

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol Hualan 1000 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1000 mg paracetamol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, capsulevormige tablet met een breukstreep tussen “HY” en “1” aan één zijde. 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

Symptomatische verlichting van incidentele lichte of matige pijn.

Febriele toestanden.

Paracetamol Hualan 1000 mg tabletten zijn geïndiceerd voor volwassenen.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Volwassenen: Neem één tablet in om de 6-8 uur, naar gelang de noodzaak. De dosering van 3 tabletten (gelijk aan 3000 mg paracetamol) per 24 uur mag niet worden overschreden.

Patiënten met nierinsufficiëntie: In geval van nierfalen moet de dosis worden verlaagd, afhankelijk van de mate van glomerulaire filtratie volgens onderstaand schema:

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

Vanwege de dosis is deze medicatie niet geïndiceerd voor deze patiëntengroep.

Patiënten met leverinsufficiëntie: In geval van leverinsufficiëntie mag de dosis niet hoger zijn dan 2 g per 24 uur en moet het interval tussen de doses ten minste 8 uur bedragen (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Toediening van hoge doses paracetamol gedurende langdurige perioden dient te worden vermeden aangezien het risico van leverschade verhoogd is.

Als de pijn langer dan 5 dagen of de koorts langer dan 3 dagen duurt, of als de pijn of koorts verergert, of als er andere symptomen optreden, dient de klinische situatie geëvalueerd te worden.

Voor de behandeling van een zere keel mag paracetamol niet langer dan 2 dagen achtereen worden toegediend zonder de klinische situatie te evalueren.

#### *Pediatrische patiënten*

Paracetamol Hualan 1000 mg tabletten mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

#### Wijze van toediening

Dit geneesmiddel wordt oraal toegediend.

De tabletten moeten met een glas vloeistof, bij voorkeur water, worden ingenomen.

Bij gelijktijdige inname van paracetamol en voedsel neemt de absorptietijd van paracetamol toe omdat het voedsel de gastro-intestinale motiliteit en transitijd reduceert. Voor snelle pijnverlichting moet het geneesmiddel zonder voedsel worden ingenomen, vooral in geval van koolhydraatrijk voedsel.

### **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**

- Paracetamol dient met voorzichtigheid te worden gegeven, met vermindering van langdurige behandeling bij patiënten met anemie of hart- of longziekte, of met een ernstige nier- of leverfunctiestoornis (in laatstgenoemd geval is incidenteel gebruik acceptabel, maar langdurige toediening van hoge doses kan het risico op optreden van bijwerkingen verhogen).
- Het gebruik van paracetamol bij patiënten die gewoontedrinkers zijn (3 of meer alcoholische dranken, bijv. bier, wijn, sterkedrank enz. per dag) kan leverschade veroorzaken.
- In geval van chronische alcoholici mag niet meer dan 2 g paracetamol per dag worden toegediend, verdeeld over meerdere doses.
- Voorzichtigheid is geboden bij astmatische patiënten die gevoelig zijn voor acetylsalicylzuur omdat bronchospastische reacties bij gebruik van paracetamol (kruisreactie) zijn beschreven bij deze patiënten. Hoewel de reacties zich slechts bij een minderheid van deze patiënten hebben gemanifesteerd, kan het in sommige gevallen een ernstige reactie veroorzaken, vooral bij toediening in hoge doseringen.
- Zelfmedicatie met paracetamol dient te worden beperkt wanneer iemand met anticonvulsiva wordt behandeld, omdat gelijktijdig gebruik van beide middelen de hepatotoxiciteit versterkt en de biologische beschikbaarheid van paracetamol vermindert, vooral bij behandelingen met hoge doses paracetamol.
- De patiënt dient te worden ingelicht dat gelijktijdig gebruik van dit geneesmiddel met andere paracetamol bevattende geneesmiddelen, zoals geneesmiddelen tegen griep,

vermeden dient te worden. Als een ander paracetamol bevattend geneesmiddel wordt toegediend, mag de maximale dosis van 3 g paracetamol per dag niet worden overschreden, waarbij rekening gehouden moet worden met het gehalte paracetamol in alle door de patiënt gebruikte geneesmiddelen.

- Gelijktijdig gebruik van meer dan één paracetamol bevattend geneesmiddel kan leiden tot vergiftiging (zie rubriek 4.9).
- De toxische beelden geassocieerd met paracetamol kunnen totstandkomen door inname van een eenmalige overdosis of door innames van meerdere overmatige doses paracetamol.
- Er zijn meldingen geweest van gevallen van hepatotoxiciteit met dagelijkse doses lager dan 4 g.
- 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-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

Paracetamol wordt intensief gemetaboliseerd in de lever, waardoor interactie kan plaatsvinden met andere geneesmiddelen die dezelfde metabole routes gebruiken of deze routes kunnen remmen of induceren. Sommige metaboliëten van paracetamol zijn hepatotoxisch, waardoor gelijktijdige toediening met krachtige enzyminductoren (**rifampicine**, bepaalde **anticonvulsiva** enz.) tot hepatotoxische reacties kan leiden, vooral wanneer hoge doses paracetamol worden gebruikt.

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).

Van de potentieel meest relevante interacties kunnen de volgende worden vermeld:

- **Ethylalcohol:** potentiëring van de paracetamoltoxiciteit vanwege mogelijke inductie van hepatische productie van hepatotoxische producten afgeleid van paracetamol.
- **Orale anticoagulantia (acenocoumarol, warfarine):** mogelijke potentiëring van het antistollingseffect door remming van de hepatische synthese van coagulatiefactoren. Echter, gezien de duidelijk schaarse klinische relevantie van deze interactie bij de meeste patiënten, wordt het therapeutisch analgetisch alternatief met salicylaten overwogen wanneer er sprake is van behandeling met een anticoagulans. De dosis en behandelingsduur dienen echter zo laag c.q. kort

mogelijk te zijn, met periodieke monitoring van de INR (International Normalized Ratio).

- **Anticonvulsiva (fenytoïne, fenobarbital, methyfenobarbital, primidon):** verminderde biologische beschikbaarheid van paracetamol alsmede potentiëring van de hepatotoxiciteit bij overdosering vanwege de inductie van hepatisch metabolisme.
- **Lisdiuretica:** de effecten van diuretica kunnen worden verminderd aangezien paracetamol de renale excretie van prostaglandinen en de activiteit van plasmarenine kan verlagen.
- **Isoniazide:** verlaagde klaring van paracetamol, met mogelijk potentiëring van de werking en/of toxiciteit ervan, vanwege remming van het hepatisch metabolisme ervan.
- **Lamotrigine:** afgenomen biologische beschikbaarheid van lamotrigine, met mogelijk vermindering van de werkzaamheid ervan, vanwege mogelijke inductie van het hepatisch metabolisme ervan.
- **Metoclopramide en domperidon:** verhogen de absorptie van paracetamol in de dunne darm vanwege het effect van deze geneesmiddelen op de maaglediging.
- **Probenecide:** verlengt de plasmahalfwaardetijd van paracetamol door de afbraak en urinaire excretie van de metabolieten ervan te verminderen.
- **Propranolol:** verhoogde plasmaconcentraties paracetamol vanwege mogelijke remming van het hepatisch metabolisme ervan.
- **Ionenuitwisselingsharsen (colestyramine):** verlaagde absorptie van paracetamol, met mogelijk remming van het effect ervan, door vasthechting van paracetamol in de ingewanden.

#### Verstorings van laboratoriumonderzoek:

Paracetamol kan de waarden van de laboratoriumbepalingen van urinezuur en glucose beïnvloeden.

## 4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

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 gebruikt worden in de laagste werkzame dosis gedurende de kortst mogelijke tijd en met de laagst mogelijke frequentie.

### Borstvoeding

Hoewel in moedermelk maximumconcentraties van 10 tot 15 µg/ml (van 66,2 tot 99,3 µmol/l) zijn gemeten binnen 1 tot 2 uur na inname van een enkelvoudige dosis van 650 mg door de moeder, zijn paracetamol en metabolieten ervan niet gedetecteerd in de urine van zuigelingen. De halfwaardetijd in moedermelk varieert van 1,35 tot 3,5 uur. Er zijn geen meldingen gedaan van bijwerkingen bij kinderen. Paracetamol kan worden

gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven, mits de aanbevolen dosering niet wordt overschreden. Voorzichtigheid is geboden in geval van langdurig gebruik.

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

Paracetamol Hualan 1000 mg tabletten hebben geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8. Bijwerkingen

##### a. Veiligheidsprofielrapport

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens de periode van gebruik van paracetamol zijn: hepatotoxiciteit, renale toxiciteit, veranderingen in de bloedformule, hypoglykemie en allergische dermatitis.

##### b. Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

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).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Zelden	Agranulocytose (langdurig gebruik), trombocytopenie, trombocytopenische purpura, leukopenie, hemolytische anemie, bloedplaatjesaandoeningen, stamcelaandoeningen
	Zeer zelden	Pancytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Zelden	Overgevoeligheid (uitgezonderd angiooedeem)
	Zeer zelden	Overgevoeligheid (angio-oedeem, moeilijke ademhaling, hyperhidrose, nausea, hypotensie, shock, anafylactische reactie) die stopzetting van de behandeling vereist
<b>Metabolisme- en voedingsstoornissen</b>	Zeer zelden	Hypoglykemie
	Niet bekend	Metabole acidose met verhoogde anion gap
<b>Psychische stoornissen</b>	Zelden	Depressie NAO, verwardheid, hallucinaties
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Zelden	Tremor NAO, hoofdpijn NAO
<b>Oogaandoeningen</b>	Zelden	Afwijkend gezichtsvermogen
<b>Hartaandoeningen</b>	Zelden	Oedeem
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Zeer zelden	Bronchospasme bij patiënten gevoelig voor aspirine en andere NSAID's

<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Zelden	Hemorragie NAO, buikpijn NAO, diarree NAO, nausea, braken
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Zelden	Leverfunctie afwijkend, leverfalen, levernecrose, geelzucht
<b>Hepatotoxiciteit</b>	Zeer zelden	Toediening van 6 gram paracetamol (bij kinderen: meer dan 140 mg/kg) kan al tot leverschade leiden; hogere doses veroorzaken irreversibele levernecrose.
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	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
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Zeer zelden	Steriele pyurie (troebele urine) en renale bijwerkingen (ernstige nierinsufficiëntie, interstitiële nefritis, hematurie, anuresis)
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Zelden	Duizeligheid (uitgezonderd vertigo), malaise, pyrexie, sedatie, geneesmiddelinteractie NAO.
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	Zelden	Overdosering en vergiftiging

### 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 ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## **4.9. Overdosering**

Symptomen van overdosering zijn onder andere duizeligheid, braken, verlies van eetlust, geelzucht, buikpijn en nier- en leverfalen. Als een overdosis is ingenomen, moet de patiënt zo spoedig mogelijk in een ziekenhuis worden behandeld, ook als er geen significante symptomen of tekenen zijn, omdat – ook al kunnen deze de dood tot gevolg

hebben – ze zich vaak niet onmiddellijk na de inname manifesteren, maar pas na de derde dag. De dood kan optreden ten gevolge van levernecrose. Ook kan acuut nierfalen optreden.

De overdosering van paracetamol wordt geëvalueerd in vier fasen, die starten op het moment van de inname van de overdosis:

- **FASE I** (12-24 uur): nausea, braken, diaforese en anorexia;
- **FASE II** (24-48 uur): klinische verbetering; ASAT-, ALAT-, bilirubine- en protrombinewaarden beginnen te stijgen
- **FASE III** (72-96 uur): piek van de hepatotoxiciteit; waarden van 20.000 kunnen optreden voor ASAT
- **FASE IV** (7-8 dagen): herstel

Hepatotoxiciteit kan optreden. De minimale toxische dosis is 6 g bij volwassenen en meer dan 100 mg/kg bij kinderen. Doses hoger dan 20-25 g zijn potentieel dodelijk. Symptomen van hepatotoxiciteit zijn onder andere nausea, braken, anorexia, malaise, diaforese, buikpijn en diarree. Hepatotoxiciteit manifesteert zich pas 48-72 uur na inname. Als de ingenomen dosis meer dan 150 mg/kg was of de ingenomen hoeveelheid kan niet worden vastgesteld, dient 4 uur na de inname een serummonster paracetamol te worden verkregen. Ingeval hepatotoxiciteit optreedt, moet u een leverfunctieonderzoek uitvoeren en het onderzoek met intervallen van 24 uur herhalen. Leverfalen kan leiden tot encefalopathie, coma en overlijden.

Plasmaconcentraties paracetamol hoger dan 300 µg/ml, 4 uur na inname gemeten, zijn bij 90% van de patiënten in verband gebracht met leverschade. Dit begint op te treden wanneer plasmaconcentraties paracetamol 4 uur na inname hoger dan 120 µg/ml zijn of 12 uur na inname hoger dan 30 µg/ml zijn.

Chronische inname van doses hoger dan 4 g/dag kan voorbijgaande hepatotoxiciteit tot gevolg hebben. De nieren kunnen tubulaire necrose oplopen en het myocard kan worden aangetast.

#### Behandeling:

In alle gevallen worden een maagaspiratie en maagspoeling uitgevoerd, bij voorkeur binnen 4 uur na inname.

Er is een specifiek antidotum voor de toxiciteit die door paracetamol wordt voortgebracht: N-acetylcysteïne, wat intraveneus of oraal kan worden toegediend.

#### **Intraveneuze route:**

300 mg/kg N-acetylcysteïne (gelijk aan 1,5 ml/kg waterige oplossing (20%), pH: 6,5) wordt aanbevolen, langs intraveneuze weg toegediend gedurende een periode van 15 minuten of 20 uur, volgens het volgende schema:

##### 1. Volwassenen

- Aanvalsdosis: 150 mg/kg (gelijk aan 0,75 ml/kg waterige oplossing (20%) N-acetylcysteïne, pH: 6,5), langzaam intraveneus toegediend of verdund in 200 ml dextrose (5%), gedurende 15 minuten.
- Onderhoudsdosis:
  - a) Eerst wordt 50 mg/kg (gelijk aan 0,25 ml/kg waterige oplossing (20%) N-acetylcysteïne, pH: 6,5) toegediend in 500 ml dextrose (5%) via een langzame infusie gedurende 4 uur.
  - b) Vervolgens wordt 100 mg/kg (gelijk aan 0,50 ml/kg waterige oplossing (20%) N-acetylcysteïne, pH: 6,5) toegediend in 1000 ml dextrose (5%) via een langzame infusie gedurende 16 uur.

## 2. Kinderen

Voor kinderen dient het volume van de dextrose (5%) oplossing voor infusie te worden aangepast op basis van de leeftijd en het gewicht van het kind om longveneuze stuwings te voorkomen.

De werkzaamheid van het antidotum is maximaal als het wordt toegediend voordat er 8 uur zijn verstreken na de vergiftiging; de werkzaamheid neemt na het achtste uur geleidelijk af en het antidotum is 15 uur na de intoxicatie niet langer werkzaam.

De toediening van de waterige oplossing (20%) N-acetylcysteïne kan worden onderbroken wanneer de resultaten van het bloedonderzoek bloedconcentraties paracetamol aangeven die lager zijn dan 200 µg/ml.

Bijwerkingen van N-acetylcysteïne i.v.: in uitzonderlijke gevallen zijn huiduitslag en anafylaxie waargenomen, doorgaans in de periode tussen 15 minuten en 1 uur na het begin van de infusie.

### **Orale route:**

Het antidotum N-acetylcysteïne moet binnen 10 uur na de overdosering worden toegediend.

### Volwassenen

De aanbevolen dosis antidotum voor volwassenen is:

- een startdosis van 140 mg/kg lichaamsgewicht
- 17 doses van 70 mg/kg lichaamsgewicht, één dosis om de 4 uur

Vóór toediening moet elke dosis tot 5% worden verdund met cola, druivensap, sinaasappelsap of water, dit vanwege de onaangename geur en de irriterende of scleroserende eigenschappen ervan. Als de dosis binnen 1 uur na inname wordt uitgebraakt, moet de dosis opnieuw worden ingenomen.

Indien noodzakelijk, kan het (met water verdunde) antidotum worden toegediend door middel van intubatie van het duodenum.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

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

ATC-code: N02BE01.

Paracetamol is een analgeticum dat ook antipyretische eigenschappen bezit.

Het precieze werkingsmechanisme van paracetamol is onbekend; wel is bekend dat paracetamol op het niveau van het centraal zenuwstelsel werkt en, in geringere mate, de opwekking van pijnlijke pulsen op perifeer niveau blokkeert.

Men vermoedt dat paracetamol de pijndrempel verhoogt door de synthese van prostaglandinen te remmen door blokkering van cyclo-oxygenasen in het centraal zenuwstelsel (met name COX-3). Paracetamol zorgt echter niet voor een significante remming van cyclo-oxygenasen in perifere weefsels.

Paracetamol stimuleert de activiteit van neergaande serotonerge routes die de transmissie van nociceptieve signalen naar het ruggenmerg vanuit perifere weefsels blokkeren. In dit verband geven sommige experimentele gegevens aan dat de toediening van antagonisten van verschillende subtypen serotonerge receptoren, intraspinaal toegediend, in staat is het antinociceptieve effect van paracetamol ongedaan te maken.

De antithermische werking is gerelateerd aan de remming van de synthese van PGE<sub>1</sub> in de hypothalamus, het fysiologisch coördinerend orgaan van het thermoregulatieproces.

### 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Bij orale toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid van paracetamol 75-85%. Het wordt alom en snel geabsorbeerd; de maximale plasmaconcentraties worden, afhankelijk van de farmaceutische vorm, binnen een periode van 0,5 tot 2 uur bereikt. De mate van binding aan plasma-eiwitten bedraagt 10%. De benodigde tijd voor het bereiken van het maximale effect bedraagt 1 tot 3 uur, en de werkingsduur bedraagt 3 tot 4 uur. Het metabolisme van paracetamol ondergaat een hepatisch *first pass*-effect, volgens een lineaire kinetiek. Deze lineariteit verdwijnt echter wanneer hogere doses dan 2 g worden toegediend. De paracetamol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd (90-95%), waarbij de eliminatie voornamelijk in de urine plaatsvindt als conjugaat met glucuronzuur en, voor een kleiner deel, met zwavelzuur en cysteïne; minder dan 5% wordt onveranderd uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd is 1,53 uur (neemt toe in geval van overdosering en bij patiënten met leverinsufficiëntie, ouderen en kinderen). Hoge doses kunnen de gebruikelijke mechanismen van hepatisch metabolisme verzadigen, wat leidt tot het gebruik van alternatieve metabole routes die aanleiding geven tot hepatotxische en mogelijk nefrotxische metabolieten als gevolg van glutathiondepletie.

Fysiopathologische variaties:

Nierinsufficiëntie: in geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 10 ml/min) is de eliminatie van paracetamol en metabolieten van paracetamol vertraagd.

Ouderen: het conjugatievermogen is ongewijzigd. Er is een toename van de eliminatiehalfwaardetijd van paracetamol waargenomen.

### **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Paracetamol geeft in therapeutische doses geen toxische effecten en veroorzaakt uitsluitend in zeer hoge doses centrilobulaire levernecrose bij dieren en mensen. Bij zeer hoge dosisniveaus veroorzaakt paracetamol ook methemoglobinemie en oxidatieve hemolyse bij honden en katten en, in zeer zeldzame gevallen, bij de mens.

In onderzoeken naar chronische, subchronische en acute toxiciteit, uitgevoerd met ratten en muizen, zijn gastro-intestinale laesies, veranderingen in bloedtelling, degeneratie van de lever en nierparenchym, waaronder necrose, waargenomen. De oorzaken van deze veranderingen zijn enerzijds toegeschreven aan het werkingsmechanisme en anderzijds aan het metabolisme van paracetamol. Ook bij de mens is gezien dat de metaboliëten de toxische effecten en de bijbehorende veranderingen in de organen lijken voort te brengen. Voorts zijn zeer zeldzame gevallen van reversibele chronische agressieve hepatitis beschreven tijdens langdurig gebruik (bijv. 1 jaar) in therapeutische doseringen. In geval van subtoxische doses kunnen tekenen van intoxicatie optreden na 3 weken behandeling. Daarom dient paracetamol niet gedurende lange perioden en ook niet in hoge doseringen te worden ingenomen.

Uit aanvullende onderzoeken kwamen geen aanwijzingen naar voren voor een relevant genotoxisch risico van paracetamol in therapeutische doseringen, d.w.z. in niet-toxische doseringen.

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

Vruchtbaarheid: onderzoeken naar chronische toxiciteit bij dieren tonen aan dat hoge doses paracetamol zorgen voor testaculaire atrofie en remming van de spermatogenese; het belang van dit feit voor het gebruik ervan bij de mens is onbekend.

## **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**

Blisterverpakking en HDPE-potten: 2 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 1000 mg tabletten worden in een blisterverpakking geleverd in verpakkingsgrootten van 8, 10, 12, 15, 16, 20, 24, 30, 32, 40, 50, 60, 90 tabletten.

Paracetamol Hualan 1000 mg tabletten worden geleverd in een HDPE-verpakking met een polyolefine deksel met PET/Al/PE-folie gelamineerde sluiting in een verpakkingsgrootte van 100 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 131323

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 december 2023

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

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 29 augustus 2025.