcentratie wordt 10 tot 60 minuten na orale toediening bereikt.
De absorptie van paracetamol na toediening van een bruistablet Paracetamol EG (Forte) is sneller en volledig. De piekplasmaconcentratie wordt bereikt 26 minuten na orale toediening, of eerder dan bij de niet-bruisende tabletten die in de klinische studies werden gebruikt (45 tot 75 minuten).

Distributie
Paracetamol wordt weinig gebonden aan de plasmaproteïnen (20 tot 50%) en wordt snel verspreid.
Het aantoonbare distributievolume van paracetamol bij de mens bedraagt ongeveer 0,9 l/kg. Paracetamol wordt snel en gelijkmatig doorheen de weefsels verspreid.
Bij toepassing van microdialysetechnieken werd aangetoond dat paracetamol snel door de bloed/hersenbarrière breekt en na systemische toediening gelijke concentratie bereikt in het plasma en het cerebroventriculaire vocht.

Biotransformatie
Paracetamol wordt gemetaboliseerd in de lever via twee belangrijke metabole routes: het wordt via de urine uitgescheiden onder de vorm van glucuronide- (60 à 80 %) en sulfaat-conjugaten (20 à 40%). Een kleine

fractie (minder dan 4%) wordt door toedoen van cytochroom P 450 omgezet in een metaboliet gevormd door oxidatieve weg, die een rol zou spelen in de hepatotoxiciteit van paracetamol bij sterke doses; bij therapeutische doses wordt deze metaboliet immers uitgescheiden door conjugatie met het glutathion. Het conjugatievermogen is niet anders bij oudere patiënten en de kinetiek verloopt lineair bij doses tot 7 g. Bij massale intoxicatie wordt het conjugatievermogen overschreden en neemt de hepatotoxische metaboliet in hoeveelheid toe.

Eliminatie
Paracetamol wordt bijna exclusief via de urine uitgescheiden. Bij volwassenen wordt ongeveer 90% van de toegediende dosis binnen de 24 uur uitgescheiden, hoofdzakelijk in de vorm van glucoronide (ongeveer 60%) en sulfaatconjugaat (ongeveer 30%). Minder dan 5% wordt in ongewijzigde vorm uitgescheiden.

Bij therapeutische doses bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 2 uur.

Lineariteit/non-lineariteit
Het conjugatievermogen wordt bij oudere patiënten niet gewijzigd en de kinetiek is lineair voor doses tot 7 g. In geval van massale intoxicatie is het conjugatievermogen overschreden en vergroot de hoeveelheid hepatotoxische metaboliet.

Bijzondere populaties
Nierinsufficiëntie
In geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 10 tot 30 ml/min) wordt de uitscheiding van paracetamol licht vertraagd. Voor glucuronide en sulfaatconjugaten verloopt de eliminatiesnelheid trager bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dan bij gezonde personen. Daarom is het aanbevolen om het minimuminterval tussen elke toediening op te trekken tot 6 uur wanneer paracetamol gegeven wordt aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van < 30 ml/min).
Er is geen contra-indicatie voor het gebruik van paracetamol in therapeutische doses bij patiënten met een stabiele nieraandoening.

Leverinsufficiëntie
Uit bepaalde studies bleek een matig ontoereikend metabolisme bij patiënten met chronische leverinsufficiëntie, onder andere bij alcoholcirrose, wat aangetoond wordt door hogere concentraties van paracetamol in het plasma en een langere halfwaardetijd. In deze verslagen werd de langere halfwaardetijd van paracetamol in het plasma geassocieerd met een onderdrukt synthesevermogen van de lever.
Paracetamol moet daarom met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie en in geval van een gedecompenseerde actieve leverziekte, in het bijzonder alcoholhepatitis, gezien de inductie van CYP 2E1, wat leidt tot een hogere vorming van hepatotoxische metaboliet van paracetamol.

Ouderen
De farmacokinetiek en het metabolisme van paracetamol zijn in voorkomend geval licht anders bij oudere patiënten. Bij deze bevolking moet de dosis doorgaans niet worden aangepast.

Pasgeborenen, zuigelingen en kinderen
De farmacokinetische parameters van paracetamol die werden vastgesteld bij zuigelingen en kinderen zijn vergelijkbaar met deze die werden vastgesteld bij volwassenen, met uitzondering van de halfwaardetijd die iets korter is (ongeveer 2 uur) dan bij volwassenen. Bij pasgeborenen is de halfwaardetijd in het plasma langer dan bij zuigelingen (ongeveer 3,5 uur).
Pasgeborenen, zuigelingen en kinderen tot 10 jaar scheiden significant minder glucoroniden en meer sulfaatconjugaten uit dan volwassenen. De totale uitscheiding van paracetamol en zijn metabolieten is voor alle leeftijden gelijk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen conventionele studies beschikbaar op basis van de momenteel aanvaarde normen voor de evaluatie van de toxiciteit voor de voortplanting en de ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Paracetamol EG 500 mg bruistabletten:
Citroenzuur
Natriumwaterstofcarbonaat
Natriumcarbonaat
Povidon K25
Natriumsacharine
Natriumchloride
Natriumlaurylsulfaat
Natriumcitraat
Magnesiumstearaat
Natuurlijke aromatiserende preparaten
Natuurlijke aromastoffen
Aromastoffen (sinaasappelsmaak en citroensmaak)
Mannitol (E421)
Gluconolacton (E575)
Maltodextrine
Sorbitol (E420)
Middellange keten triglyceriden
Arabische gom (E414)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Paracetamol EG Forte 1 g bruistabletten:
Citroenzuur
Natriumwaterstofcarbonaat
Natriumcarbonaat
Aspartaam
Natriumsacharine
Povidon K30
Natriumlaurylsulfaat
Mannitol (E421)
Simeticon
Magnesiumstearaat
Maltodextrine
Povidon
Natuurlijke aromatiserende preparaten
Natuurlijke aromastoffen
Aromastoffen (sinaasappelsmaak)
Gluconolacton (E575)
Sucrose
Sorbitol (E420)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Paracetamol EG 500 mg bruistabletten: 3 jaar.
Paracetamol EG Forte 1 g bruistabletten: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Paracetamol EG 500 mg bruistabletten
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Paracetamol EG 500 mg bruistabletten:
Polypropyleen tubes met polyethyleen dop en droogmiddel.
20, 30, 40, 60, 90, 100, 120, 150, 240 bruistabletten.
Paracetamol EG Forte 1 g bruistabletten:
Gelamineerde aluminiumstrips.
8, 20, 28, 32, 40, 60, 80, 100, 120 bruistabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

EG (Eurogenerics) NV – Heizel Esplanade b22 – 1020 Brussel

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

Paracetamol EG 500 mg bruistabletten: BE545724
Paracetamol EG Forte 1 g bruistabletten: BE545733

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 oktober 2019.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2025