

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paracetamol/Coffeïne PharmaMatch 500/65 mg, zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 500 mg paracetamol en 65 mg coffeïne.

Hulpstof met bekend effect:

Elke zachte capsule bevat 126 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule

Oranje, ondoorzichtig gekleurde, ovaalvormige zachte gelatinecapsules gevuld met een gebroken witte tot oranje gekleurde suspensie, bedrukt met "PCF" in zwarte, gekleurde, eetbare inkt ($19,0 \pm 1,0$ mm lang x $10,5 \pm 1,0$ mm breed).

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/65-130 mg) per keer, maximaal 6 capsules (3000 mg / 390 mg) per 24 uur

Pediatrische patiënten

Kinderen en jongeren tot 15 jaar:

12-15 jaar (40-55 kg): 1 capsule per keer, maximaal 3 capsules per 24 uur.

Paracetamol/Coffeïne PharmaMatch 500/65 mg, zachte capsules is niet geschikt voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Aanwijzingen voor gebruik:

- De laagst mogelijke dosering die nodig is om effectiviteit te bereiken, dient te worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijke periode.
- Het toediening interval moet minstens 4 uur 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).
- 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. 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

Paracetamol/Coffeïne PharmaMatch 500/65 mg, zachte capsules worden oraal ingenomen en moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor paracetamol, coffeïne of voor één 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-cirrhotische 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.

Voorzichtigheid is geboden bij astmatische patiënten die gevoelig zijn voor acetylsalicylzuur, omdat lichte bronchospasmen zijn gemeld als kruisreactie na gebruik van paracetamol.

Gezellen 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 glutathion-depletie zoals sepsis, kan het gebruik van paracetamol het risico op metabole acidose verhogen (zie rubriek 4.9).

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Paracetamol/Coffeïne PharmaMatch 500/65 mg, zachte capsules bevatten coffeïne

Dit middel bevat 65 mg coffeïne in elke capsule. Gelijktijdig gebruik van grote hoeveelheden coffeïne (koffie, thee en cola) dient vermeden te worden. Dit kan duizeligheid, nervositeit en slapeloosheid veroorzaken.

Paracetamol/Coffeïne PharmaMatch 500/65 mg, zachte capsules bevatten sorbitol

Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding. Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.

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).

In geval van gelijktijdige behandeling met probenecide dient de dosis paracetamol te worden verlaagd, omdat probenecide de klaring van paracetamol met 50% verminderd 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 verminderd 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 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.

Verstoring van laboratoriumtesten: paracetamol kan de urinezuurtest met wolframfosforzuur beïnvloeden, evenals de bloedsuikertest met glucose-oxidase-peroxidase.

Coffeïne kan de eliminatie van lithium uit het lichaam verhogen. Gelijktijdige inname is hierdoor niet aangeraden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen geeft geen aanwijzingen van misvormingen noch van foeto-/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 laagste effectieve dosis en in de geringst mogelijke frequentie te worden gebruikt. Er zijn aanwijzingen dat overmatig gebruik van coffeïne tijdens de zwangerschap kan leiden tot een laag geboortegewicht of een miskraam. Dierstudies toonden teratogene of foetotoxische effecten van coffeïne bij hoge doses. Paracetamol/Coffeïne PharmaMatch 500/65 mg, zachte capsules wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens zwangerschap.

Borstvoeding

Paracetamol wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen ongewenste effecten gemeld bij kinderen die borstvoeding kregen. Coffeïne in borstvoeding zou mogelijk een stimulerend effect hebben op kinderen die borstvoeding krijgen. Paracetamol/Coffeïne PharmaMatch 500/65 mg, zachte capsules wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten op vruchtbaarheid bij normaal gebruik van Paracetamol/Coffeïne PharmaMatch 500/65 mg, zachte capsules.

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

Dit geneesmiddel heeft, voor zover bekend, 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).

Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Agranulocytose (na langdurig gebruik), Trombocytopenische purpura, Leukopenie, Hemolytische anemie, Trombocytopenie.
	Zeer zelden	Pancytopenie.
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Allergiën (exclusief angio-oedeem).
	Zeer zelden	Overgevoeligheidsreactie (angio-oedeem, moeilijke ademhaling, zweten, misselijkheid, hypotensie, shock, anafylaxie), waardoor de behandeling moet worden gestaakt.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Hypoglykemie.
Psychische stoornissen	Zelden	Depressie, Verwardheid, Hallucinaties.
	Zeer zelden	Zenuwachtigheid.
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden	Tremor, Hoofdpijn, Duizeligheid (exclusief vertigo).
Oogaandoeningen	Zelden	Visusafwijkingen.
Hartaandoeningen	Zelden	Oedeem.
Ademhalingsstelsel - borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Bronchospasme bij patiënten die gevoelig zijn voor aspirine en andere NSAIDs (analgetisch astma).
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zelden	Bloedingen, Buikpijn, Diarree Misselijkheid, Braken.
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Leverfalen, Levernecrose, Geelzucht, afwijkende leverfunctie.
	Zeer zelden	Hepatotoxiciteit.
	Niet bekend	Acute hepatitis.
Huid- en onderhuids aandoeningen	Zelden	Pruritus , Uitslag , Zweten , Purpura , Urticaria.
	Zeer zelden	Exantheem Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties zijn gemeld.

	Niet bekend	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), Toxische necrolyse (TEN), Geneesmiddelgeïnduceerde dermatose, Stevens-Johnson-syndroom.
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Steriele pyurie (troebele urine) en renale bijwerkingen (ernstige nierfunctiestoornis, interstitiële nefritis, hematurie, anuresis).
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Malaise, pyrexie, sedatie, niet nader gespecificeerde geneesmiddeleninteractie.
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zelden	Overdosering en vergiftiging.

Wanneer de aanbevolen paracetamol-coffeïne dosering gecombineerd wordt met coffeïne inname uit voedsel en dranken, kan de resulterende hogere dosis coffeïne de kans op coffeïne gerelateerde bijwerkingen, zoals insomnie, rusteloosheid, ongerustheid, prikkelbaarheid, hoofdpijn, gastro-intestinale verstoringen en palpitaties vergroten.

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 glutathion-depletie 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 paracetamolintoxicatie zijn nausea, braken, anorexia, bleekheid en abdominale pijn en deze symptomen treden gewoonlijk binnen 24 uur na inname op. Vanaf een overdosis paracetamol van 140 mg/kg 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 prothrombine spiegels die 12 tot 48 uur na toediening kunnen verschijnen. Klinische verschijnselen van leverbeschadiging worden gewoonlijk voor het eerst zichtbaar na twee dagen, en bereiken een maximum na 4 tot 6 dagen.

Een overdosis coffeïne kan resulteren in epigastrische pijn, braken, diurese, tachycardie of cardiale aritmie, stimulatie van het centraal zenuwstelsel (insomnie, rusteloosheid, opwinding, agitatie, nervositeit, tremors en convulsies).

Het moet vermeld dat, willen met dit product klinisch significante symptomen van een coffeïne overdosis voorkomen, de ingenomen hoeveelheid geassocieerd zou zijn met ernstige paracetamol gerelateerde levertoxiciteit.

Spoedbehandeling:

Onmiddellijke ziekenhuisopname, zelfs als er geen symptomen van overdosering aanwezig zijn.

Bij bevestiging of vermoeden van overdosering, neem onmiddellijk contact op met het antigifcentrum NVIC:

Tel: +31 88 75 585 61

Email: productnotificatie@umcutrecht.nl

Website: <http://www.productnotification.nl>

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, kan absorptie verminderende therapie worden toegepast: maagspoeling indien uitvoerbaar binnen 1 uur na inname, en toediening van geactiveerde kool.

De behandeling omvat toediening van het antidotum N-acetylcysteïne (NAC) of methionine, intraveneus of oraal (dan geen geactiveerde kool toedienen!), indien mogelijk voor het 10e 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 één tot twee weken terugkeren tot normaal met volledig herstel van de leverfunctie. In zeer zeldzame gevallen kan echter levertransplantatie noodzakelijk zijn.

Voor de behandeling van coffeïne overdosering bestaat er geen specifiek antidotum, en is de behandeling symptomatisch. Er zou een rol kunnen zijn voor (kortwerkende) bèta adrenoreceptor antagonisten in geval van ernstige cardiotoxische effecten. Patiënten met hypotensie zouden eerst behandeld moeten worden met toediening van isotonische vloeistof (bijvoorbeeld NaCl 0,9%) en mogelijk met noradrenaline. In geval van hardnekkige hypotensie, kan de toediening van beta adrenoreceptor antagonisten overwogen worden omdat deze de vasodilatatie van coffeïne zou kunnen verminderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Aniliden, ATC Code: N02BE51

Paracetamol/Coffeïne PharmaMatch 500/65 mg, zachte capsules bevat paracetamol en coffeïne. Paracetamol heeft een analgetische en antipyretische werking. 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 onstekingsremmend 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 NSAIDs bij paracetamol geheel of grotendeels afwezig zijn. Paracetamol is dan ook een goed alternatief voor NSAIDs voor het bestrijden van pijn en koorts.

Coffeïne stimuleert het centrale zenuwstelsel. Coffeïne kan het analgetisch effect van paracetamol verbeteren door verschillende mogelijke mechanismes: (i) blokkade van de perifere pronociceptieve acties van adenosine; (ii) activatie van het centrale noradrenerge systeem wat resulteert in een endogeen pijn onderdrukkingssysteem; (iii) Centrale zenuwstelselstimulatie met als resultaat een modulatie van de affectieve component van pijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Paracetamol

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 geconjugerd 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 hoofdzakelijk uitgescheiden met de urine. 90% van de ingenomen dosis wordt via de nieren 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.

Coffeïne

Absorptie

Na orale toediening wordt coffeïne snel en in wezen volledig geabsorbeerd vanuit het gastrointestinaal stelsel. Maximale plasma concentraties worden bereikt na 30 - 60 minuten, afhankelijk van de dosis, gezondheid en comedicaatie van de testgroep in niet nuchtere staat. Er is geen bewijs voor een pre-systemisch metabolisme. Een orale dosis van 65 mg coffeïne resulteert in een maximale plasma concentratie van 2 mg/l.

Distributie

Coffeïne wordt wijd verspreid over het gehele lichaam. De gemiddelde plasma eiwit binding bedraagt ongeveer 35 %. De verdeling vindt plaats over alle lichaamscompartimenten, waarbij het centraal zenuwstelsel snel wordt bereikt.

Biotransformatie

In de lever treedt nagenoeg volledige metabolisatie (~99%) op via oxydatie en de-methylering tot diverse xanthine verbindingen die worden uitgescheiden met de urine. Coffeïne wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP1A2 en, in mindere mate door CYP2E1.

Eliminatie

De eliminatie gebeurt nagenoeg volledig door metabolisme ter hoogte van de lever bij volwassenen. Enkel een klein percentage (1 à 2%) van de hoeveelheid ingenomen coffeïne wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De gemiddelde eliminatie-halfwaardetijd na orale inname is ongeveer 4.9 uur met een bereik van 1.9 – 12.2 uur.

Paracetamol en coffeïne

Er is geen saturatie van de eliminatieprocessen met daarop volgende risico's van toegenomen halfwaardetijd en toxiciteit waargenomen voor paracetamol. De absorptie van beide actieve bestanddelen (paracetamol en coffeïne) is snel zoals beschreven in de individuele farmacokinetische eigenschappen. Er zijn geen klinisch relevante interacties waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen conventionele studies beschikbaar voor paracetamol op basis van de momenteel aanvaarde normen voor de evaluatie van de toxiciteit voor de voortplanting en de ontwikkeling. Niet van toepassing voor coffeïne.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

Macrogol 400 (E1521)

Povidone K-30 (E1201)

Gezuiverd water

Capsulewand:

Gelatine 160 Bloom (E441)

Sorbitol vloeibaar, gedeeltelijk gedehydrateerd (E420)

Titaniumdioxide (E171)

FD&C Geel #6 (E110)

Gezuiverd water

Inkt opdruk (Opacode Black-S-1-17823):

Schellakglazuur 45% (20% veresterd) in ethanol (E904)

Isopropylalcohol

Ferrosoferrioxide/zwart oxide (E172)

N-butylalcohol, propyleenglycol (E1520)

Ammoniumhydroxide 28 %.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De zachte capsules zijn beschikbaar in witte ondoorzichtige PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen.

Elke verpakking bevat 8, 10, 12, 14, 20, 24, 48 of 50 capsules.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale voorschriften.

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

PharmaMatch B.V
Van Boshuizenstraat 12
1083 BA Amsterdam
Nederland

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

RVG 132302

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2026.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST