

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RXT Paracetamol 240 mg zepillen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

RXT Paracetamol 240 mg zepillen bevat als werkzame bestanddeel per zepil resp. 240 mg paracetamol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zepil.

Witte of bijna witte torpedovormige zepil met een glad oppervlak.

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

Doseringen op basis van leeftijd en lichaamsgewicht worden in onderstaande tabel weergegeven:

Leeftijd (jaren)	Lichaamsgewicht (kg)	Dosis (mg)	Aantal doses per 24 uur
1 – 2	10 - 12,5	240	2 – 3
2 – 4	12,5 – 17	240	3
4 – 6	17 – 22	240	4

Er zijn ook producten met een lagere sterkte en hogere sterktes dan 240 mg beschikbaar.

Aanwijzingen voor gebruik:

- Het toedieningsinterval moet minstens 6 uur te bedragen.
- Niet gebruiken in combinatie met andere paracetamol bevattende producten.
- De aangegeven dosering niet overschrijden vanwege het risico op schade aan de lever (zie rubriek 4.4 en 4.9).
- Het aangegeven aantal doses per 24 uur niet overschrijden.
- De lagere toedieningsfrequentie is bedoeld voor kinderen in de ondergrens van de desbetreffende leeftijdscategorie.
- Afhankelijk van het weer opkomen van de symptomen (koorts en pijn) is herhaalde toediening toegestaan.
- Bij kinderen tot 4 jaar wordt toediening gedurende meer dan 2 dagen ontraden.
- Als de pijn langer dan 5 dagen of de koorts langer dan 3 dagen aanhoudt of erger, of als er zich andere verschijnselen voordoen, dient de behandeling te worden gestopt en een arts te worden geraadpleegd.

Speciale populaties:

- Ouderen: de dosering voor vitale ouderen hoeft niet aangepast te worden. Echter voor kwetsbare ouderen dient de dosering aangepast te worden en mag niet hoger zijn dan 2 g/dag.
- In geval van onvoldoende werking van de nieren (nierinsufficiëntie), dient de dosis te worden verlaagd:

Glomerulaire filtratiesnelheid	Dosis
10 – 50 ml/min	500 mg / 6 uur
< 10 ml/min	500 mg / 8 uur

- Voor patiënten met onvoldoende werking van de lever (leverinsufficiëntie) of het Syndroom van Gilbert dient de dosis te worden verlaagd (niet hoger dan 60 mg/kg/dag (tot 2 g)) of het toedieningsinterval te worden verlengd.
- De effectieve dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 60 mg/kg/dag (tot 2 g/dag) in de volgende situaties:
 - volwassenen die minder dan 50 kg wegen
 - milde tot matige leverinsufficiëntie, Syndroom van Gilbert (familiaire niet-hemolytische geelzucht)
 - uitdroging
 - chronische ondervoeding
 - chronisch alcoholisme.

Wijze van toediening:

De zepil met de punt naar voren rectaal inbrengen. Bevochtigen van de zepil vergemakkelijkt het naar binnen glijden.

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

- De aanbevolen dosis dient niet te worden overschreden.

- Langdurig of frequent gebruik wordt ontmoedigd.
- Voorzichtigheid is geboden bij lever- en nierfunctiestoornissen.
- De patiënten moeten het advies krijgen om geen andere producten gelijktijdig te gebruiken die ook paracetamol bevatten.
- Het in één keer gebruiken van meerdere dagelijkse doses kan ernstige schade aan de lever toebrengen; in dergelijke gevallen komt bewusteloosheid niet voor. Er dient echter wel direct medische hulp te worden ingeroepen, zelfs wanneer de patiënt zich goed voelt, vanwege het risico op irreversibele schade aan de lever (zie rubriek 4.9). Langdurig gebruik kan leiden tot schade, behalve onder medisch toezicht. Bij jongeren die worden behandeld met 60 mg/kg/dag paracetamol is de combinatie met een ander antipyreticum niet toegestaan, behalve bij gebrek aan effectiviteit.
- Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van paracetamol aan patiënten met nierinsufficiëntie ($GFR \leq 50 \text{ ml/min}$), leverinsufficiëntie incl. Syndroom van Gilbert (familiaire niet-hemolytische geelzucht), acute hepatitis, gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die invloed hebben op de leverfunctie, glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie, hemolytische anemie, chronisch alcoholmisbruik, glutathion deficiëntie (bijvoorbeeld ten gevolge van alcoholisme, sepsis, anorexia en ondervoeding), uitdroging en chronische ondervoeding en ouderen, volwassenen en jongeren met een lichaamsgewicht minder dan 50 kg.
- 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.
- In geval van hoge koorts, verschijnselen van secundaire infectie of persistentie van de symptomen dient de behandeling te worden heroverwogen.
- 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.
- Voorzichtigheid is geboden bij astmatische patiënten die gevoelig zijn voor acetylsalicylzuur, omdat lichte bronchospasmen zijn gemeld als kruisreactie na gebruik van paracetamol.
- 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 gemetaboliseerd in de lever en kan daardoor interacties aangaan met andere geneesmiddelen die dezelfde metaboliseroute volgen of die route kunnen remmen of induceren. Bij chronisch alcoholmisbruik en gebruik van stoffen die leverenzymen induceren, zoals barbituraten en tricyclische antidepressiva, kan een overdosering met paracetamol ernstiger 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).

- In geval van gelijktijdige behandeling met probenecide dient de dosis paracetamol te worden verlaagd, omdat probenecide de klaring van paracetamol met 50% vermindert doordat het de conjugatie van paracetamol met glucuronzuur verhindert.
- Paracetamol kan de halfwaardetijd van chlooramfenicol mogelijk verlengen.
- 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 gebruikt.
- Bij gelijktijdig, chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine komt neutropenie vaker voor, vermoedelijk door een verminderd metabolisme van zidovudine als gevolg van competitieve verhindering van conjugatie. Gelijktijdige inname van paracetamol en zidovudine zou daarom alleen op medisch advies plaats moeten vinden.
- Salicylamide kan de halfwaardetijd van paracetamol verlengen.
- Isoniazide zorgt voor een afname van de klaring van paracetamol, wat mogelijk de werking en/of toxiciteit van paracetamol versterkt, door verhindering van metabolisme in de lever.
- Gelijktijdig gebruik 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.
- 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).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

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.

Borstvoeding:

Paracetamol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen ongewenste effecten gemeld bij kinderen die borstvoeding kregen. Paracetamol kan in therapeutische doseringen worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van paracetamol zepillen op de vruchtbaarheid.

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

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

4.8 Bijwerkingen

In therapeutische dosering treden weinig bijwerkingen op.

De volgende frequenties kunnen worden vermeld: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: agranulocytose (na langdurig gebruik), trombocytopenie, trombocytopenische purpura, leukopenie, hemolytische anemie.

Zeer zelden: pancytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: allergieën (exclusief angio-oedeem).

Zeer zelden: overgevoeligheidsreactie (angio-oedeem, moeilijke ademhaling, zweten, misselijkheid, hypotensie, shock, anafylaxie), waardoor de behandeling moet worden gestaakt.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zeer zelden: hypoglykemie.

Niet bekend: metabole acidose met verhoogde anion gap.

Psychische aandoeningen:

Zelden: depressie, verwardheid, hallucinaties.

Zenuwstelselaandoeningen:

Zelden: tremor, hoofdpijn.

Oogaandoeningen:

Zelden: visusafwijkingen.

Hartaandoeningen:

Zelden: oedeem.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zeer zelden: bronchospasme bij patiënten die gevoelig zijn voor aspirine en andere NSAID's (analgetisch astma).

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: roodheid van de anale slijmvliezen.

Zelden: bloedingen, buikpijn, diarree, misselijkheid, braken.

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: afwijkende leverfunctie, leverfalen, levernecrose, geelzucht.

Zeer zelden: hepatotoxiciteit.

Hoeveelheden van 6 gram paracetamol kunnen reeds leverbeschadiging geven (bij kinderen boven 140 mg/kg); grotere hoeveelheden veroorzaken irreversibele levernecrose.

Leverbeschadiging na chronisch gebruik van 3-4 gram paracetamol per dag is gerapporteerd.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: pruritus, huiduitslag, zweten, purpura, urticaria. Zeer zelden: exantheem.
Niet bekend: acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), toxische necrolyse (TEN), geneesmiddelengeïnduceerde dermatose, Stevens-Johnson-syndroom.*

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zeer zelden: steriele pyurie (troebele urine) en renale bijwerkingen (ernstige nierfunctiestoornissen, interstitiële nefritis, hematurie, anuresis).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsaandoeningen:

Zelden: duizeligheid (exclusief vertigo), malaise, pyrexie, sedatie, niet nader gespecificeerde geneesmiddeleninteractie.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties:

Zelden: overdosering en vergiftiging.

*Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties zijn gemeld.

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.

4.9 Overdosering

Voor paracetamol is er een risico op vergiftiging, met name bij ouderen, kleine kinderen, patiënten met leveraandoeningen, patiënten met chronische ondervoeding en bij patiënten die enzyminducerende middelen gebruiken.

Leverbeschadiging is mogelijk bij volwassenen die 10 gram of meer paracetamol hebben ingenomen. Inname van 5 gram of meer paracetamol kan leiden tot leverbeschadiging als de patiënt risicofactoren heeft (zie hieronder).

- Bij langdurige behandeling met carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, rifampicine, St. Janskruid of andere middelen die leverenzymen induceren
- Bij regelmatig alcohol gebruikt boven de aanbevolen hoeveelheden
- Bij mogelijke glutathiondepletie, bijvoorbeeld door eetstoornissen, taaislijmziekte, hiv-infectie, uithongering, cachexie.

Symptomen:

De symptomen van paracetamolintoxicatie zijn nausea, braken, anorexia, bleekheid en abdominale pijn en deze symptomen treden gewoonlijk binnen 24 uur na inname op. Klinische verschijnselen van leverbeschadiging worden gewoonlijk voor het eerst zichtbaar na twee dagen, en bereiken een

maximum na 4 tot 6 dagen.

Afwijkingen van het glucosemetabolisme en metabole acidose kunnen optreden. Bij ernstige vergiftiging kan leverfalen leiden tot encefalopathie, bloeding, hypoglykemie, hersenoedeem en overlijden. Bij de eerste presentatie kunnen de symptomen van de patiënt beperkt zijn tot misselijkheid of braken en weerspiegelen ze mogelijk niet de ernst van een overdosis of het risico van orgaanbeschadiging. Acut nierfalen met acute tubulaire necrose, sterk gesuggereerd door lende pijn, hematurie en proteinurie, kan zich zelfs in de afwezigheid van ernstige leverschade ontwikkelen. Hartritimestoornissen en pancreatitis zijn gemeld.

Spoedbehandeling:

- Onmiddellijke ziekenhuisopname, zelfs als er geen symptomen van overdosering aanwezig 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 (dan geen geactiveerde kool toedienen!), indien mogelijk voor het 10e uur na inname. NAC kan echter zelfs tot 36 uur na inname de prognose verbeteren indien de paracetamolconcentratie nog aantoonbaar is. De 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 één tot twee 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 en antipyretica, 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 NSAID's bij paracetamol geheel of grotendeels afwezig zijn. Paracetamol is dan ook een goed alternatief voor NSAID's voor het bestrijden van pijn en koorts.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na rectale toediening wordt paracetamol goed geabsorbeerd. De maximale paracetamol plasmaconcentraties worden na rectale toediening binnen 2 tot 3 uur bereikt. De biologische beschikbaarheid (AUC) is ongeveer gelijk aan die van de tablet formuleringen.

Distributie:

Het verdelingsvolume van paracetamol bedraagt circa 1 l/kg lichaamsgewicht. Paracetamol wordt relatief uniform verdeeld over de meeste lichaamsweefsels en vertoont variabele eiwitbinding, hoewel bij therapeutische doseringen de plasma-eiwitbinding te verwaarlozen is. De concentratie in speeksel en moedermelk is gerelateerd aan de concentratie in plasma.

Biotransformatie:

Paracetamol wordt bij volwassenen in de lever geconjugeerd met glucuronzuur (ca. 60%), sulfaat (ca. 35%) en cysteïne (ca. 3%). Een klein deel van de paracetamol wordt in het lichaam met behulp van cytochrom 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. Bij neonaten en kinderen tot 12 jaar is de sulfaatconjugatie de overwegende eliminatieroute en vindt glucuronidering in mindere mate plaats dan bij volwassenen het geval is. De totale eliminatie bij kinderen is als gevolg van een verhoogde sulfateringscapaciteit echter globaal vergelijkbaar met die van volwassenen.

Eliminatie:

Paracetamol wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in urine. 90% van de toegediende dosis wordt via de nieren binnen 24 uur uitgescheiden, voornamelijk in de vorm van het glucuronide (60-80%) en het sulfaatconjugaat (20-30%), en ca. 5% onveranderd.

De plasmahalfwaardetijd is ongeveer 2 uur. In geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatineklaring minder dan 10 ml/min) is de eliminatie van paracetamol en diens metabolieten vertraagd. Bij ouderen is de conjugatiecapaciteit onveranderd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Paracetamol heeft een welbekend veiligheidsprofiel.

Er zijn geen preklinische studies beschikbaar die voor de voorschrijver relevant zijn, naast diegene die reeds zijn beschreven in de andere rubrieken van deze SmPC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Witepsol H15

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De zetabletten van 240 mg is verkrijgbaar in verpakkingen van 10 of 100 stuks in voorgevormde strip. De strip is van Al.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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

RXT
Stationsweg 4
5211 TW 's-Hertogenbosch
Nederland

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

RVG 111954 RXT Paracetamol 240 mg zetabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 september 2012

Datum van laatste verlenging: 27 september 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.1 en 4.2: 22 april 2025