

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracaldran 500 mg, zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 500 mg paracetamol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 58,2 mg sorbitol en 6,0 mg propyleenglycol.

De capsules bevatten mogelijk sporen van sojalecithine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht.

Een witte, ovale zachte gelatine capsule.

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

Pediatrische patiënten

Kinderen met een lichaamsgewicht onder de 30 kg (ongeveer jonger dan 9 jaar):

- Paracaldran 500 mg dient niet te worden gebruikt bij kinderen met een lichaamsgewicht onder de 30 kg (ongeveer jonger dan 9 jaar). Andere formuleringen en sterktes zijn meer geschikt voor die kinderen.

Kinderen met een lichaamsgewicht tussen de 31 en 55 kg (ongeveer 9 tot 15 jaar):

- Voor kinderen met een lichaamsgewicht van 31 – 40 kg (ongeveer 9 tot 12 jaar): neem 1 capsule (500 mg) per keer, maximaal 4 capsules (2000 mg) per 24 uur.
- Voor kinderen met een lichaamsgewicht van 41 – 55 kg (ongeveer 12 tot 15 jaar): neem 1 capsule (500 mg) per keer, maximaal 6 capsules (3000 mg) per 24 uur.

De lagere toedieningsfrequentie is bedoeld voor kinderen in de ondergrens van de desbetreffende leeftijdscategorie.

Voor kinderen met een lichaamsgewicht onder de 50 kg (ongeveer jonger dan 12 jaar) mag de dagelijkse hoeveelheid niet hoger zijn dan 60 mg/kg lichaamsgewicht.

Volwassenen en kinderen die meer dan 55 kg wegen (vanaf ongeveer 15 jaar):

De gebruikelijke dosering is 1 tot 2 capsules (500 – 1000 mg) per keer, met een maximum van 6 capsules (3000 mg) elke 24 uur.

Gebruiksaanwijzing:

- Het toedieningsinterval dient tenminste 4 uur te bedragen
- Niet gebruiken in combinatie met andere paracetamol-bevattende producten
- De aangegeven dosering per 24 uur niet overschrijden vanwege het risico op ernstige schade aan de lever (zie rubriek 4.4 en 4.9)
- Afhankelijk van terugkeer 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 deze symptomen worden erger, of als er zich andere symptomen voordoen, dient de behandeling te worden gestopt en een arts te worden geraadpleegd.

- Nierinsufficiëntie

In geval van onvoldoende werking van de nieren (nierinsufficiëntie, creatinineklaring <10 ml/min), dient de dosis te worden verlaagd:

Glomerulaire filtratiesnelheid	Dosis
10 - 50 ml/min	500 mg/6 uur
< 10 ml/min	500 mg/8 uur

- Leverinsufficiëntie

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 2000 mg/dag) in de volgende situaties:
 - Volwassenen die minder dan 50 kg wegen
 - Milde tot matige leverinsufficiëntie
 - Chronisch alcoholisme
 - Chronische ondervoeding
 - Uitdroging

Wijze van toediening

Paracaldran 500 mg wordt oraal toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Langdurig of frequent gebruik wordt afgeraden.
- Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van paracetamol aan patiënten met leverinsufficiëntie en nierinsufficiëntie.
- Patiënten moeten het advies krijgen om niet gelijktijdig nog andere producten te gebruiken die ook paracetamol bevatten.
- Het in één keer innemen van meerdere dagelijkse doses kan ernstige schade aan de lever toebrengen; in dergelijke gevallen treedt geen bewusteloosheid op. Er dient echter wel direct medische hulp te worden ingeroepen, zelfs wanneer de patiënt zich goed voelt, vanwege het risico op onomkeerbare schade aan de lever (zie rubriek 4.9).
- Langdurig gebruik kan schadelijk zijn, behalve onder medisch toezicht. Bij jonge mensen die worden behandeld met 60 mg/kg/dag paracetamol is de combinatie met een ander antipyreticum niet toegestaan, behalve bij gebrek aan werkzaamheid.
- Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van paracetamol aan patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, lichte 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, symptomen van een andere infectie of aanhouden van symptomen, moet de behandeling worden heroverwogen.
- Na langdurig gebruik (> 3 maanden) van analgetica met inname om de dag of vaker, kan hoofdpijn optreden of verergeren. Hoofdpijn die is veroorzaakt door overmatig gebruik van analgetica (middelenafhankelijke hoofdpijn) mag 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.
- Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
- De capsules bevatten sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
- Paracaldran 500 mg bevat lecithine afkomstig van sojaolie. Patiënten die allergisch zijn voor pinda's of soja mogen dit medicijn niet gebruiken.
- 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 daardoor kunnen er interacties optreden met andere geneesmiddelen die dezelfde metaboliseroute volgen of die route kunnen remmen of induceren. Bij chronisch alcoholmisbruik en bij gebruik van geneesmiddelen die leverenzymen induceren, zoals barbituraten en tricyclische antidepressiva, kan een overdosering met paracetamol ernstiger verlopen door verhoogde en versnelde vorming van toxische metabolieten.
- Voorzichtigheid is geboden 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 doen toenemen.
- De absorptiesnelheid van paracetamol kan worden verhoogd door metoclopramide of domperidon, en cholestyramine kan de absorptie van paracetamol verminderen.
- 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 incidenteel 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 vermindering 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 vermindering 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.
- Effect op laboratoriumtesten: paracetamol kan de urinezuurtest met wolframfosforzuur beïnvloeden, evenals de bloedsuikertest met glucose-oxidaseperoxidase.

- 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 zwangere vrouwen duidt erop dat paracetamol niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. 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 gebruikt indien dit klinisch noodzakelijk is, maar het middel dient zo kort mogelijk in de laagste werkzame dosis en in de geringst mogelijke frequentie te worden gebruikt.

Borstvoeding

Na orale toediening wordt paracetamol in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Er is geen melding gemaakt van ongewenste effecten op kinderen die borstvoeding hebben gekregen. Paracaldran 500 mg kan daarom worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn onvoldoende gegevens om aan te kunnen tonen dat paracetamol invloed heeft op de vruchtbaarheid.

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

Paracaldran 500 mg heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van Paracaldran 500 mg.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

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).

Systeem/orgaanklassen	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
	Overgevoeligheidsreacties (angio-oedeem, moeilijke ademhaling, zweten, misselijkheid, hypotensie, shock, anafylaxie), waardoor de behandeling moet worden gestaakt	Zeer zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bronchospasme bij patiënten die gevoelig zijn voor aspirine of andere NSAIDs (door analgetica geïnduceerd astma)	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie	Zeer zelden

Psychische stoornissen	Depressie, verwardheid, hallucinaties	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Tremor, hoofdpijn	Zelden
Oogaandoeningen	Afwijkingen in het gezichtsvermogen	Zelden
Hartaandoeningen	Oedeem	Zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	Bloedingen, buikpijn, diarree, misselijkheid, braken	Zelden
Lever- en galaandoeningen*	Afwijkende leverfunctie, leverfalen, levernecrose, geelzucht	Zelden
	Hepatotoxiciteit	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, uitslag, zweten, purpura, urticaria	Zelden
	Exantheem, ernstige huidreacties	Zeer zelden
	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), toxische necrolyse (TEN), geneesmiddelgeïnduceerde dermatose, Stevens-Johnson-syndroom	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Steriele pyurie (troebele urine) en renale bijwerkingen (ernstige nierinsufficiëntie, interstitiële nefritis, hematurie, anurie)	Zeer zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Duizeligheid (exclusief vertigo), malaise, koorts, sedatie, een niet nader gespecificeerde geneesmiddelinteractie	Zelden
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Overdosering en intoxicatie	Zelden

* Hoeveelheden van slechts 6 gram paracetamol kunnen al leverbeschadiging veroorzaken (bij kinderen die meer wegen dan 140 mg/kg). Grotere hoeveelheden paracetamol kunnen onomkeerbare hepatische necrose veroorzaken. Leverbeschadiging is gemeld na chronisch gebruik van 3-4 gram paracetamol per dag.

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

Leverbeschadiging is mogelijk bij volwassenen die éénmalig 10 g of meer paracetamol hebben ingenomen. Bij inname van 5 g paracetamol of meer kan leverbeschadiging ontstaan als de patiënt risicofactoren heeft (zie hieronder).

Risicofactoren

Als de patiënt:

- langdurig behandeld wordt met carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, rifampicine, St. Janskruid of andere geneesmiddelen die leverenzymen induceren;
- of
- regelmatig meer dan de aanbevolen hoeveelheden alcohol consumeert;
- of
- waarschijnlijk glutathiondepletie heeft, bijv. eetstoornissen, cystische fibrose, Hiv-infectie, ondervoeding, cachexie.

Symptomen

De symptomen van een paracetamoloverdosering in de eerste 24 uur zijn bleekheid, misselijkheid, anorexie, braken en buikpijn. 12 to 48 uur na toediening zou leverschade kunnen blijken. Afwijkingen in de metabolisering van glucose en metabole acidose kunnen ontstaan. Bij ernstige vergiftiging kan leverfalen ontstaan wat kan leiden tot encefalopathie, bloedingen, hypoglykemie, cerebraal oedeem en overlijden. Ook als er geen ernstige leverschade is, kan acuut nierfalen met acute tubulaire necrose,

wat zeer waarschijnlijk het geval is bij pijn in de lies, hematurie en proteïnurie, voorkomen. Hartritmestoornissen en pancreatitis zijn gerapporteerd.

Behandeling

Bij overdosering met paracetamol is onmiddellijke behandeling noodzakelijk. Zelfs zonder significante vroege symptomen dienen patiënten met spoed naar het ziekenhuis te gaan voor directe medische zorg. Symptomen kunnen beperkt zijn tot misselijkheid en braken en duiden mogelijk niet op de ernst van de overdosering of het risico op orgaanschade. Behandeling dient in overeenstemming te zijn met de gevestigde behandelingsrichtlijnen.

Behandeling met geactiveerde kool dient overwogen te worden als de overdosis minder dan een uur geleden is ingenomen. De paracetamolconcentratie in het plasma dient gemeten te worden vanaf 4 uur na blootstelling (eerdere concentraties zijn onbetrouwbaar). Behandeling met antidotum N-acetylcysteïne (NAC), mag gebruikt worden tot 24 uur na inname van paracetamol, het maximale beschermende effect wordt echter verkregen tot maximaal 8 uur na inname. Na deze tijd vermindert het effect van het antidotum sterk. Indien nodig dient de patiënt intraveneuze N-acetylcysteïne te krijgen, in lijn met het vastgestelde dosisschema. Als braken geen probleem is, kan orale methionine een geschikt alternatief zijn voor afgelegen gebieden, buiten het ziekenhuis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige analgetica en antipyretica; aceetanilidederivaten, 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 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. In een onderzoek naar acute pijn met paracetamol was er in de nuchtere en niet-nuchtere toestand geen verschil in het moment waarop er verlichting van de pijn optrad.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt paracetamol snel en bijna volledig geabsorbeerd in het maag-darmstelsel. De maximale plasmaconcentratie wordt na 15 minuten tot 1,5 uur na inname bereikt. De maximale concentratie wordt na 30 minuten tot 2 uur bereikt na de inname van reguliere paracetamol capsules. De concentratie in plasma bereikt een piek in 30 tot 60 minuten en de plasma-halfwaardetijd is 1 – 4 uur na therapeutische doses.

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.

In pasgeborenen en kinderen tot 12 jaar is sulfaatconjugatie de belangrijkste eliminatieroute en is er minder glucuronidering dan in volwassenen. De totale eliminatiecapaciteit in kinderen is in het algemeen gelijk aan die van volwassenen door de verhoogde sulfatiecapaciteit.

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.

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

Capsulevulling

Macrogol 400

Macrogol 600

Gezuiverd water

Propyleenglycol

Povidon K30

Silica, colloïdaal watervrij

Capsulewand

Gelatine

Vloeibare sorbitol, gedeeltelijk gedehydrateerd

Gezuiverd water

Glycerol

Titaandioxide (E171)

Lecithine

Triglyceriden middellange keten

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVDC/PVC//Alu/PET blisterverpakking, verpakt in een doosje.

Verpakkingsgrootten van 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 or 32 capsules in blisterverpakkingen.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Houder van de vergunning

Patheon Softgels B.V.
De Posthoornstraat 7
5048 AS Tilburg
Nederland

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

RVG 132277

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 december 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST