

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol Triangle Pharma 500 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per tablet 500 mg paracetamol

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ronde tabletten met 500 op de ene kant en een breuklijn aan de andere kant.

Deze breuklijn zorgt ervoor dat de tablet kan worden verdeeld in gelijke doses (diameter 13 mm en 4.1 mm dikte).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Milde tot matige pijn en koorts

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

Kinderen en jongeren van 12-15 jaar (40-55 kg lichaamsgewicht)

1 tablet per keer, maximaal 4-6 maal per 24 uur

Kinderen van 9-12 jaar (30-40 kg lichaamsgewicht)

1 tablet per keer, maximaal 3-4 maal per 24 uur

Kinderen van 6-9 jaar (22-30 kg lichaamsgewicht):

½ tablet per keer, maximaal 4 tot 6 halve tabletten (1000-1500 mg) per 24 uur

Paracetamol Triangle Pharma mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Aanwijzingen voor gebruik:

- De laagst mogelijke dosering die nodig is om effectiviteit te bereiken, dient te worden gebruikt.
- Het toedieningsinterval dient tenminste 4 uur te 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 weer 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 geval van onvoldoende werking van de nieren (nierinsufficiëntie), dient de dosis te worden verlaagd.

Voor jonge kinderen zijn andere formuleringen van paracetamol (zoals dranken) beschikbaar die geschikter kunnen zijn, vanwege de bittere smaak bij het oplossen van de tablet in water.

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Langdurig of veelvuldig gebruik wordt ontraden.
- Voorzichtigheid is geboden bij lever- en nierfunctiestoornissen
- Onderliggende leveraandoeningen verhogen het risico op paracetamol gerelateerde leverschade. Patiënten bij wie een verminderde lever- of nierfunctie is vastgesteld, dienen medisch advies in te winnen voordat zij dit geneesmiddel gaan gebruiken. Bevat paracetamol. De patiënten moeten het advies krijgen om geen andere (combinatie-) producten gelijktijdig te gebruiken die ook paracetamol bevatten. Gelijktijdig gebruik met andere producten die paracetamol bevatten, kan leiden tot overdosering.
- Het in één maal 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, 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.
- Een overdosis paracetamol kan leverfalen veroorzaken, wat een levertransplantatie noodzakelijk kan maken of kan leiden tot overlijden.
- Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van paracetamol aan patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, milde tot matige leverinsufficiëntie (incl. Syndroom van Gilbert), ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh > 9), acute hepatitis, gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die invloed hebben op de leverfunctie, glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie, hemolytische anemie, alcoholmisbruik, uitdroging en chronische ondervoeding.

- 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 gebruikt worden.
- 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.
- Gevallen van een leverfunctiestoornis of leverfalen zijn gemeld bij patiënten met glutathiondepletie, zoals bij patiënten met ernstige ondervoeding, anorexia of een lage body mass index, of patiënten die chronisch te veel alcohol gebruiken. Bij patiënten met een toestand van glutathiondepletie zoals sepsis, kan het gebruik van paracetamol het risico op metabole acidose verhogen (zie rubriek 4.9).
- 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-oxoproline, wordt aanbevolen.

Hulpstof(fen)

Natrium

Dit middel 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 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 Overdosering).
- 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 aanzienlijk doen toenemen.
- De absorptiesnelheid van paracetamol kan worden verhoogd door metoclopramide of domperidon en absorptie kan worden verhinderd 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 occasioneel een dosis wordt ingenomen.
- Bij gelijktijdig, chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine komt neutropenie vaker voor, vermoedelijk door een verminderd metabolisme van zidovudine, als gevolg van een 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.

- Gelijktijdige inname van paracetamol met lamotrigine zorgt voor een 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, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens betreffende het gebruik van orale therapeutische doses paracetamol geeft geen aanwijzingen van misvormingen noch van foetale-/neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidig resultaat zien. In therapeutische doseringen, indien klinisch noodzakelijk, kan paracetamol tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Het middel dient dan echter 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 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 Triangle Pharma heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Agranulocytose (na langdurig gebruik), trombocytopenie, trombocytopenische purpura, leukopenie, hemolytische anemie	Zelden
	Pancytopenie	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Allergieën (exclusief angio-oedeem)	Zelden
	Overgevoelighedsreactie (angio-oedeem, moeilijke ademhaling, zweten, misselijkheid, hypotensie, shock, anafylaxie), waardoor de behandeling moet worden gestaakt	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglycemie	Zeer zelden
Psychische stoornissen	Depressie, verwardheid,	Zelden

	hallucinaties	
Zenuwstelselaandoeningen	Tremor, hoofdpijn	Zelden
Oogaandoeningen	Visusafwijkingen	Zelden
Hartaandoeningen	Oedeem	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bronchospasme bij patiënten die gevoelig zijn voor aspirine en andere NSAID's (analgetisch astma)	Zeer zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	Bloedingen, buikpijn, diarree, misselijkheid, braken	Zelden
Lever- en galaandoeningen	Afwijkende leverfunctie, leverfalen, levernecrose, geelzucht, Hepatotoxiciteit	Zelden Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, uitslag, zweten, purpura, urticaria Exantheem Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties zijn gemeld Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), toxische necrolyse (TEN), geneesmiddelgeïnduceerde dermatose, Stevens-Johnson-syndroom	Zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Steriel pyurie (troebele urine) en renale bijwerkingen (ernstige nierfunctiestoornis, interstitiële nefritis, hematurie, enuresis)	Zeer zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsaandoeningen	Duizeligheid (exclusief vertigo), malaise, pyrexie, sedatie, niet nader gespecificeerde geneesmiddeleninteractie.	Zelden
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Overdosering en vergiftiging	Zelden

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.

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 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, bij gevallen van chronisch alcoholisme, patiënten met chronische ondervoeding, bij patiënten met een toestand van glutathiondepletie zoals bij sepsis 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 ook rubriek 5.2.

Symptomen

De symptomen van paracetamol-intoxicatie zijn misselijkheid, braken, anorexia, bleekheid en buikpijn en deze symptomen treden gewoonlijk binnen 24 uur na inname op. Vanaf een overdosering paracetamol van 140 mg/kg lichaamsgewicht kan matige leverschade ontstaan als gevolg van hepatische cytolyse. Vanaf 200 mg/kg kan ernstige leverschade ontstaan resulterend in hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie, welke kunnen leiden tot coma en dood. Gelijktijdig zijn verhoogde spiegels van hepatische transaminasen (AST, ALT), lactaat dehydrogenase en bilirubine waargenomen samen met verlaagde protrombine 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.

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, snelle verwijdering van het ingeslikte product door maagspoeling indien uitvoerbaar binnen 1 uur na inname, gevolgd door toediening van geactiveerde kool (adsorbens).
- De behandeling omvat toediening van het antidotum N-acetylcysteïne (NAC) of methionine, intraveneus of oraal (dan geen geactiveerde kool toedienen!), indien mogelijk vóór het 10^e 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 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, 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 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 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 ca. 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 (ca. 60%), sulfaat (ca. 35%) en cysteïne (ca. 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. 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 globaal vergelijkbaar met die van volwassenen.

Eliminatie

Paracetamol wordt 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 ca. 5% onveranderd. De eliminatie-halfwaardetijd varieert van 1 tot 4 uur. In geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 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

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

Povidon K-30 (E1201), gepregelatiniseerd maïszetmeel, natriumzetmeelglycolaat, stearinezuur (E570)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10, 12, 16, 20, 24, 30 of 50 tabletten per PVC/Alu blisterverpakking en 2 blisterverpakkingen per kartonnen doosje of 100 tabletten in een polyethyleen fles.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

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

MAE Holding BV
Stationsweg 4,
5211 TW 's-Hertogenbosch
Nederland

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

RVG 124230=109490

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 februari 2012

Datum van laatste verlenging: 7 februari 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3 en 4.2: 20 oktober 2023