

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol Hualan 500 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 500 mg paracetamol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, capsulevormige tablet voorzien van een breukstreep. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Paracetamol Hualan 500 mg tabletten zijn een mild analgeticum en antipyreticum en worden aanbevolen voor symptomatische behandeling van lichte tot matige pijn en/of koorts.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De doses hangen af van lichaamsgewicht en leeftijd; een enkelvoudige dosis varieert van 10 tot 15 mg/kg lichaamsgewicht, met een maximum van 60 mg/kg lichaamsgewicht, maar nooit meer dan 3000 mg als totale dagelijkse dosis. Zie onderstaande tabel voor details.

Het betreffende toedieningsinterval hangt af van de symptomen en de maximale totale dagelijkse dosis.

Een toedieningsinterval van ten minste 6 uur dient in acht te worden genomen.

Als de pijn langer dan 5 dagen of de koorts langer dan 3 dagen aanhoudt, of als de pijn of koorts erger wordt, of als er andere symptomen optreden, moet een arts worden geraadpleegd.

Lichaamsgewicht en leeftijd	Enkelvoudige dosis	Maximale dagelijkse dosis (24 uur)
41 kg – 50 kg Adolescenten van 12 - 15 jaar	1 tablet (gelijk aan 500 mg paracetamol)	4 tabletten (gelijk aan 2000 mg paracetamol)
Meer dan 50 kg	1 – 2 tabletten (gelijk aan 500 – 1000 mg paracetamol)	6 tabletten

Adolescenten vanaf 16 jaar en volwassenen	(gelijk aan 3000 mg paracetamol)
---	----------------------------------

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel wordt oraal toegediend.

Speciale patiëntengroepen

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie of het syndroom van Gilbert moet de dosis worden verlaagd of het toedieningsinterval worden verlengd.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de dosering worden verlaagd:

Glomerulaire filtratie	Dosis
10-50 ml/min	500 mg om de 6 uur
< 10 ml/min	500 mg om de 8 uur

Oudere patiënten

Aanpassing van de dosis is niet nodig bij ouderen.

Kinderen en adolescenten met een laag lichaamsgewicht

Deze presentatievorm is niet geschikt voor kinderen jonger dan 12 jaar en met een lichaamsgewicht van minder dan 41 kg, omdat de dosissterkte voor deze leeftijdsgroep niet geschikt is. Voor deze patiëntengroep zijn andere formuleringen en dosissterktes beschikbaar.

In de volgende situaties mag de dagelijkse effectieve dosis niet hoger zijn dan 60 mg/kg/dag (met een maximum van 2 g/dag):

- lichte tot matige leverinsufficiëntie, het syndroom van Gilbert (familiale niet-hemolytische geelzucht)
- dehydratie
- chronische ondervoeding
- chronisch alcoholisme

Langdurig of frequent gebruik wordt afgeraden – langdurig gebruik, tenzij onder medisch toezicht, kan schadelijk zijn.

Inname van paracetamol met voedsel en drinken heeft geen invloed op de werkzaamheid van het geneesmiddel.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen van dit geneesmiddel.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De totale dosis paracetamol mag niet hoger zijn dan:

- 60 mg/kg/dag voor adolescenten en volwassenen met een lichaamsgewicht tot maximaal 50 kg,
- 3 g dagelijks voor adolescenten en volwassenen met een lichaamsgewicht van meer dan 50 kg.

De aanbevolen dosis mag niet worden overschreden.

Om het risico van overdosering te voorkomen, dient te worden gecontroleerd of eventuele gelijktijdig gebruikte medicatie geen paracetamol bevat.

In de volgende situaties mag paracetamol uitsluitend met bijzondere voorzichtigheid worden toegediend:

- hepatocellulaire insufficiëntie
- syndroom van Gilbert (familiale niet-hemolytische geelzucht)
- chronisch alcoholmisbruik
- nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2)
- dehydratie
- chronische ondervoeding (lage reserves heptisch glutathion)
- glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie
- hemolytische anemie

Bij patiënten met de status glutathiondepletie, zoals gezien bij patiënten met ondervoeding, sepsis, leverziekte, nierziekte of alcoholmisbruik, kan het gebruik van paracetamol het risico van metabole acidose en leverfalen verhogen.

Een arts dient te worden geraadpleegd indien

- hoge koorts optreedt
- tekenen van secundaire infectie optreden
- koorts langer dan 3 dagen aanhoudt
- pijn langer dan 5 dagen aanhoudt.

In het algemeen geldt dat zonder het advies van een arts of tandarts paracetamol bevattende geneesmiddelen slechts gedurende enkele dagen en niet in hoge doseringen ingenomen mogen worden.

Na langdurig, hooggedoseerd, onjuist gebruik van analgetica kan hoofdpijn optreden die mogelijk niet behandeld kan worden met hogere doses van het geneesmiddel.

In het algemeen kan habituele inname van analgetica, met name een combinatie van verschillende analgetische stoffen, leiden tot permanente nierschade, inclusief het risico van nierfalen (analgeticaneuropathie).

Abrupte stopzetting na langdurig, hooggedoseerd, onjuist gebruik van analgetica kan leiden tot hoofdpijn, vermoeidheid, spierpijn, zenuwachtigheid en autonome symptomen. Deze onthoudingsverschijnselen verdwijnen vanzelf binnen enkele dagen. In de tussentijd moet zonder medisch advies de verdere inname of het opnieuw starten van analgetica worden vermeden.

Bij patiënten met alcoholmisbruik moet de dosis worden verlaagd (zie rubriek 4.2)

In geval van overdosering dient onmiddellijk medisch advies te worden ingewonnen, ook als de patiënt zich goed voelt, vanwege het risico van irreversibele leverschade (zie rubriek 4.9).

Voorzichtigheid is geboden bij astmatische patiënten die gevoelig zijn voor aspirine omdat lichte bronchospasmen als reactie bij gebruik van paracetamol (kruisreactie) is gemeld bij minder dan 5% van de onderzochte patiënten.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Inname van probenecide remt de binding van paracetamol aan glucuronzuur en leidt daarmee tot een vermindering van de paracetamolkleding met een factor van ongeveer 2. Bij patiënten die gelijktijdig probenecide gebruiken, moet de paracetamoldosis worden verlaagd.

Het metabolisme van paracetamol is verhoogd bij patiënten die enzyminducerende geneesmiddelen innemen, zoals rifampicine en sommige anti-epileptica (carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, primidon). In geïsoleerde meldingen wordt onverwachte hepatotoxiciteit beschreven bij patiënten die enzyminducerende geneesmiddelen innemen (zie rubriek 4.9).

Ethylalcohol versterkt de toxiciteit van paracetamol, mogelijk door de hepatische productie van paracetamol-afgeleide hepatotoxische producten te induceren.

Isoniazide zorgt voor een afname van de klaring van paracetamol, wat mogelijk de werking en/of toxiciteit van paracetamol versterkt, door remming van het metabolisme van paracetamol in de lever.

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

Paracetamol kan zorgen voor een afname van de biologische beschikbaarheid van lamotrigine, waardoor de werking ervan mogelijk afneemt door mogelijke inductie van het metabolisme ervan in de lever.

Gelijktijdige toediening van paracetamol en AZT (zidovudine) vergroot de neiging tot neutropenie en hepatotoxiciteit. Gelijktijdige toediening van dit geneesmiddel en AZT zou daarom uitsluitend op medisch advies plaats moeten vinden.

Gelijktijdige inname van geneesmiddelen die de maaglediging versnellen, zoals

metoclopramide of domperidon, versnelt de absorptie van paracetamol en het intreden van de werking ervan.

Gelijktijdige inname van geneesmiddelen die de maaglediging vertragen kan de absorptie van paracetamol en het intreden van de werking ervan vertragen.

Colestyramine vermindert de absorptie van paracetamol en mag daarom niet binnen een uur na toediening van paracetamol worden gegeven.

Herhaalde inname van paracetamol gedurende langer dan één week versterkt het effect van anticoagulantia, vooral warfarine. Daarom dient langdurige toediening van paracetamol bij patiënten die met anticoagulantia worden behandeld, uitsluitend onder medisch toezicht plaats te vinden. Incidentele inname van paracetamol heeft geen significante effecten op de bloedingsneiging.

Effecten op laboratoriumtesten

Inname van 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 zwangere vrouwen wijst niet op toxiciteit die tot misvormingen leidt, noch op foetale/neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies naar neuro-ontwikkeling bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidige resultaten zien. Indien klinisch noodzakelijk, kan paracetamol worden gebruikt tijdens de zwangerschap, maar dan moet het worden gebruikt in de laagste werkzame dosis gedurende de kortst mogelijke tijd en met de laagst mogelijke frequentie.

Borstvoeding

In de aanbevolen doseringen wordt paracetamol uitgescheiden in de moedermelk, maar niet in een klinisch significante hoeveelheid. In beschikbare gepubliceerde gegevens wordt borstvoeding niet gecontra-indiceerd.

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

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

4.8. Bijwerkingen

Bijwerkingen van paracetamol op basis van gegevens uit klinische studies zijn zowel infrequent als gebaseerd op geringe patiëntenblootstelling. Daarom zijn de bijwerkingen die op basis van uitgebreide postmarketingervaring in een therapeutische/geëtiketteerde dosis zijn gemeld en als toerekenbaar zijn aangemerkt, hieronder in tabelvorm weergegeven naar systeemklasse en frequentie.

De volgende conventie is gebruikt voor het classificeren van de bijwerkingen: 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 $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De frequenties van de bijwerkingen zijn geschat op basis van spontane meldingen die via postmarketinggegevens zijn ontvangen.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Agranulocytose (langdurig gebruik), trombocytopenie, trombocytopenische purpura, leukopenie, hemolytische anemie, bloedplaatjesaandoeningen, stamcelaandoeningen
	Zeer zelden	Pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheid (uitgezonderd angio-oedeem)
	Zeer zelden	Overgevoeligheid (angio-oedeem, moeilijke ademhaling, hyperhidrose, nausea, hypotensie, shock, anafylactische reactie) die stopzetting van de behandeling vereist
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Hypoglykemie
Psychische stoornissen	Zelden	Depressie NAO, verwardheid, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden	Tremor NAO, hoofdpijn NAO
Oogaandoeningen	Zelden	Afwijkend gezichtsvermogen
Hartaandoeningen	Zelden	Oedeem
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Bronchospasme bij patiënten gevoelig voor aspirine en andere NSAID's
Maagdarmstelselaandoeningen	Zelden	Hemorragie NAO, buikpijn NAO, diarree NAO, nausea, braken
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Leverfunctie afwijkend, leverfalen, levernecrose, geelzucht
Hepatotoxiciteit	Zeer zelden	Toediening van 6 gram paracetamol (bij kinderen: meer dan 140 mg/kg) kan al tot leverschade leiden; hogere doses veroorzaken irreversibele levernecrose.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Pruritus, huiduitslag, zweten, purpura, angio-oedeem, urticaria
	Zeer zelden	Ernstige huidreacties zijn gemeld
	Niet bekend	Acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem, toxische necrolyse, geneesmiddelgeïnduceerde dermatose, Stevens-Johnson-syndroom
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Steriele pyurie (troebele urine) en renale bijwerkingen (ernstige nierinsufficiëntie, interstitiële nefritis, hematurie, anuresis)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Duizeligheid (uitgezonderd vertigo), malaise, pyrexie, sedatie, geneesmiddelinteractie NAO.
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zelden	Overdosering en vergiftiging

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 (www.lareb.nl).

4.9. Overdosering

Personen die in het bijzonder risico lopen op intoxicatie zijn oudere patiënten, jonge kinderen, personen met leverziekte, chronisch alcoholmisbruik, personen met waarschijnlijk glutathiondepletie (bijv. vanwege chronische ondervoeding, cystische fibrose, hiv-infectie, cachexie) en personen die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die tot enzyminductie leiden (bijv. carbamazepine, fenobarbiton, fenytoïne, primidon, rifampicine, sint-janskruid). In dergelijke gevallen kan overdosering fataal zijn.

Symptomen

In het algemeen treden symptomen binnen 24 uur op: nausea, braken, anorexia, bleekheid en buikpijn. Vervolgens kan de subjectieve toestand van de patiënt verbeteren, maar een lichte buikpijn houdt aan als indicatie van leverschade.

Overdosering met ongeveer 6 g paracetamol of meer als enkelvoudige dosis bij volwassenen of overdosering met 140 mg/kg lichaamsgewicht als enkelvoudige dosis bij kinderen leidt tot levercelnecrose, wat totale irreversibele necrose en vervolgens hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie kan veroorzaken. Dit kan op zijn beurt leiden tot coma, soms met fatale afloop. Gelijktijdig zijn verhoogde spiegels van levertransaminasen (ASAT, ALAT), lactaatdehydrogenase (LDH) en bilirubine in combinatie met een verlengde protrombinetijd waargenomen, wat 12 tot 48 uur na toediening kan optreden. Klinische symptomen van hepatische schade worden gewoonlijk duidelijk na 2 dagen en bereiken een maximum na 4 tot 6 dagen.

Ook als er geen ernstige hepatische schade is, kan acute nierinsufficiëntie met acute tubulusnecrose optreden. Andere niet-hepatische symptomen, zoals myocardafwijkingen en pancreatitis, kunnen optreden na een overdosering van paracetamol.

Behandelbeleid in geval van overdosering

Onmiddellijke behandeling is essentieel binnen het behandelbeleid in geval van een paracetamoloverdosering. Ondanks het ontbreken van significante vroegtijdige

symptomen dienen patiënten met spoed naar het ziekenhuis te worden verwezen voor onmiddellijke medische zorg. De symptomen beperken zich mogelijk tot nausea of braken en weerspiegelen mogelijk niet de ernst van de overdosering of het risico van orgaanschade. Het behandelbeleid dient in overeenstemming te zijn met de lokale richtlijnen voor de behandeling van een overdosering.

Behandeling met geactiveerde kool dient te worden overwogen indien de overdosis is ingenomen binnen 1 uur. De paracetamolconcentratie in het plasma moet ten minste 4 uur na inname worden gemeten (eerder gemeten concentraties zijn onbetrouwbaar). Behandeling met N-acetylcysteïne kan tot 24 uur na de inname van paracetamol worden ingezet, maar het maximaal beschermend effect wordt verkregen tot 8 uur na ingestie. De effectiviteit van het antidotum neemt na deze periode sterk af. Indien nodig dient aan de patiënt intraveneuze N-acetylcysteïne te worden gegeven, in lijn met het vastgestelde toedieningsschema. Indien braken geen probleem is, kan orale methionine een geschikt alternatief zijn in geval van afgelegen gebieden, buiten het ziekenhuis. Het behandelbeleid voor patiënten die zich later dan 24 uur na inname met ernstige hepatische disfunctie presenteren, dient te worden besproken met het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum of een leverafdeling.

- Dialyse kan de paracetamolconcentratie in het plasma verlagen.

Het gebruik van acetylcysteïne biedt ook voordeel bij de behandeling van paracetamol-geïnduceerde metabole acidose.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige analgetica en antipyretica. Aniliden: paracetamol.

ATC-code: N02BE01.

Paracetamol is een antipyreticum en analgeticum. Het heeft echter geen ontstekingsremmende werking.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt paracetamol snel en volledig geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentraties worden 30 tot 60 minuten na inname bereikt.

Distributie

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

Biotransformatie

Paracetamol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd, en wel langs 2 belangrijke routes: conjugatie met glucuronzuur en conjugatie met zwavelzuur. Laatstgenoemde route is snel verzadigd bij doseringen die de therapeutische dosis overschrijden. Een kleiner deel van het metabolisme vindt plaats via de katalysator, namelijk cytochroom P450 (hoofdzakelijk CYP2E1), en leidt tot de vorming van de metaboliet N-acetyl-p-benzoquinonimine, die normaliter snel gedetoxificeerd wordt door glutathion en gebonden wordt door cysteïne en mercaptuurzuur. In geval van sterke overdosering is de hoeveelheid van deze toxische metaboliet verhoogd.

Eliminatie

De eliminatie vindt hoofdzakelijk in de urine plaats. 90% van de geabsorbeerde hoeveelheid wordt binnen 24 uur via de nieren uitgescheiden, voornamelijk als glucuroniden (60–80%) en sulfaatconjugaten (20–30%). Minder dan 5% wordt onveranderd uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 2 uur.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min) is de eliminatie van paracetamol en de metabolieten ervan vertraagd.

Oudere patiënten

De conjugatie is ongewijzigd in deze patiëntengroep.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dieronderzoek waarbij de acute, subchronische en chronische toxiciteit van paracetamol bij ratten en muizen werd onderzocht, werden gastro-intestinale laesies, veranderingen in het bloedbeeld, degeneratie van lever- en nierparenchym en necrose waargenomen. Deze veranderingen worden enerzijds toegeschreven aan het werkingsmechanisme en anderzijds aan het metabolisme van paracetamol. De metabolieten die waarschijnlijk verantwoordelijk zijn voor het toxische effect en de daaropvolgende organische veranderingen zijn ook bij de mens aangetroffen. Bij langdurige toediening (bijv. 1 jaar) van de maximale therapeutische doses werden zeer zeldzame gevallen van reversibele chronische agressieve hepatitis waargenomen. Bij subtoxische doses kunnen na 3 weken inname symptomen van intoxicatie optreden. Daarom mag paracetamol niet langdurig of in hoge doseringen worden toegediend.

Uitgebreid onderzoek leverde geen bewijs op dat paracetamol in het therapeutische, d.w.z. niet-toxische, dosisbereik enigerlei relevant genotoxisch risico opleverde.

Langetermijnonderzoek bij ratten en muizen leverde geen aanwijzingen op voor het optreden van relevante carcinogene effecten bij gebruik van paracetamol in niet-hepatotoxische doses.

Paracetamol passeert de placentabarière. Tot op heden is uit dieronderzoek en klinische ervaring geen teratogene werking van paracetamol gebleken.

Er zijn geen conventionele studies beschikbaar die gebruikmaken 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 K30

Gepregelatineerd zetmeel

Stearinezuur

Magnesiumstearaat

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

4 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Paracetamol Hualan 500 mg tabletten worden in een blisterverpakking geleverd in verpakkingsgrootten van 8, 10, 12, 15, 16 en 20 tabletten.

Het kan zijn dat niet al deze verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Hualan Pharmaceuticals Limited

16/17 College Green

Dublin 2

Dublin

D02 V078

Ierland

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

RVG 126000

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 juni 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST