

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MANN 500 mg/50 mg Poeder voor oraal gebruik
Paracetamol + Cafeïne

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk zakje bevat 500 mg paracetamol en 50 mg cafeïne.

Hulpstof met bekend effect:

Elk zakje bevat 150 mg lactose monohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oraal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

MANN 500 mg/50 mg is aangewezen voor de symptomatische behandeling van koorts en pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Deze presentatie is bestemd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn en gelimiteerd tot de periode waarin de symptomen aanwezig zijn.

Dosis

Kinderen en adolescenten vanaf 12 jaar (lichaamsgewicht < 50 kg)

De gebruikelijke dosis is 15 mg / kg per keer, tot maximaal 4 maal per dag.

Het toedieningsinterval dient tenminste 4 uur te bedragen. De maximale doses zijn 15 mg /kg per inname en 60 mg / kg / dag.

Adolescenten en volwassenen (lichaamsgewicht > 50 kg)

De gebruikelijke dosis is 500 mg à 1 g per keer, zo nodig respectievelijk elke 4 of 6 uur te herhalen, tot 3 g per dag. In geval van meer intense pijn of koorts, kan de dagdosis worden verhoogd tot 4 g per dag.

Het toedieningsinterval dient ten minste 4 uur te bedragen. De maximale doses zijn 1 g per keer en 4 g per dag.

Voor volwassenen die minder dan 50 kg wegen, is de maximale dagdosis 60 mg / kg / dag

Verminderde leverfunctie, chronisch alcoholgebruik

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie, moet de dosis worden verminderd of het doseringsinterval verlengd.

De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 2 g in de volgende situaties:

- Leverinsufficiëntie
- Syndroom van Gilbert (familiale niet-hemolytische geelzucht)
- Chronisch alcoholgebruik

Nierinsufficiëntie

In geval van matige en ernstige nierinsufficiëntie moet de dosis verminderd worden:

Glomerulaire filtratie	Dosis
10 – 50 mL/min	500 mg elke 6 uur
< 10 mL/min	500 mg elke 8 uur

Ouderen

Op basis van farmacokinetische gegevens is geen dosisaanpassing nodig. Men moet echter rekening houden met het feit dat nier- en / of leverinsufficiëntie vaker voorkomen bij ouderen.

Wijze van toediening

Giet het poeder in een half glas water, mengen en onmiddellijk opdrinken.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- kinderen jonger dan 12 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Langdurig of veelvuldig gebruik wordt afgeraden. Langdurig gebruik, behalve onder medisch toezicht, kan schadelijk zijn.
- De aanwezigheid van cafeïne kan misbruik of langdurig gebruik bevorderen.
- De maximale dosis mag in geen geval overschreden worden. Om het risico van een overdosis te vermijden, mogen geen andere paracetamol-bevattende producten gelijktijdig ingenomen worden.
- Het in eenmaal innemen van meerdere dagdoses kan de lever zeer ernstig beschadigen; bewusteloosheid treedt daarbij niet altijd op. Toch dient onmiddellijk medische hulp te worden ingeroepen, omwille van het risico van irreversibele leverschade (zie rubriek 4.9).
- Voorzichtigheid is geboden bij aanwezigheid van volgende risicofactoren, die de drempel voor levertoxiciteit mogelijk verlagen: leverinsufficiëntie (waaronder het syndroom van Gilbert), acute hepatitis, nierinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik en zeer magere volwassenen (< 50 kg). De dosering dient in deze gevallen aangepast te worden (zie rubriek 4.2).
- Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de leverfunctie beïnvloeden, dehydratie en chronische ondervoeding (lage reserves van hepatisch glutathion) zijn eveneens risicofactoren voor het optreden van hepatotoxiciteit en kunnen de drempel voor levertoxiciteit mogelijk verlagen. De maximale dagdosis mag bij deze patiënten zeker niet overschreden worden.
- Bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met 60 mg / kg paracetamol per dag, is de combinatie met een ander koortswerend middel niet gerechtvaardigd, behalve in het geval van ineffectiviteit.
- Voorzorgsmaatregelen zijn vereist in geval van glucose 6 fosfaatdehydrogenase deficiëntie en haemolitische anaemie.
- Bij hoge koorts, of tekenen van secundaire infectie of voortduren van de klachten, dient een arts geraadpleegd te worden
- MANN 500 mg/ 50 mg bevat lactose: Patiënten met een zeldzaam erfelijk probleem zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactase-insufficiëntie of malabsorptie van glucose-galactose mogen dit geneesmiddel niet nemen.
- Er zijn gevallen gemeld van metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA) als gevolg van pyroglutamine acidose bij patiënten met een ernstige ziekte zoals ernstige nierinsufficiëntie en sepsis of bij patiënten met ondervoeding en andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme) 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Paracetamol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Sommige metabolieten van paracetamol zijn hepatotoxisch, en daarom kan gelijktijdige toediening met krachtige enzyminductoren (rifampicine, bepaalde anticonvulsiva, enz.) leiden tot hepatotoxische reacties, vooral bij gebruik van hoge doses paracetamol.

- Colestyramine en actieve kool: colestyramine en actieve kool kunnen de absorptie van paracetamol verminderen. Als gelijktijdige toediening van paracetamol en colestyramine of actieve kool noodzakelijk is, dan moet paracetamol minstens 1 uur voor of 4 uren na de toediening van colestyramine worden ingenomen
- Enzyminductoren en alcohol: het risico van hepatotoxiciteit is mogelijk verhoogd bij gebruik van enzyminductoren zoals barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, primidone, isoniazide, rifampicine en alcohol. De maximale dagdosis mag bij deze patiënten zeker niet overschreden worden (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.9).
- NSAI: over het algemeen mag paracetamol niet met NSAI worden gecombineerd wegens het hoger risico op renale bijwerkingen.
- Probenicide: probenicide kan de klaring van paracetamol quasi halveren, door remming van de conjugatie met glucuronzuur. Een verlaging van de dosis paracetamol dient te worden overwogen bij gelijktijdige behandeling met probenicide.
- Zidovudine: gelijktijdige toediening van paracetamol en zidovudine kan leiden tot neutropenie en hepatotoxiciteit. Het chronisch / veelvuldig gebruik van paracetamol bij patiënten die met zidovudine worden behandeld, dient te worden vermeden. Indien chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine noodzakelijk is, dienen witte bloedcellen en leverfunctie te worden gecontroleerd, in het bijzonder bij ondervoede patiënten.
- Vitamine K-antagonisten: versterking van het effect van vitamine K-antagonisten kan optreden, vooral bij regelmatige inname van hoge doses paracetamol. In dit geval is een regelmatige controle van de International Normalised Ratio (INR) aanbevolen.
- Lamotrigine: afname van de biologische beschikbaarheid van lamotrigine, met een mogelijke vermindering van het therapeutische effect, als gevolg van mogelijke inductie van het metabolisme in de lever.
- Metoclopramide en domperidon: versnelde resorptie van paracetamol in de dunne darm als gevolg van de versnelde maaglediging.
- Interactie met diagnostische testen: de toediening van paracetamol kan interfereren met de bepaling van het urinezuurgehalte in het bloed door de fosforwolframzuurmethode en de bepaling van de bloedglucose door de glucoseoxidase-peroxidase-methode.
- Diflunisal: gelijktijdige toediening van diflunisal verhoogt de plasmaconcentratie van paracetamol. Voorzichtigheid is geboden wegens het risico op levertoxiciteit.
- Hormonale anticonceptiva / oestrogenen: vermindering van de paracetamol plasmaspiegel met mogelijk verminderde effectiviteit, als gevolg van inductie van het metabolisme.
- Chlooramfenicol: mogelijke versterking van de toxiciteit van chlooramfenicol, door remming van levermetabolisme.
- 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).
- Cafeïne verhoogt de tachycardiserende werking van sympathomimetica en thyroxine.
- Cafeïne vermindert de excretie van theofylline.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Paracetamol:

Een grote hoeveelheid gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen geeft geen aanwijzingen van misvormingen noch van foeto-/neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidig resultaat zien. Paracetamol kan tijdens de zwangerschap worden ingenomen, als het klinisch noodzakelijk is, maar het middel dient zo kort mogelijk in de laagste effectieve dosis en in de geringst mogelijke frequentie te worden gebruikt.

Cafeïne:

Hoewel cafeïne de placenta passeert en in moedermelk terechtkomt, mag dit geneesmiddel tijdens zwangerschap en borstvoeding worden voorgeschreven, zij het gedurende een zo kort mogelijke periode.

Borstvoeding

Paracetamol en zijn metabolieten wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische doses van MANN 500 mg/50 mg worden geen effecten verwacht bij kinderen die borstvoeding krijgen. MANN 500 mg/50 mg 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 het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

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

De volgende conventie werd gebruikt voor de classificatie van bijwerkingen per frequentie:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$)
- Soms ($\geq 1/1000$, $<1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10000$, $<1/1000$)
- Zeer zelden ($<1/10000$)

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

Systeem/orgaanklassen	Zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)	Zeer zelden ($<1/10.000$)	Frequentie niet gekend
Hartaandoeningen	Tachycardie, hartkloppingen		
Bloedvataandoeningen	Hypotensie		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Thrombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, neutropenie, hemolytische anemie, agranulocytose	Anemie
Immuunsysteem-aandoeningen	Allergische reacties	Allergische reacties die stopzetten van de behandeling vereisen	Anafylactische shock
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, insomnia		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Buikpijn, diarree, nausea, braken, constipatie, maagirritatie		
Lever- en galaandoeningen	Gestoorde leverfunctie,	Hepatotoxiciteit	Hepatitis

	leverfalen, levernecrose, icterus		
Metabolisme- en voedingsstoornissen			Metabole acidose met verhoogde anion gap*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, rash, zweeten, angio- oedeem (Quincke- oedeem), urticaria	Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties werden gemeld. Syndromen van Lyell en Stevens-Johnson	
Nier- en urineweg- aandoeningen		Steriele pyurie (troebele urine), nierinsufficiëntie	Nefropathieën (interstitiële nefritis, tubulaire necrose) na langdurig gebruik van hoge doses
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Duizeligheid, malaise		
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties	Overdosis en intoxicatie		

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Intoxicatie door paracetamol

Bij overdosering is er een risico van ernstige levertoxiciteit, in het bijzonder bij ouderen, jonge kinderen, lever- of nierinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik, chronische ondervoeding, bij gebruik van enzyminducerende middelen en bij zeer magere volwassenen (< 50 kg).

Patiënten die langdurig behandeld worden met carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidone, rifampicine, Sint-janskruid, of andere geneesmiddelen die levenzymes induceren, hebben ook een verhoogd risico op een overdosis.

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:

Misselijkheid, braken, anorexie, bleekheid, buikpijn treedt gewoonlijk op binnen de eerste 24 uur.

Een sterke overdosering (vanaf 10 g bij volwassenen en 150 mg/kg bij kinderen) veroorzaakt ernstige levertoxiciteit, met hepatische cytolyse, resulterend in hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie, welke kunnen leiden tot coma en dood. Tegelijkertijd zijn verhoogde spiegels van hepatische transaminasen (AST, ALT), lactaatdehydrogenase en bilirubine vastgesteld, in combinatie met een verlengde protrombinetijd (12 tot 48 uur na toediening).

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

De leveraantasting manifesteert zich doorgaans tussen de 2e en de 4e dag; na de 4e dag is er sprake van acute leverinsufficiëntie (icterus, encefalopathie ...).

Intoxicatie door cafeïne

De intoxicatieverschijnselen door cafeïne worden gemaskeerd door deze die op misbruik van paracetamol wijzen.

Toch kan een massieve hoeveelheid cafeïne een stimulerend effect op het centraal zenuwstelsel veroorzaken, vooral bij kinderen

Spoedprocedure

- onmiddellijke hospitalisatie
- bloedafname, om de initiële paracetamol plasmaconcentratie te bepalen
- toedienen van het antidotum N-acetylcysteïne, intraveneus of oraal, indien mogelijk binnen de 8 uren na inname
- toedienen van actieve kool, indien binnen het uur na de inname
- symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antipyretisch-analgetisch geneesmiddel

ATC-code: N02BE51

MANN 500 mg/50 mg combineert de pijnstillende en koortswerende werking van paracetamol met cafeïne dat als pijnstillend adjuvans fungeert.

- Paracetamol heeft koorts- en pijnstillende eigenschappen bij pijn van middelmatige intensiteit.
- Het is niet werkzaam bij spasmodische pijn en heeft geen enkele kalmerende of psychodysleptische werking.
- Cafeïne is een pijnstillend adjuvans: men vermoedt dat het de pijnstillende werking van paracetamol versterkt. Het stimuleert ook het CZS.
- De analgetische werking van paracetamol zou voortvloeien uit een centrale inhibitie van de synthese van prostaglandinen of andere pijnmediatoren.
- Zijn koortswerende werking zou het gevolg zijn van een inhibitie van de synthese van prostaglandinen ter hoogte van het warmteregulatiecentrum in de hypothalamus, wat zou leiden tot een perifere vaatverwijding en een warmteverlies ter hoogte van de huid.
- Recente studies doen vermoeden dat de stimulerende werking van cafeïne op het CZS hoofdzakelijk wordt uitgeoefend door antagonisme van de adenosinereceptoren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- De resorptie van paracetamol in het maagdarmkanaal is snel en vrijwel volledig. Zijn halfwaardetijd schommelt tussen 1 en 4 uur, ook bij nierinsufficiëntie; de halfwaardetijd kan korter zijn bij kinderen of langer bij overdosering, leveraandoening en bij bejaarden. De binding van paracetamol aan plasma-eiwitten is zwak maar kan matige tot hoge of toxische doses bereiken. Ongeveer 90 tot 95% van de ingenomen dosis wordt gemetaboliseerd ter hoogte van de lever, onder invloed van twee metabole wegen.

De voornaamste weg is een directe binding aan een sulfaat of aan glucuronzuur met vorming van zwavel- en glucurongeconjugeerde derivaten. Een kleine fractie van paracetamol wordt door cytochroom P-450 omgezet in een zeer reactieve metaboliet. Bij therapeutische doses wordt deze laatste snel ontgiftigd door binding aan glutathion.

De geconjugeerde derivaten worden daarna met de urine uitgescheiden.

3% van de dosis wordt in ongewijzigde vorm uitgescheiden.

- Cafeïne wordt na orale inname snel geresorbeerd.

Het wordt in alle compartimenten van het lichaam verdeeld en bereikt snel het centraal zenuwstelsel.

Ter hoogte van de lever wordt het vrijwel volledig gemetaboliseerd en vervolgens hoofdzakelijk met de urine uitgescheiden in de vorm van 1-methylureumzuur en 1-methylxanthine. Ongeveer 1% van de toegediende dosis komt ongewijzigd in de urine terecht. De plasmahalfwaardetijd van cafeïne is 3 tot 7 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

Paracetamol:

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

Povidone – Lactose – Natrium saccharine – Natrium stearylumaraat – Watervrij colloïdaal silicium.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen van 15 en 16 zakjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel 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

Laboratoires SMB N.V.

Herdersliedstraat 26-28

1080 Brussel

Tel: +32 2 411 48 28

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

BE117643

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 juni 1981

Datum van laatste hernieuwing: 23 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2025

Goedkeuringsdatum: 02/2025