

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Roter APC, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Roter APC bevat per tablet 250 mg acetylsalicylzuur, 250 mg paracetamol en 50 mg coffeïne.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 54,5 mg lactosemonohydraat, overeenkomend met 51,8 mg lactose.

Elk tablet bevat 1,5 mg gehydrogeneerde ricinusolie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten. De tabletten zijn wit tot gebroken wit, vlak, rond en hebben aan één zijde een breukstreep en aan de andere zijde de inscriptie 'APC'.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Roter APC kan worden toegepast bij:

- koorts en pijn bij griep en verkoudheid
- koorts en pijn na vaccinatie
- hoofdpijn
- kiespijn
- zenuwpijn
- spit
- spierpijn
- menstratiepijn
- reumatische pijn

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

*Volwassenen:*

1 à 2 tabletten per keer, maximaal 6 tabletten per etmaal.

*Pediatrische patiënten*

*Kinderen van 7 tot 11 jaar:*

½ tablet per keer, maximaal 2 tabletten per etmaal.

*Kinderen van 12 jaar en ouder:*

1 tablet per keer, maximaal 3-4 tabletten per etmaal.

De dagdosis dient verdeeld te worden over 4 tot 6 giften. De lagere toedieningsfrequentie is bedoeld voor kinderen in de ondergrens van de desbetreffende leeftijdscategorie.

Het toedieningsinterval moet minstens 4 uur bedragen; afhankelijk van het weer opkomen van de symptomen (koorts en pijn) is herhaalde toediening toegestaan.

#### Wijze van toediening

De tabletten in een ruime hoeveelheid water uiteen laten vallen, goed omroeren en opdrinken.

### **4.3 Contra-indicaties**

Roter APC mag niet worden toegepast bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Maagpatiënten die bij eerder gebruik maagpijn kregen.
- Ulcus pepticum.
- Maag- en darmbloedingen.
- Overgevoeligheid voor salicylzuurverbindingen of prostaglandinesynthetaseremmers (bijv. bij sommige astmapatiënten; deze kunnen een aanval krijgen of flauwvallen).
- Leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Patiënten met hemorragische diathese of stollingsstoornissen, zoals hemofilie, hypotrombinemie.
- Patiënten die met antistollingsmiddelen worden behandeld.
- Het derde trimester van de zwangerschap.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Langdurig of veelvuldig gebruik wordt ontraden. Voorzichtigheid is geboden bij lever- en nierfunctiestoornissen. Voorzichtigheid is geboden bij chronisch alcoholisme, de dagdosering dient dan niet de 2 gram paracetamol te overschrijden. Het in éénmaal innemen van enkele malen de maximale dagdosis kan de lever zeer ernstig beschadigen; bewusteloosheid treedt daarbij niet op, toch dient onmiddellijk medische hulp te worden ingeroepen.

Geen Roter APC gebruiken voor of na het trekken van tanden of kiezen. Kort voor of kort na alcoholgebruik geen Roter APC innemen. Acetylsalicylzuur bevattende producten mogen bij kinderen die verschijnselen vertonen van griep of waterpokken alleen op advies van de arts en slechts dan worden toegediend wanneer andere maatregelen tekort schieten. Mocht er in het verloop van deze aandoeningen sprake zijn van langdurig overgeven, bewustzijnsverlaging of gedragsstoornissen, dan kan dit duiden op het syndroom van Reye, een zeer zeldzaam voorkomende, maar onder bepaalde omstandigheden levensgevaarlijke ziekte die onmiddellijk ingrijpen door een arts noodzakelijk maakt.

Het is mogelijk dat het gebruik van acetylsalicylzuur een (omkeerbaar) effect heeft op de vruchtbaarheid van vrouwen; zie rubriek 4.6.

Langdurig gebruik van elk type pijnstillers bij hoofdpijn kan bestaande hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of vermoed wordt, moet men een arts raadplegen en moet de behandeling worden stopgezet. Bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of ten gevolge van) het regelmatig gebruik van medicatie bij hoofdpijn, dient men rekening te houden met de diagnose hoofdpijn als gevolg van overmatig gebruik van medicatie.

#### Lactosemonohydraat

Dit middel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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.

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

De in Roter APC aanwezige paracetamol kan de halfwaardetijd van chlooramfenicol aanzienlijk doen toenemen. Bij gelijktijdig, chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine komt neutropenie vaker voor, vermoedelijk door een verminderd metabolisme van zidovudine. Bij chronisch alcoholmisbruik en gebruik van stoffen die leverenzymen induceren, zoals barbituraten, kan een overdosering met paracetamol ernstiger verlopen door verhoogde en versnelde vorming van toxische metabolieten.

Gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur en alcohol kan de kans op maagklachten doen toenemen.

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**

##### *Vruchtbaarheid*

Er zijn enkele aanwijzingen dat middelen die cyclo-oxygenase/prostaglandine synthese remmen de vruchtbaarheid van vrouwen verminderen door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar door het staken van de behandeling.

##### *Zwangerschap*

###### *Acetylsalicylzuur:*

Remming van prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandinesyntheseremmers aan dieren resulteerde in een verhoogd pre- en postimplantatieverlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, waaronder cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen gedurende de periode van organogenese. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap moet acetylsalicylzuur niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als acetylsalicylzuur wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);

- renale disfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot renaal falen met oligo-hydroamniose.

en kunnen de moeder en neonaat, aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:

- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen;
- remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Ten gevolge hiervan is acetylsalicylzuur gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

#### *Paracetamol*

Een grote hoeveelheid gegevens over het gebruik van paracetamol 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 maar bij therapeutische doses is tot nu toe geen schadelijke invloed op het kind gevonden. Salicylaten gaan in lage concentraties in de moedermelk over. Gevaar voor sensibilisatie is aanwezig. Gebruik tijdens de lactatie wordt ontraden.

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

Invloed op de rijvaardigheid valt in het algemeen niet te verwachten. Indien zich echter in incidentele gevallen duizeligheid voordoet, dient hiermee rekening te worden gehouden.

### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen:

- maagklachten (gastritis, zuurbranden);
- bloedverlies in het maagdarmkanaal (meestal occult); bij langdurig of veelvuldig gebruik kan dit leiden tot bloedarmoede;
- overgevoeligheidsverschijnselen (urticaria, koorts, huiduitslag, angio-oedeem, rhinitis, bronchospasmen en anafylactische shock);
- verlenging van de bloedingstijd;
- agranulocytose (na langdurig gebruik), thrombocytopenische purpura en hemolytische anemie zijn zelden waargenomen;
- interstitiële nefritis is een enkele maal waargenomen na zeer langdurig gebruik van hoge doses;
- leverbeschadiging kan optreden bij hoeveelheden van 6 gram paracetamol, grotere hoeveelheden veroorzaken irreversibele levernecrose. Leverbeschadiging na 3-4 gram paracetamol per dag is gerapporteerd;
- huiduitslag met blaarvorming waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse en andere ernstige huidreacties (komt zeer zelden voor);
- metabole acidose met verhoogde anion gap met frequentie "niet bekend" (frequentie kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens).

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

## 4.9 Overdosering

Indien de paracetamol dosis de verwerkingscapaciteit van het organisme overbelast treedt leverbeschadiging op: geelzucht en levercelnecrose. Dit kan gebeuren bij doseringen van 8 gram of meer (bij kinderen boven 150 mg/kg). Een dosis van 25 g wordt als dodelijk beschouwd. De eerste symptomen zijn anorexie, misselijkheid en braken. Bewusteloosheid treedt meestal niet op. Desondanks is bij paracetamol overdosering onmiddellijk medisch ingrijpen noodzakelijk. Bij te laat handelen kan de schade aan de lever onherstelbaar zijn.

Hoofdpunten van de behandeling (lieft na opname in een ziekenhuis): maagspoelen, gevolgd door herhaalde toediening van geactiveerde kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxans). Toediening van acetylcysteïne (150 mg/kg) intraveneus in glucose-oplossing (500 ml). Herhaling afhankelijk van inmiddels gemeten paracetamolplasmaconcentraties.

Begin van de behandeling met acetylcysteïne dient binnen 24 uur na inname van het paracetamol te worden gestart, de kans op slagen neemt sterk af indien de behandeling later wordt gestart. De leverbeschadiging heeft dan in vele gevallen reeds plaats gevonden.

Bij een matige intoxicatie van acetylsalicylzuur treden op: duizeligheid, hoofdpijn, oorsuizen, verwardheid en gastro-intestinale symptomen (misselijkheid, braken en maagpijn). Bij een ernstige intoxicatie vinden sterke verstoringen van het zuurbasis-evenwicht plaats. In eerste instantie treedt hyperventilatie op, leidend tot respiratoire alkalose. Later ontstaat ten gevolge van een onderdrukkend effect op het ademcentrum een respiratoire acidose. Daarnaast ontstaat ook een metabole acidose als gevolg van de aanwezigheid van salicylaat. Aangezien jonge kinderen vaak pas in een laat stadium van de intoxicatie worden gezien, verkeren zij meestal in het stadium van acidose. Verder kunnen optreden: hyperthermie en transpireren, leidend tot dehydratie; onrust, convulsies, hallucinaties en hypoglycemie. Depressie van het zenuwstelsel kan leiden tot coma, cardiovasculaire collaps en ademstilstand. De letale dosis van acetylsalicylzuur is 25-30 gram. Plasmasalicylaatconcentraties boven 300 mg/l duiden op een intoxicatie. Indien een toxische dosis is ingenomen is opname noodzakelijk. Bij een matige intoxicatie kan geprobeerd worden om de patiënt te laten braken; lukt dit niet, dan moet de maag worden gespoeld. Daarna wordt geactiveerde kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxans) toegediend. Alkaliseren van de urine (250 mmol NaHCO<sub>3</sub> gedurende 3 uur) onder controle van de pH van de urine. Bij een ernstige intoxicatie geniet hemodialyse de voorkeur. Andere symptomen symptomatisch behandelen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorieën:

- andere pijnstillers en koortswerende middelen; salicylzuur en derivaten, ATC-code: N02BA51
- andere pijnstillers en koortswerende middelen; anilides, ATC-code: N02BE01
- psychostimulantia, middelen voor ADHD en noötropica, xanthinederivaten, ATC-code: N06BC01

Acetylsalicylzuur is een prostaglandinesynthetaseremmer en heeft analgetische, antipyretische en antiflogistische eigenschappen. Het remt bovendien de trombocytenuitstrooming.

Paracetamol heeft een analgetische en antipyretische werking.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening worden zowel paracetamol als acetylsalicylzuur snel geabsorbeerd. Beide stoffen bereiken een maximale concentratie na 30 minuten tot 2 uur. Een aanmerkelijk deel van de dosis acetylsalicylzuur wordt echter tijdens de absorptie reeds in de darmwand gehydrolyseerd. Gelijktijdige inname van voedsel vertraagt de opname van acetylsalicylzuur (lagere plasmaconcentratie) maar vermindert deze niet.

### Distributie

Het verdelingsvolume van paracetamol bedraagt ca. 1 l/kg lichaamsgewicht. Bij therapeutische doseringen is de plasma-eiwitbinding te verwaarlozen. Het verdelingsvolume van acetylsalicylzuur bedraagt ca. 0,16 l/kg lichaamsgewicht. Het als eerste omzettingsproduct uit acetylsalicylzuur gevormde, anti-inflammatoir werkzame salicylzuur is voor meer dan 90% aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine, gebonden. Salicylzuur diffundeert langzaam naar de synovia en het synoviaalvocht. Het passeert de placenta en gaat over in de moedermelk.

### Biotransformatie

Acetylsalicylzuur wordt primair door hydrolyse omgezet in salicylzuur. De halfwaardetijd van acetylsalicylzuur is kort, ca. 15-20 minuten. Salicylzuur wordt vervolgens omgezet in glycine- en glucuronzuurconjugaten en sporen gentisinezuur. Bij hogere therapeutische doses wordt de omzettingcapaciteit van salicylzuur reeds overschreden en is de farmacokinetiek niet-lineair. Dit resulteert in een verlenging van de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van salicylzuur: van enige uren tot ca. een etmaal.

Paracetamol wordt bij volwassenen in de lever geconjugerd met glucuronzuur (ca. 60%), sulfaat (ca. 35%) en cysteïne (ca.3%). Bij neonaten en kinderen tot 12 jaar is 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 uitgescheiden in de urine, voornamelijk in de vorm van het glucuronide en het sulfaatconjugaat, en ca. 5% onveranderd. De eliminatiehalfwaardetijd varieert van 1 tot 4 uur. De uitscheiding van acetylsalicylzuur heeft voornamelijk plaats via de nieren. De tubulaire reabsorptie van acetylsalicylzuur is pH-afhankelijk. Door alkaliseren van de urine kan het aandeel van onveranderd acetylsalicylzuur in de uitscheiding van ca. 10% tot ca. 80% toenemen.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

- lactose monohydraat
- microkristallijne cellulose
- gehydrogeneerde plantaardige olie
- gehydrogeneerde ricinusolie

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De tabletten zijn verkrijgbaar in PVC/aluminium blisterverpakkingen van 4, 10, 20, 30, 50, 60, 90 en 100 stuks, verpakt met een bijsluiter in een kartonnen doos of als 'EAV' en in witte HDPE flacons met rood deksel van 100, 250, 500 of 1000 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Niet van toepassing.

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

Vemedia Manufacturing B.V.  
Verrijn Stuartweg 60  
1112 AX Diemen  
Nederland

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

In het register ingeschreven onder: RVG 114567 Roter APC, tabletten.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juli 2015.

Datum van laatste verlenging: 8 juli 2020

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 31 januari 2025