

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol Spharma 500 mg, zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén capsule bevat 500 mg paracetamol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 108,0 mg sorbitol en 20,0 mg propyleenglycol.

Voor een volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht.

Een witte, ovale (afmeting: 19,00 ± 1,00 mm lang x 10,00 ± 1,00 mm breed) zachte gelatine capsule met opdruk "P".

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

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

- 1 à 2 capsules (500-1000 mg) per keer, maximaal 6 capsules (3000 mg) per 24 uur.

Kinderen en jongeren:

- 9-12 jaar (30-40 kg lichaamsgewicht): 1 capsule per keer, maximaal 3-4 keer per 24 uur.
- 12-15 jaar (40-55 kg lichaamsgewicht): 1 capsule per keer, maximaal 4-6 keer per 24 uur.

Voor kinderen is de maximale dagelijkse dosis 60 mg/kg; deze dient te worden verdeeld over meerdere doses van 10–15 mg/kg per toediening.

Voor kinderen tussen 6 en 9 jaar (22-30 kg lichaamsgewicht) is een andere toedieningsvorm beschikbaar.

Aanwijzingen voor gebruik

- Paracetamol Spharma 500 mg, zachte capsules is niet geschikt voor kinderen jonger dan 9 jaar.
- De laagst mogelijke dosering die nodig is om effectiviteit te bereiken, dient te worden gebruikt.
- Het toedieningsinterval moet minstens 4 uur bedragen.
- Niet gebruiken in combinatie met andere paracetamol bevattende producten.
- De aangegeven dosis 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:

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:
 - 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:

Capsule doorslikken met voldoende water.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Langdurig of frequent gebruik wordt ontmoedigd.
- 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 keer innemen 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.
- 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 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.
- 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).
- Dit middel bevat 20,0 mg propyleenglycol per zachte capsule
- Dit middel bevat 108,0 mg sorbitol per zachte capsule. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.
- 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.

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 sectie 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 vermindert 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 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 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 over het gebruik bij zwangere vrouwen geeft geen aanwijzingen van misvormingen noch van foet-/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 laagst effectieve dosis en in de geringst mogelijke frequentie te worden gebruikt.

Borstvoeding:

Paracetamol wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen ongewenste effecten gemeld bij kinderen die borstvoeding kregen. Paracetamol Spharma 500 mg, zachte capsules kan in therapeutische doseringen worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid:

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

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

Dit geneesmiddel heeft geen invloed op de rijvaardigheid of de bekwaamheid om machines te gebruiken.

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

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

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, uitslag, zweten, purpura, urticaria

Zeer zelden: exantheem

Niet bekend: acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis, toxische necrolyse, geneesmiddelgeïnduceerde dermatose, Stevens-Johnson-syndroom

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Zelden: overdosering en vergiftiging

Stofwisselingsaandoeningen:

Zeer zelden: hypoglykemie

Psychische aandoeningen:

Zelden: depressie, verwardheid, hallucinaties

Aandoeningen van het zenuwstelsel:

Zelden: tremor, hoofdpijn

Oogafwijkingen:

Zelden: wazig zien

Hartaandoening:

Zelden: oedeem

Maag-darmstelselaandoeningen:

Zelden: bloeding, maagpijn, diarree, misselijkheid, braken

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zeer zelden: steriele pyurie (donkere urine) en nierreacties (ernstige nierfunctiestoornis, interstitiële nefritis, hematurie, anuresis)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsaandoeningen

Zelden: duizeligheid, depressie, koorts, slaperigheid, niet-specifieke geneesmiddelinteractie.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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.

Symptomen:

Een acute paracetamolintoxicatie kan in een aantal fasen verlopen:

De eerste twee dagen na ingestie worden veelal gekenmerkt door milde maag-darmklachten, zoals misselijkheid, braken en buikpijn. Bij een lichte intoxicatie blijft het bij deze klachten. Bij een ernstigere intoxicatie is er aanvankelijk een subklinische fase waarin stijging van de leverenzymen plaatsvindt. Vanaf 2-4 dagen na blootstelling wordt de leverschade klinisch manifest. De symptomatologie, zoals pijnlijke hepatomegalie, icterus, encefalopathie, coma en stollingsstoornissen zijn secundair aan de leverinsufficiëntie. Nierinsufficiëntie (tubulusnecrose) is zeldzaam. Bij een ernstige intoxicatie kan metabole acidose voorkomen.

Behandeling:

Direct na inname van een overdosering paracetamol, mogelijk leidend tot een ernstige intoxicatie, kan absorptie verminderende therapie worden toegepast: maagspoeling indien uitvoerbaar binnen 1 uur na inname, en toediening van geactiveerde kool. Als antidotum kan N-acetylcysteïne (NAC) worden toegediend. Toediening is geïndiceerd in geval van een paracetamol inname van > 150 mg/kg lichaamsgewicht. Het is belangrijk zich te realiseren dat toediening van NAC lange tijd na inname van paracetamol nog zinvol is. Zelfs tot 36 uur na inname kan deze behandeling de prognose verbeteren indien de paracetamolconcentratie nog aantoonbaar is. Over het algemeen heeft intraveneuze toediening van NAC de voorkeur. NAC dient bij leverbeschadiging gecontinueerd te worden totdat paracetamol niet meer aantoonbaar is. Orale toediening van NAC dient niet gecombineerd te worden met toediening van geactiveerde kool. Voor toediening van NAC dient een bloedmonster voor bepaling van de paracetamolconcentratie te worden afgenomen, op grond waarvan de verdere behandeling/duur van de toediening van NAC bepaald wordt. 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 een tot twee weken 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: overige analgetica en 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, afhankelijk van de formulering en de voedingsstatus (paracetamol mag onafhankelijk van voedsel ingenomen worden). De gemiddelde biologische beschikbaarheid na orale toediening is circa 80% wegens de eerste leverpassage, onafhankelijk van de dosis. De absorptie vanuit zetpillen verloopt langzamer en onvolledig.

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.

Metabolisme:

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 eliminiatiecapaciteit bij kinderen is als gevolg van een verhoogde

sulfateringscapaciteit echter globaal 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 in de vorm van het glucuronide (60-80%) en het sulfaatconjugaat (20-30%), en ca. 5% onveranderd. De eliminatiehalfwaardetijd varieert van 1 tot 4 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

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

Macrogol 400
Gezuiverd water
Propyleenglycol (E1520)
Siliciumdioxide, gehydrateerd (E551)

Capsulewand

Gelatine (E441)
Vloeibare sorbitol, gedeeltelijk gedehydrateerd (E420)
Gezuiverd water
Titanium dioxide (E171)

Inktopdruk (Opacode Black-S-1-17823)

Schellak, ijzeroxide zwart (E172), propyleenglycol (E1520) en ammoniumhydroxide (E527)

Proces hulpstoffen

Middenketen triglyceriden
Macrogol 400

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakkingen

Transparante (PVC/PVdC-Al) of witte, ondoorzichtige (PVC/PVdC-Al/PET) blisterverpakkingen verpakt in een doosje.

Verpakkingsgrootten van 4, 6, 8, 10, 16, 20 en 30 capsules in blisterverpakkingen.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Socium Pharma B.V.
Mossenmeent 10
1218 AT Hilversum
Nederland

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

Paracetamol Spharma 500 mg, zachte capsules, zachte capsules: RVG 131095

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3, 6.1 en 6.5: 1 augustus 2023