

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol Accord 500 mg tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 500,0 mg paracetamol.

Hulpstoffen:

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ongecoate capsulevormige tablet met aan de ene kant de opdruk "B", een breukstreep en dan de opdruk "T" en geen opdruk aan de andere kant.

N.B.: De lengte, breedte en dikte van de tablet is respectievelijk $16,50 \pm 0,20$ mm, $8,20 \pm 0,20$ mm en $5,10 \pm 0,30$ mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

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

Alleen voor oraal gebruik.

Volwassenen en adolescenten vanaf 15 jaar (> 55 kg lichaamsgewicht)

1 tot 2 tabletten (500 tot 1000 mg) per keer, maximaal 6 tabletten (3000 mg) per 24 uur.

Kinderen en jongeren tot 15 jaar

6-9 jaar: ½ tablet per keer, maximaal 4-6 keer per 24 uur

9-12 jaar: 1 tablet per keer, maximaal 3-4 keer per 24 uur

12-15 jaar: 1 tablet per keer, maximaal 4-6 keer per 24 uur

Gebruiksaanwijzing:

- Paracetamol tablet is niet geschikt voor kinderen jonger dan 6 jaar.
- Het doseringsinterval moet minstens 4 uur bedragen.
- Niet gebruiken in combinatie met andere paracetamol-bevattende producten.
- De aangegeven dosering niet overschrijden vanwege het risico op ernstige schade aan de lever (zie rubriek 4.4 en 4.9).
- De lagere toedieningsfrequentie is bedoeld voor kinderen in de ondergrens van de desbetreffende leeftijdscategorie.
- Afhankelijk van het opkomen van de symptomen (koorts en pijn) is herhaalde toediening toegestaan.

- 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.
- De inname van paracetamol met voedsel en drank heeft geen invloed op de werkzaamheid van het geneesmiddel.
- In gevallen van nierinsufficiëntie (nierfalen) dient de dosis te worden verlaagd:

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

- Bij patiënten met verminderde leverfunctie of het syndroom van Gilbert dient de dosis te worden verlaagd of het doseringsinterval te worden verlengd.
- De effectieve dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 60 mg/kg/dag. In de volgende situaties mag de dagelijkse dosis niet hoger zijn dan 2 g / dag::
 - Volwassenen die minder dan 50 kg wegen
 - Milde tot matige leverinsufficiëntie, het syndroom van Gilbert (familiale non-hemolytische geelzucht)
 - Uitdroging
 - Chronische ondervoeding

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Langdurig of veelvuldig gebruik wordt ontraden.

Patiënten dient te worden geadviseerd om niet tegelijkertijd andere producten in te nemen die paracetamol bevatten.

Meerdere dagelijkse doses of een overdosis kan ernstige schade aan de lever toebrengen; in dergelijke gevallen moet onmiddellijk medische hulp worden ingeroepen, zelfs wanneer de patiënt zich goed voelt, vanwege het risico op irreversibele schade aan de lever (zie rubriek 4.9). Bij jonge mensen die worden behandeld met 60 mg/kg/dag paracetamol is het niet gerechtvaardigd om deze behandeling te combineren met een ander antipyreticum, behalve in gevallen waarin geen effect optreedt.

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van paracetamol aan patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie (Child-Pugh>9), milde tot matige leverinsufficiëntie (incl. Syndroom van Gilbert), acute hepatitis, gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die invloed hebben op de leverfunctie, glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie, hemolytische anemie, alcoholmisbruik, chronische uitdroging en ondervoeding.

Het risico op overdosering is groter bij patiënten met non-cirrotische leveraandoeningen als gevolg van alcoholisme. Voorzichtigheid is geboden in gevallen van chronisch alcoholisme. Tijdens de behandelingsperiode mag geen alcohol worden gebruikt. De dagelijkse dosis mag in die gevallen niet hoger zijn dan 2 g.

In geval van hoge koorts, verschijnselen van secundaire infectie of persistentie van de symptomen langer dan drie dagen moet medisch advies worden ingeroepen.

Na langdurig gebruik (> 3 maanden) van analgetica met inname elke 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.

Voorzichtigheid is geboden als paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt toegediend, vanwege een verhoogd risico op metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA), met name bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, sepsis, ondervoeding en andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme), alsmede bij patiënten die maximale dagelijkse doses paracetamol gebruiken. Nauwgezette controle, inclusief meting van urinaire 5-oxoprolin, wordt aanbevolen.

Er zijn gevallen gemeld van metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA) als gevolg van pyroglutamine 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-oxoprolin 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 absorptiesnelheid van paracetamol kan worden verhoogd door metoclopramide of domperidon en absorptie kan worden verminderd door colestyramine. 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 af en toe een dosis wordt ingenomen.

Paracetamol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever en kan daardoor interacties aangaan met andere geneesmiddelen die dezelfde metabole route volgen of die route kunnen remmen of induceren. Chronisch alcoholmisbruik en gebruik van geneesmiddelen die leverenzymen induceren, zoals rifampicine, barbituraten, sommige anti-epileptica (bv. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, pirimidon) en sint-janskruid kan de hepatotoxiciteit van paracetamol verhogen door verhoogde en snelle vorming van toxische metabolieten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van enzym inducerende middelen.

Probenecide verhindert de binding van paracetamol aan glucuronzuur en vermindert zodoende de klaring van paracetamol met ongeveer een factor 2. Als probenecide tegelijkertijd met paracetamol wordt gebruikt, moet de dosis paracetamol worden verlaagd.

Paracetamol kan de plasmaconcentratie van chlooramfenicol doen toenemen.

Bij gelijktijdig, chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine komt neutropenie vaak voor, vermoedelijk door een verminderd metabolisme van zidovudine.

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

Isoniazide zorgt voor een afname van de klaring van paracetamol, met mogelijke versterking van de werking en/of toxiciteit, door remming van de metabolisering in de lever.

Paracetamol kan de biologische beschikbaarheid van lamotrigine verminderen, met mogelijke vermindering van de werking, vanwege mogelijke inductie van de metabolisering in de lever.

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).

Interferentie met laboratoriumonderzoek

Paracetamol kan de urinezuurtest met wolframfosforzuur beïnvloeden, evenals de bloedsuikertest met glucose-oxidaseperoxidase

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, maar niet in klinisch relevante hoeveelheden. Er zijn geen ongewenste effecten gemeld bij kinderen die borstvoeding kregen. Paracetamol mag worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven, zolang de aanbevolen dosering niet wordt overschreden. Bij langdurig gebruik is voorzichtigheid geboden.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen nadelige effecten bekend van paracetamol op de vruchtbaarheid.

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

Paracetamol Accord 500 mg tabletten hebben geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij therapeutische dosering treden weinig bijwerkingen op.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt ingedeeld: 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).

Systeem/ orgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Agranulocytose (na langdurig gebruik), trombocytopenie, trombocytopenische purpura, leukopenie, hemolytische anemie. Afwijkingen van de bloedplaatjes, afwijkingen van de stamcellen.
	Zeer zelden	Pancytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen	Zelden	Overgevoeligheid (exclusief angio-oedeem)
	Zeer zelden	Overgevoeligheid (angio-oedeem, moeilijke ademhaling, zweten, misselijkheid, hypotensie, shock, anafylactische reacties), waardoor de behandeling moet worden gestaakt
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Hypoglykemie
	Niet bekend	Metabole acidose met verhoogde anion gap
Psychische stoornissen	Zelden	Depressie NOS, verwarring, hallucinaties.
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden	Tremor NOS, hoofdpijn NOS.
Oogaandoeningen	Zelden	Abnormaal zicht.
Hartaandoeningen	Zelden	Oedeem.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Zeer zelden	Bronchospasmen bij patiënten die gevoelig zijn voor aspirine en andere NSAIDs
Maagdarmstelselaandoeningen	Zelden	Bloedingen NOS, buikpijn NOS, diarree NOS, misselijkheid, braken.
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Abnormale leverfunctie, leverfalen, levernecrose, geelzucht.
	Zeer zelden	Hepatotoxiciteit
		Toediening van 6 gram paracetamol kan reeds tot leverbeschadiging leiden (bij kinderen boven 140 mg/kg); hogere doses veroorzaken irreversibele levernecrose.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Pruritus, rash, zweten, purpura, angio-oedeem, urticaria
	Zeer zelden	Ernstige huidreacties zijn gemeld
	Niet bekend	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis, toxische necrolyse, geneesmiddel geïnduceerde dermatose, Stevens-Johnson syndroom
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Steriele pyurie (troebele urine) en renale bijwerkingen (ernstige nierfunctiestoornis, interstitiële nefritis, hematurie, anuresis)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Duizeligheid (exclusief draaierigheid), malaise, pyrexie, sedatie, geneesmiddeleninteractie NOS.
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zelden	Overdosering en vergiftiging

NOS= Niet anders gespecificeerd (not otherwise specified)

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, jonge kinderen, patiënten met leveraandoeningen, bij gevallen van chronisch alcoholisme, patiënten met chronische ondervoeding en bij patiënten die enzym inducerende middelen gebruiken. Overdosering kan in deze gevallen fataal zijn.

Leverbeschadiging kan optreden bij volwassenen die 6 g of meer paracetamol hebben ingenomen, met name als de patiënt risicofactoren heeft (zie hieronder).

Risicofactoren:

Als de patiënt

- langdurig wordt behandeld met carbamazepine, fenobarbiton, fenytoïne, primidon, rifampicine, sint-janskruid of andere geneesmiddelen die leverenzymen induceren.

Of

- regelmatig meer dan de aanbevolen hoeveelheden alcohol nuttigt.

Of

- waarschijnlijk glutathiondeficiëntie heeft, bijv. door eetstoornissen, cystische fibrose, hiv-infectie, uithongering, cachexie.

Symptomen:

Acute vergiftiging met paracetamol kan in verschillende fasen verlopen.

In de eerste twee dagen zijn de symptomen van overdosering met paracetamol misselijkheid, braken, anorexie, bleekheid en buikpijn. Milde vergiftiging blijft beperkt tot deze symptomen. Bij ernstigere vergiftigingen treden er subklinische symptomen op zoals verhoogde leverenzymen. Vanaf 2-4 dagen na blootstelling wordt de leverschade klinisch manifest. De

symptomen, zoals pijnlijke hepatomegalie, geelzucht, encefalopathie, coma en stollingsstoornissen, zijn secundair aan de leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie (tubulusnecrose) is zeldzaam. Bij ernstige intoxicatie kan metabole acidose voorkomen.

Behandeling:

De plaatselijke behandelingsrichtlijnen voor overdosering met paracetamol moeten worden gevolgd.

Direct na inname van een overdosering paracetamol, mogelijk leidend tot een ernstige intoxicatie, kan absorptieverminderende therapie worden toegepast zoals maagspoeling indien uitvoerbaar binnen 1 uur na inname, en toediening van geactiveerde kool.

Als antidotum kan N-acetylcysteïne worden toegediend. Voor de toediening van NAC en verdere behandeling moet de concentratie paracetamol in het bloed worden bepaald. Over het algemeen heeft intraveneuze toediening van NAC de voorkeur en dient de toediening te worden voortgezet totdat paracetamol niet meer aantoonbaar is. Het is belangrijk om te beseffen dat toediening van NAC tot 36 uur na de overdosis de prognose nog kan verbeteren. Orale toediening van NAC dient niet gecombineerd te worden met toediening van orale geactiveerde kool.

Levertesten dienen te worden uitgevoerd aan het begin van de behandeling en iedere 24 uur na de behandeling te worden herhaald. In de meeste gevallen zullen hepatische transaminasen binnen twee weken na de overdosering terugkeren tot normaal met volledig herstel van de leverfunctie. In zeldzame gevallen kan echter levertransplantatie noodzakelijk zijn.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere analgetica en antipyretica; anilides

ATC-code: N02BE01

Paracetamol is een effectief antipyreticum en analgeticum. Het heeft echter geen anti-inflammatoir effect.

Het belangrijkste werkingsmechanisme van paracetamol is de remming van cyclo-oxygenase, een enzym dat een belangrijke rol speelt in de prostaglandinesynthese. Cyclo-oxygenase in het centrale zenuwstelsel is gevoeliger voor paracetamol dan perifeer cyclo-oxygenase en dit verklaart waarom paracetamol een antipyretisch en analgetisch effect heeft zonder duidelijke perifere anti-inflammatoire werking.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Paracetamol wordt snel over alle weefsels verdeeld. De concentraties in het bloed, speeksel en plasma zijn vergelijkbaar.

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

Biotransformatie

Paracetamol wordt bij volwassenen in de lever geconjugeerd met glucuronzuur (ca. 60%) en sulfaatconjugaten (ca. 35%). De laatste route is snel verzadigbaar bij doseringen die de therapeutische dosis overschrijden. Een kleine fractie wordt gekatalyseerd door cytochroom P450 tot een intermediair reagens (N-acetyl-p-benzoquinonimine), welke onder normale gebruiksomstandigheden snel wordt ontgiftigd door glutathion en wordt geëlimineerd in de urine na conjugatie met cysteïne (ca. 3%) en mercaptuurzuur.

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 eliminatiecapaciteit bij kinderen is als gevolg van een verhoogde sulfateringscapaciteit echter vergelijkbaar met die van volwassenen.

Eliminatie

Paracetamol wordt hoofdzakelijk uitgescheiden met de urine. 90% van de ingenomen dosis wordt via de nieren binnen 24 uur uitgescheiden, voornamelijk als glucuronide (60-80%) en sulfaat conjugaten (20-30%). Minder dan 5% wordt onveranderd uitgescheiden. De eliminatie-halfwaardetijd is ongeveer 2 uur.

In geval van nier- of leverinsufficiëntie, na overdosering en bij neonaten is de eliminatiehalfwaardetijd van paracetamol vertraagd. Het maximale effect komt overeen met de plasmaconcentraties. Bij oudere patiënten is de conjugatiecapaciteit niet anders.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden. Uit dierstudies is geen teratogeen potentieel gebleken.

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

Maïszetmeel
Gelatine (E441)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Talk (E553b)
Natriumzetmeelglycollaat (type A) (E468)
Magnesiumstearaat (E572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Paracetamol Accord 500 mg tabletten worden verpakt in PVC-Alu blisterverpakkingen à 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 32, 50, 56, 60, 100 en 300 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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

RVG 115114

9 DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 januari 2016

Datum van eerste verlening: 24 april 2020

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 22 januari 2025