

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol Sandoz 1000 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1000 mg paracetamol.

### Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat maximaal 3,74 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot bijna witte, capsulevormige tabletten met een breuklijn tussen de "10" en "00" op de ene kant en een breuklijn tussen "PA" en "RA" op de andere kant (21,4 mm x 9,0 mm).

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Milde tot matige pijn geassocieerd met artrose van heup en knie.

Paracetamol Sandoz 1000 mg is geïndiceerd voor volwassenen en adolescenten van 15 jaar en ouder.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De laagst mogelijke dosering die nodig is om effectiviteit te bereiken, dient te worden gebruikt.

De aangegeven dosis niet overschrijden vanwege het risico op ernstige schade aan de lever (zie rubriek 4.4 en 4.9).

*Volwassenen en adolescenten van 15 jaar en ouder (> 55 kg lichaamsgewicht):*

Begin met een halve tablet (500 mg paracetamol) en indien nodig met 1 tablet (1000 mg) per keer, tot maximaal 4 tabletten (4000 mg paracetamol) per dag.

Afhankelijk van het weer opkomen van de symptomen is herhaalde toediening toegestaan.

Bij het gebruik van de halve tabletten dient het doseringsinterval minstens 4 uur zijn.

Bij het gebruik van de hele tabletten dient het doseringsinterval minstens 6 uur zijn.

Wanneer de symptomen van pijn weer opkomen, kan toediening dus pas na 4 uur herhaald worden (halve tablet) of na 6 uur (hele tablet).

#### *Pediatrische patiënten*

Paracetamol Sandoz 500 mg wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 15 jaar.

#### Verminderde nierfunctie

In geval van nierinsufficiëntie dient de dosis te worden verlaagd:

<b>Glomerulaire filtratiesnelheid</b>	<b>Dosis in mg paracetamol/minimum dosisinterval</b>
10 - 50 ml/min	500 mg/6 uur
< 10 ml/min	500 mg/8 uur

#### Verminderde leverfunctie

Voor patiënten met leverinsufficiëntie of het Syndroom van Gilbert dient de dosis te worden verlaagd of het toedieningsinterval te worden verlengd.

De effectieve dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 60 mg paracetamol/kg lichaamsgewicht/dag (tot 2 g paracetamol/dag) in de volgende situaties:

- volwassenen die minder dan 50 kg wegen
- milde tot matige leverinsufficiëntie
- syndroom van Gilbert (familiaire niet-hemolytische geelzucht)
- chronisch alcoholisme
- uitdroging
- chronische ondervoeding

Als de pijn langer dan 5 dagen of de koorts langer dan 3 dagen aanhoudt of erger wordt, of als er zich andere verschijnselen voordoen, dient de behandeling te worden gestopt en een arts te worden geraadpleegd.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten doorslikken met voldoende water of in een ruime hoeveelheid water uiteen laten vallen, goed roeren en opdrinken.

### **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 ontmoedigd.

Langdurig gebruik kan leiden tot schade, behalve onder medisch toezicht. Bij jongeren tot 18 jaar die worden behandeld met 60 mg/kg lichaamsgewicht/dag paracetamol is gelijktijdig gebruik met een ander antipyreticum niet toegestaan, behalve bij gebrek aan effectiviteit.

In geval van hoge koorts, verschijnselen van secundaire infectie of persistentie van de symptomen dient de behandeling te worden heroverwogen.

Voorzichtigheid is geboden als paracetamol wordt toegediend bij patiënten met:

- matige tot ernstige nierinsufficiëntie
- leverinsufficiëntie (waaronder Syndroom van Gilbert)
- acute hepatitis
- glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie
- hemolytische anemie
- alcoholmisbruik
- chronische ondervoeding
- uitdroging
- gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die invloed hebben op de leverfunctie (zie rubriek 4.5)

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.

Dit geneesmiddel bevat paracetamol. De patiënten moeten het advies krijgen om geen andere (combinatie-) producten gelijktijdig te gebruiken die ook paracetamol bevatten, vanwege het risico op ernstige leverschade bij overdosering (zie rubriek 4.9).

Het gevaar van overdosering is groter bij patiënten met niet-cirrotische alcoholische leveraandoeningen. In geval van chronisch alcoholisme is voorzichtigheid geboden. De dagelijkse dosis mag dan de 2 gram niet overschrijden. Gedurende de behandeling met paracetamol mag geen alcohol worden gebruikt.

Gevalen van een leverfunctiestoornis of leverfalen zijn gemeld bij patiënten met glutathiondepletie, zoals bij patiënten met:

- ernstige ondervoeding
- anorexia
- een lage body mass index
- chronisch alcoholisme
- sepsis

Bij patiënten met glutathion-depletie kan het gebruik van paracetamol het risico op metabole acidose verhogen (zie rubriek 4.9).

Voorzichtigheid is geboden bij astmatische patiënten die gevoelig zijn voor acetylsalicylzuur, omdat lichte bronchospasmen zijn gemeld als kruisreactie na gebruik van paracetamol.

Na langdurig gebruik (> 3 maanden) van analgetica met inname om de dag of vaker, kan hoofdpijn ontstaan of verergeren. Hoofdpijn die is veroorzaakt door overmatig gebruik van analgetica (middelenafhankelijke hoofdpijn) moet niet worden behandeld door de dosis te verhogen. In die gevallen dient het gebruik van analgetica in overleg met een arts te worden gestaakt.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

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

Paracetamol wordt gemetaboliseerd in de lever en kan daardoor interacties aangaan met andere actieve stoffen die dezelfde metaboliseroute volgen of die route kunnen remmen of induceren.

De hepatotoxiciteit van paracetamol kan worden versterkt door chronische of overmatige inname van alcohol of gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de lever beïnvloeden (zie rubriek 4.4). Stoffen die leverenzymen induceren, zoals barbituraten en tricyclische antidepressiva, kunnen een overdosering met paracetamol ernstiger laten verlopen door verhoogde en versnelde vorming van toxische metabolieten. Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij gelijktijdige inname met enzyminducerende middelen (zie rubriek 4.9).

Salicylamide kan de halfwaardetijd van paracetamol verlengen.

Isoniazide kan het metabolisme van paracetamol remmen, wat mogelijk de levertoxiciteit van paracetamol versterkt.

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)

Paracetamol kan de halfwaardetijd van chlooramfenicol significant doen toenemen.

Bij gelijktijdig, chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine komt neutropenie vaker voor, vermoedelijk door een verminderd metabolisme van zidovudine en door competitieve verhindering van conjugatie. Gelijktijdige inname van paracetamol en zidovudine zou daarom alleen op medisch advies plaats moeten vinden.

Het anticoagulerende effect van warfarine en andere coumarines kan toenemen bij langdurig, regelmatig gebruik van paracetamol met een verhoogd risico op bloedingen tot gevolg. Er is geen significant effect, wanneer occasioneel een dosis wordt ingenomen.

De absorptiesnelheid van paracetamol kan worden verhoogd door metoclopramide of domperidon en absorptie kan worden verminderd door colestyramine.

In geval van gelijktijdige behandeling met probenecide dient de dosis paracetamol te worden verlaagd, omdat probenecide de klaring van paracetamol met 50% verminderd doordat het de conjugatie van paracetamol met glucuronzuur verhindert.

Gelijktijdige inname van paracetamol met lamotrigine zorgt voor afname van de biobeschikbaarheid van lamotrigine, waardoor de werking mogelijk afneemt door mogelijke inductie van metabolisme in de lever.

Verstoring van laboratoriumtesten: paracetamol kan de urinezuurtest met wolframfosforzuur beïnvloeden, evenals de bloedsuikertest met glucose-oxidase-peroxidase.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over gebruik door zwangere vrouwen duidt niet op ongewenste effecten op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkeling bij kinderen die in utero aan paracetamol zijn blootgesteld, leveren geen uitsluitel. Indien klinisch noodzakelijk, mag paracetamol gebruikt worden gedurende de zwangerschap, maar wel in de laagst effectieve dosis voor de kortst mogelijke tijd en de laagst mogelijke frequentie.

##### Borstvoeding

Paracetamol wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen ongewenste effecten gemeld bij kinderen die borstvoeding kregen. Paracetamol kan worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven zolang de voorgeschreven doses niet worden overschreden.

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

In therapeutische dosering treden weinig bijwerkingen op. Bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt naar systeemorgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens).

<b>Orgaansysteem</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Agranulocytose (na langdurig gebruik), trombocytopenie, trombocytopenische purpura, leukopenie, hemolytische anemie	Pancytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen	Allergische reacties (exclusief angio-oedeem)	Overgevoeligheidsreactie (waaronder angio-oedeem, moeilijke ademhaling, zweten, misselijkheid, hypotensie, shock, anafylaxie)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypoglykemie	Metabole acidose met verhoogde anion gap
Psychische stoornissen	Depressie, verwardheid, hallucinaties		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Tremor, hoofdpijn		
Oogaandoeningen	Slechter zien		
Hartaandoeningen	Oedeem		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Bronchospasme*	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Bloeding, buikpijn, diarree, misselijkheid, braken		
Lever- en gal-aandoeningen	Afwijkende leverfunctie /verhoogde lever-enzymen, leverfalen, levernecrose, geelzucht		Hepatotoxiciteit

<b>Orgaansysteem</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag, pruritus, erytheem, urticaria, hyperhidrose	Ernstige huidreacties, exantheem	Acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulosis (AGEP), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelgeïnduceerde dermatose, Stevens-johnson-syndroom
Nier- en urineweg-aandoeningen		Steriele pyurie (donkere urine), ernstige nierfunctiestoornis, interstitiële nefritis, hematurie, anurie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Duizeligheid (exclusief vertigo), malaise, pyrexie, slaperigheid		

\* bronchospasme bij patiënten die gevoelig zijn voor aspirine en andere NSAIDs (analgetisch astma)

#### 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Voor paracetamol is er een risico op vergifting, met name bij ouderen, kleine kinderen, patiënten met leveraandoeningen, bij gevallen van chronisch alcoholisme, patiënten met chronische ondervoeding, bij patiënten met een mate van glutathiondepletie (zie rubriek 4.4) en bij patiënten die enzym-inducerende middelen gebruiken. Een overdosis paracetamol kan leverfalen veroorzaken, wat een levertransplantatie noodzakelijk kan maken of kan leiden tot overlijden. Acute pancreatitis is waargenomen, meestal samen met leverfunctiestoornissen en levertoxiciteit (zie rubriek 5.2).

##### Symptomen

De symptomen van paracetamol overdosis zijn misselijkheid, braken, anorexie, bleekheid en buikpijn en deze symptomen treden gewoonlijk binnen 24 uur na inname op. Zelfs als andere symptomen ontbreken of verbeteren, kan buikpijn wijzen op leverschade.

Een enkelvoudige toediening paracetamol van 140 mg/kg of meer kan matige hepatische cytolyse veroorzaken. Toediening van 200 mg/kg of meer kan leiden tot volledige en irreversibele necrose, resulterend in hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie, welke kunnen leiden tot coma en dood. Gelijktijdig zijn verhoogde spiegels van hepatische transaminasen (ASAT, ALAT),

lactaat dehydrogenase en bilirubine waargenomen samen met verlaagde pro-trombine spiegels die 12 tot 48 uur na toediening kunnen verschijnen. Klinische verschijnselen van leverbeschadiging worden gewoonlijk voor het eerst zichtbaar na 2 dagen en bereiken een maximum na 4 tot 6 dagen.

### Behandeling

- Onmiddellijke ziekenhuisopname, ook als er geen symptomen van overdosering zijn.
- Na overdosering dient voor de start van de behandeling zo snel mogelijk een bloedmonster te worden afgenomen ter bepaling van het paracetamolgehalte.
- In geval van een grote overdosering, mogelijk leidend tot een ernstige intoxicatie, kan absorptieverminderende therapie worden toegepast: maagspoeling indien uitvoerbaar binnen 1 uur na inname, en toediening van geactiveerde kool.
- De behandeling omvat toediening van het antidotum N-acetylcysteïne (NAC) of methionine, intraveneus of oraal (in dat geval geen geactiveerde kool toedienen), indien mogelijk vóór het 10<sup>e</sup> uur na inname. Zelfs tot 36 uur na inname kan NAC de prognose verbeteren indien de paracetamolconcentratie nog aantoonbaar is.
- Verdere behandeling is symptomatisch.
- Levertesten dienen te worden uitgevoerd aan het begin van de behandeling en iedere 24 uur te worden herhaald. In de meeste gevallen zullen de hepatische transaminasen binnen 1 tot 2 weken terugkeren tot normaal met volledig herstel van de leverfunctie. In zeer zeldzame gevallen kan echter levertransplantatie noodzakelijk zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, andere analgetica, antipyretica, aniliden; ATC-code: N02BE01

Paracetamol heeft zowel een analgetisch als een antipyretisch effect. Het heeft echter geen anti-inflammatoir effect. Het werkingsmechanisme van paracetamol is tot nu toe niet volledig opgehelderd. Het effect lijkt te berusten op remming van het enzym prostaglandinesynthetase, maar juist het ontbreken van een ontstekingsremmend effect kan hierdoor niet worden verklaard. Mogelijk speelt de verdeling van paracetamol over het lichaam en dus de plaats waar remming van prostaglandinesynthetase plaatsvindt ook een rol. Paracetamol heeft als voordeel dat een aantal bijwerkingen die kenmerkend zijn voor NSAIDs bij paracetamol geheel of grotendeels afwezig zijn.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Na orale toediening wordt paracetamol snel en bijna volledig geabsorbeerd. De maximale concentratie wordt na 30 minuten tot 2 uur bereikt.

#### Distributie

Het verdelingsvolume van paracetamol bedraagt circa 1 l/kg lichaamsgewicht. Bij therapeutische doseringen is de plasma-eiwitbinding te verwaarlozen.

De concentratie in speeksel en moedermelk is gerelateerd aan de concentratie in plasma.

#### Biotransformatie

Paracetamol wordt bij volwassenen in de lever geconjugeerd met glucuronzuur (circa 60%), sulfaat (circa 35%) en cysteine (circa 3%). Een klein deel van de paracetamol wordt in het lichaam met behulp van cytochroom P-450 omgezet in een zeer reactieve metaboliet die normaliter snel wordt geïnactiveerd door conjugatie met glutathion. Overdosering kan de glutathionvoorraad uitputten en zo leiden tot acute leverbeschadiging.

### Eliminatie

Paracetamol wordt voornamelijk uitgescheiden met de urine (90% van de ingenomen dosis wordt via de nieren binnen 24 uur uitgescheiden), voornamelijk in de vorm van het glucuronide- (60-80%) en het sulfaatconjugaat (20-30%), en circa 5% onveranderd. De eliminatie-halfwaardetijd varieert van 1 tot 4 uur.

### Speciale populaties

#### *Nierfunctiestoornissen*

In geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatineklaring minder dan 10 ml/min) is de eliminatie van paracetamol en diens metabolieten vertraagd.

#### *Ouderen*

Bij ouderen is de conjugatiecapaciteit onveranderd.

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

Er zijn geen relevante preklinische gegevens die van belang zijn voor de voorschrijver dan wat al vermeld is in andere rubrieken van de SmPC.

Conventionele studies met de momenteel geaccepteerde normen voor de evaluatie van toxiciteit voor reproductie en ontwikkeling zijn niet beschikbaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Povidon K-30 (E1201)  
Gepregelatiniseerd maïszetmeel  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Stearinezuur (E570)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

8, 10, 16, 20, 30, 40, 60, 90 en 120 tabletten in PVC/Alu-blisterverpakkingen of 100 tabletten in een HDPE-fles met een PP-dop.

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**

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

RVG 111620

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 april 2012  
Datum van laatste verlenging: 12 april 2017

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 23 januari 2025