

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol Genmed 500 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 500 mg paracetamol.
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.
Witte, biconvexe, ronde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Enkel voor oraal gebruik.

De dosering hangt af van het lichaamsgewicht en de leeftijd; een enkele dosis ligt tussen 10 en 15 mg/kg lichaamsgewicht tot maximaal 60 mg/kg lichaamsgewicht in totaal per dag (zie ook rubriek 4.4).

Adolescenten 12 tot 15 jaar oud (40 - 55 kg):

500 mg per inname, maximaal 4 tot 6 tabletten per 24 uur, met een interval van minimaal 4 uur tussen twee innamen.

Het minste aantal toedieningen is bedoeld voor de jongste adolescenten in de betreffende leeftijdscategorie.

Volwassenen:

500 mg tot 1000 mg per inname, maximaal 3000 mg per 24 uur, met een interval van minimaal 4 uur tussen twee innamen.

In gevallen van chronisch alcoholisme, dient de maximale dosering niet hoger te liggen dan 2000 mg per 24 uur. Paracetamol Genmed 500 mg tabletten is niet aangewezen voor kinderen jonger dan 12 jaar of die minder dan 40 kg wegen.

Wijze van toediening:

De tablet moet met een grote hoeveelheid water ingeslikt worden of, indien gewenst, kan men de tablet in voldoende water laten oplossen. Er moet goed geroerd worden alvorens te drinken.

Aanwijzingen voor gebruik:

- Het specifieke doseringsinterval is afhankelijk van de symptomen en de maximale dagelijkse dosis. Afhankelijk van het terugkeren van symptomen (koorts en/of pijn) is herhaalde toediening toegestaan. Echter, het interval dient in geen geval minder dan 4 uur te bedragen.
- In gevallen van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 10 ml/min.) dient het interval tussen 2 toedieningen minstens 8 uur te bedragen.
- In de volgende situaties dient de dagelijkse effectieve dosis in ogenschouw te worden genomen, zonder 60 mg/kg/dag (zonder 2 g/dag) te overschrijden:
 - Volwassenen en adolescenten die minder dan 50 kg wegen
 - (Milde tot matige) hepatocellulaire insufficiëntie
 - Chronisch alcoholisme
 - Dehydratatie

Als de klachten langer dan drie dagen aanhouden, erger worden of als er andere symptomen verschijnen, dient de behandeling stopgezet te worden en dient er medisch advies gezocht te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor paracetamol of voor een van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De totale dosis paracetamol dient niet hoger te zijn dan:

- 60 mg/kg/dag voor adolescenten die minder dan 40 kg wegen
- 3 g per dag voor adolescenten en volwassenen die meer dan 40 kg wegen

De aanbevolen dosis dient niet te worden overschreden.

Langdurig of frequent gebruik wordt ontmoedigd.

Patiënten moeten erop gewezen worden dat andere paracetamolbevattende geneesmiddelen niet gelijktijdig gebruikt mogen worden.

Paracetamol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij volwassenen en adolescenten die minder dan 50 kg wegen.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van paracetamol aan patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie. Het gevaar van overdosering is groter bij personen met niet-cirrotische alcoholische leverproblemen. Voorzichtigheid is geboden in gevallen van chronisch alcoholisme. De dagelijkse dosis dient in zo een geval niet meer dan 2 gram te bedragen.

Syndroom van Gilbert (syndroom van Meulengracht)

Paracetamol wordt gemetaboliseerd door enzymen waar sommige personen die lijden aan het syndroom van Gilbert een tekort aan hebben. Het is daarom mogelijk dat een deel van de mensen met het syndroom van Gilbert een verhoogd risico lopen op paracetamoltoxiciteit.

In het algemeen kan het regelmatig gebruik van pijnstillers, vooral combinaties van verschillende soorten pijnstillers, permanente nierschade veroorzaken, inclusief het risico op nierfalen (analgetische nefropathie).

Het abrupt stopzetten van langdurig gebruik van hooggedoseerde pijnstillers, die anders zijn gebruikt dan voorgeschreven, kan leiden tot hoofdpijn, vermoeidheid, spierpijn, nervositeit en vegetatieve symptomen. De ontwenningssverschijnselen nemen na een paar dagen af. Het gebruik van de pijnstiller dient intussen niet weer gestart te worden noch dient er een nieuwe behandeling gestart te worden zonder medisch advies.

Bij kinderen behandeld met 60 mg/kg paracetamol per dag is de combinatie met een ander antipyreticum niet verantwoord behalve in geval van ondoeltreffendheid.

In gevallen van hoge koorts, verschijnselen van een secundaire infectie, of het aanhouden van de symptomen gedurende meer dan 3 dagen, dient medisch advies te worden gezocht.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Metoclopramide of domperidon kunnen de absorptie van paracetamol versnellen; cholestyramine kan de absorptie vertragen. Het anticoagulante effect van warfarine of andere cumarines kan versterkt worden door langdurig dagelijks gebruik van paracetamol, met een verhoogd risico op bloedingen. Occasioneel gebruik van paracetamol heeft geen significant effect.

Het gebruik van middelen die leverenzymen induceren, zoals barbituraten, kan de hepatotoxiciteit van een paracetamoloverdosis versterken door verhoogde en versnelde vorming van toxische metabolieten. Voorzichtigheid is geboden in geval van gelijktijdig gebruik van enzyminducerende middelen (zie rubriek 4.9).

Probenecide blokkeert de binding van paracetamol aan glucuronzuur waardoor de klaring van paracetamol met ongeveer een factor 2 wordt verminderd. Als probenecide gelijktijdig wordt gebruikt, dient de dosis paracetamol te worden verlaagd.

Salicylamide kan de eliminatie ($t_{1/2}$) van paracetamol verlengen.

Ethanol versterkt de toxiciteit van paracetamol, mogelijk door de productie van van paracetamol afgeleide hepatotoxische producten door de lever te induceren.

Isoniazide vermindert de klaring van paracetamol door het metabolisme ervan af te remmen in de lever, hetgeen mogelijk het effect en/of de toxiciteit van paracetamol versterkt.

Paracetamol zou de biologische beschikbaarheid van lamotrigine kunnen verlagen door een mogelijke inductie van het metabolisme in de lever, hetgeen mogelijk zorgt voor een afname van de werkzaamheid.

Interferentie met laboratoriumtesten

Paracetamol kan fosfotungstaat urinezuurtesten en bloedsuikertesten door middel van glucose-oxidase-peroxidase beïnvloeden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Epidemiologische gegevens over het gebruik van orale therapeutische doseringen paracetamol laten geen ongewenste effecten op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind zien. Reproductiestudies lieten geen malformaties of foetotoxiciteit zien. Paracetamol kan dus, onder normale gebruiksvoorwaarden, gebruikt worden tijdens de zwangerschap, na zorgvuldig afwegen van de voor- en nadelen.

Borstvoeding:

Paracetamol wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar niet in een klinisch-significante hoeveelheid. Er zijn geen negatieve effecten bij pasgeboren kinderen gemeld. Paracetamol mag gebruikt worden door vrouwen die borstvoeding geven indien de aanbevolen dosering niet wordt overschreden. In het geval van langdurig gebruik is voorzichtigheid geboden.

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

Paracetamol Genmed heeft geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij therapeutische doseringen komen weinig bijwerkingen voor. Echter, in zeldzame en zeer zeldzame gevallen werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd:

Orgaanklasse	Zelden ≥ 1 / 10.000 tot < 1 / 1.000	Zeer zelden < 1 / 10.000
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	- Agranulocytose (na langdurig gebruik) - Trombocytopenische purpura - Hemolytische anemie	
Nier- en urinewegaandoeningen		Interstitiële nefritis (na langdurig gebruik van hoge doseringen)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	- Allergische reacties, zoals exantheem, urticaria - Koorts	

Hoeveelheden van 6 g paracetamol kunnen al leiden tot leverschade (bij kinderen: meer dan 140 mg/kg); hogere doseringen veroorzaken irreversibele levernecrose.

4.9 Overdosering

Paracetamol kan leiden tot vergiftiging, in het bijzonder bij oudere patiënten, jonge kinderen, patiënten met leveraandoeningen, in gevallen van chronisch alcoholisme, patiënten die lijden aan chronische ondervoeding en patiënten die leverenzyminducerende middelen gebruiken. Overdosering kan in deze gevallen dodelijk zijn.

Lever schade is mogelijk bij volwassenen die 6 g of meer paracetamol hebben ingenomen, vooral als de patiënt risicofactoren heeft (zie hieronder).

Risicofactoren:

Als de patiënt

- langdurig wordt behandeld met carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, rifampicine, Sint-Janskruid of andere medicijnen die leverenzymen induceren of
- regelmatig alcohol in grotere dan de aanbevolen hoeveelheden consumeert of
- waarschijnlijke een glutathiondepletie heeft, bijvoorbeeld door eetstoornissen, cystische fibrose, hiv-infectie, uithongering, cachexie.

Symptomen:

Binnen 24 uur na een paracetamoloverdosering treden de volgende symptomen op: misselijkheid, braken, anorexia, bleekheid en abdominale pijn. Leverbeschadiging kan worden waargenomen 12 tot 48 uur na inname. Afwijkend glucosemetabolisme en metabole acidose kan voorkomen. Bij ernstige vergiftiging kan leverfalen leiden tot encefalopathie, bloedingen, hypoglykemie, cerebraal oedeem en overlijden. Acuut nierfalen met acute tubulaire necrose, duidelijk herkenbaar door pijn in de lende, hematurie en proteïnurie, kunnen ook bij afwezigheid van ernstige leverschade optreden. Hartritmestoornissen en pancreatitis zijn gerapporteerd.

Behandeling:

Een onmiddellijke behandeling is essentieel in geval van een paracetamoloverdosering. Ondanks een gebrek aan significante symptomen in een vroeg stadium, dienen patiënten zo snel mogelijk naar een ziekenhuis te worden verwezen voor een onmiddellijke medische behandeling. De symptomen kunnen zich beperken tot misselijkheid of braken en het is mogelijk dat de ernst van de overdosering of het

risico op orgaanbeschadiging niet duidelijk is. De behandeling dient te gebeuren volgens de lokale richtlijnen voor behandeling van overdoseringen.

Behandeling met actieve kool dient overwogen te worden binnen 1 uur nadat de overdosering heeft plaatsgevonden. Plasmaparacetamolconcentraties dienen 4 uur of langer na inname te worden bepaald (eerdere concentratiebepalingen zijn onbetrouwbaar). Behandeling met N-acetylcysteïne is mogelijk tot 24 uur na inname van paracetamol; het maximale beschermende effect wordt echter bereikt tot 8 uur na inname. De doeltreffendheid van het antidotum neemt na deze periode scherp af. Indien nodig dient N-acetylcysteïne intraveneus toegediend te worden, in overeenstemming met het vastgestelde doseringsschema. Als braken geen probleem vormt, kan oraal methionine een geschikt alternatief zijn voor afgelegde gebieden, buiten een ziekenhuis. De behandeling van patiënten die ernstige leverfunctiestoornissen vertonen – langer dan 24 uur na inname – moet besproken worden met het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) of een levereenheid.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: N02BE01

Farmacotherapeutische categorie: “Andere analgetica en antipyretica, anilides”

Paracetamol is een doeltreffend antipyretisch en analgetisch middel. Het heeft echter geen anti-inflammatoir effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt paracetamol snel en bijna volledig geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden bereikt na 30 minuten tot 2 uur.

Distributie

Het verdelingsvolume van paracetamol is ongeveer 1 l/kg lichaamsgewicht. Bij therapeutische doses is eiwitbinding verwaarloosbaar.

Metabolisme

Bij volwassenen wordt paracetamol in de lever geconjugeerd met glucuronzuur (~60%), sulfaat (~35%) en cysteïne (~3%). Bij pasgeborenen en kinderen < 12 jaar is sulfaatconjugatie de belangrijkste eliminatieroute en is glucuronidatie lager dan bij volwassenen. Totale eliminatie bij kinderen is vergelijkbaar met die bij volwassenen door een verhoogde capaciteit voor sulfaatconjugatie.

Eliminatie

Paracetamol wordt uitgescheiden in de urine, voornamelijk als het glucuronide- en het sulfaatconjugaat, en voor ca. 5% onveranderd. De eliminatiehalfwaardetijd varieert van 1 tot 4 uur.

Pathofysiologische variaties

Nierinsufficiëntie: in gevallen van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min) is de eliminatie van paracetamol en zijn metabolieten vertraagd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen relevante preklinische gegevens voor de voorschrijver die nog niet in andere rubrieken van deze Samenvatting van de Productkenmerken werden besproken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon K-29/32 (E1201)
Microkristallijne cellulose (E460)
Maïszetmeel
Stearinezuur (E570)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De blister in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Alu blisterverpakkingen in een kartonnen doos. Elke doos bevat 10, 12, 16, 20, 24, 30 of 50 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Genmed B.V.
Röntgenlaan 37
2719 DX Zoetermeer
Nederland

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

RVG 103106

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

Datum van de eerste vergunning: 22 juli 2010.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 6.5 en 7; 9 oktober 2012.